КАРЕН МАРКДАНТЕ
KAREN J. MARKDANTE, MD

ПРОФЕССОР ПЕДИАТРИИ, ПЕДАГОГ И АВТОР НАУЧНЫХ СТАТЕЙ
PROFESSOR, DEPARTMENT OF PEDIATRICS

РОБЕРТ КЛИГМАН
ROBERT M. KLIEGMAN, MD

ПРОФЕССОР, ПЕДИАТР, ПРЕДСЕДАТЕЛЬ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА ВИСКОНСИНА
PROFESSOR AND CHAIR EMERITUS, DEPARTMENT OF PEDIATRICS

ОСНОВЫ ПЕДИАТРИИ ПО НЕЛЬСОНУ

- ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ДОСТИЖЕНИЙ В ПЕДИАТРИИ
- РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ДЕТСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- КЛЮЧЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ
- ИЛЛЮСТРАЦИИ И ОСНОВНЫЕ ТАБЛИЦЫ ДЛЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА

8-Е ИЗДАНИЕ

КАРЕН МАРКДАНТЕ • РОБЕРТ КЛИГМАН

ОСНОВЫ ПЕДИАТРИИ ПО НЕЛЬСОНУ

8-Е ИЗДАНИЕ

ещё больше книг на нашем Телеграме и ВКонтакте

@umniymedik

Москва
2021

Библиотека Медика: @umniymedik

УДК 616-053.2
ББК 57.3
М26

Nelson Essentials of Pediatrics, 8th Edition
by Karen Marcdante, MD, Robert M. Kliegman, MD

Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

This edition of Nelson Essentials of Pediatrics, 8th Edition by Karen Marcdante and Robert M. Kliegman is published by arrangement with Elsevier Inc.
(Книга «Основы педиатрии по Нельсону», 8 издание, авторов Карен Маркданте и Роберта Клигмана, публикуется с разрешения Elsevier Inc.)

ISBN 9780323511452
Перевод *Елены Валентиновны Кокаревой*, преподавателя английского языка в РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Предисловие *Сергея Бутрия*, практикующего врача-педиатра и автора блога о доказательной педиатрии

Перевод выполнен «Издательством «Эксмо», которое несет полную ответственность за достоверность и качество материала.
Обращаем внимание, что врачи и работники здравоохранения должны полагаться на свой врачебный опыт и знания при оценке и использовании методов и экспериментов, описанных в данной книге. В частности, в связи с быстрым развитием медицинских наук необходимо проводить независимую проверку диагнозов и корректировку дозировок лекарств.
Elsevier, авторы, редакторы или соавторы не несут ответственности за достоверность перевода и за любой ущерб, нанесенный здоровью людей или имуществу, вызванный качеством продукции, халатностью или иным действием, либо вследствие использования любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в данном материале.

Маркданте, Карен.

М26 Основы педиатрии по Нельсону / Карен Маркданте, Роберт Клигман ; [перевод с английского Е. В. Кокаревой]. — 8-е издание. — Москва : Эксмо, 2021. — 848 с. — (Медицинский атлас: культовый бестселлер).

ISBN 978-5-04-099031-3

Эта книга — краткое собрание всех необходимых теоретических основ, которые понадобятся начинающему врачу-педиатру. Основные знания, которые понадобятся студентам-медикам для подготовки к экзаменам, специалистам для того, чтобы освежать информацию и обращаться к изданию в качестве настольной книги, а также ординаторам, медицинским сестрам и другим медработникам, чтобы углубить свою экспертизу.

8-е издание содержит четко структурированные главы, дополненные списком рекомендованной литературы и примерами из врачебной практики с подробным разбором. Также издание дополнено таблицами, схемами и фотографиями, которые помогают в изучении основ педиатрии.

УДК 616-053.2
ББК 57.3

© Кокарева Е.В., перевод на русский язык, 2020
© Бутрий С.А., предисловие, 2021
© Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2021

ISBN 978-5-04-099031-3

Библиотека Медика:  **@umniymedik**

Карен Дж. Маркданте, профессор, отделение педиатрии, Медицинский колледж Висконсина, Детская больница Висконсина, Милуоки, штат Висконсин.

Роберт М. Клигман, профессор и почетный председатель отделения педиатрии, , Медицинский колледж Висконсина, Детская больница Висконсина, Милуоки, штат Висконсин.

Замечания

Теория и практика педиатрии непрерывно развиваются. По мере того как исследования и накопленный опыт расширяют наши представления, появляется необходимость в новых методах диагностики и лечения.

Врачи и исследователи должны всегда полагаться на собственный опыт и знания при оценке любой информации, методов и экспериментов, описанных далее. При использовании этой информации они должны руководствоваться собственной безопасностью и безопасностью других людей, включая тех, за кого они несут профессиональную ответственность.

При всем уважении к производителям описанных фармацевтических продуктов, читателю следует проверить последнюю информацию, касающуюся использования этих продуктов, в том числе состав, дозировку, способы и длительность применения, а также противопоказания. Ответственность за постановку диагноза, назначение лечения и выбор препаратов для каждого конкретного пациента лежит на лечащем враче.

В соответствии с действующим законодательством, ни издатель, ни авторы не несут ответственности за возможный ущерб здоровью, причиненный в результате использования какой-либо информации, содержащейся в этой книге.

Библиотека Медика:   **@umniymedik**

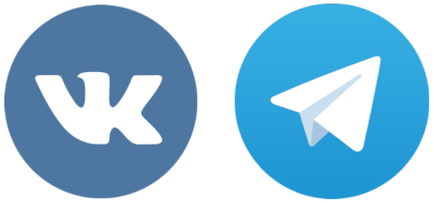
ещё больше книг на нашем Телеграме и ВКонтакте

  **@umniymedik**

Эта книга посвящается нашим пациентам, которые вдохновляют нас на поиск нового, и нашим учителям и коллегам, истинным профессионалам, чей пытливый ум и преданность делу способствуют прогрессу медицинской науки и практики.

Библиотека Медика:  **@umniymedik**

ещё больше книг на нашем Телеграме и ВКонтакте

 **@umniymedik**

ПРЕДИСЛОВИЕ

Говорят, что знания удваиваются каждые два года, а мощность компьютеров — каждые восемнадцать месяцев. Эти динамические изменения позволяют нам использовать новые технологии, настолько быстро, насколько оперативно мы их осваиваем. Взаимодействие медицины и технологии помогает с каждым годом обеспечивать все более эффективное и безопасное лечение, по мере того как наши коллеги-ученые все глубже раскрывают патофизиологию и механизмы болезней. Наша цель как издателей и авторов этой книги состоит в том, чтобы не только предоставить классические фундаментальные знания, которые мы используем каждый день, но в краткой и доступной манере проинформировать о последних достижениях медицины тех, кто стремится к успешной карьере в этой области.

Мы еще раз обновили информацию, дополнив её теми достижениями, которые были сделаны со времени последнего издания. Мы полагаем, что это позволит изучить распространенные и классические детские болезни в традиционном, логичном формате и поможет вам получить новые знания, которые вы сможете использовать в своей работе. В число авторов вошли руководители студенческой клинической практики и ординатуры, так что и студенты, и практикующие врачи смогут получить необходимые знания и навыки, которые понадобятся им в практической работе и для подготовки к экзаменам.

Мы гордимся тем, что являемся частью команды, прокладывающей тысячам будущих врачей путь в педиатрию.

Карен Дж. Маркданте
Роберт М. Клигман

ПРИЗНАТЕЛЬНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность Джеймсу Мерриту, Дженнифер Шрейнер, Аманде Минчер и их команде за помощь и внимание к деталям. Мы также благодарим нашу коллегу Кэролин Редман, чье активное участие способствовало появлению этого нового издания. И наконец, мы благодарим наших супругов за их терпение и поддержку на протяжение всей работы.

Библиотека Медика: @umniymedik

АВТОРЫ

Лиза М. Аллен
Профессор педиатрической и подростковой гинекологии,
Отделение акушерства и гинекологии,
Университет Торонто;
Руководитель отделения педиатрической гинекологии
Госпиталя для больных детей;
Руководитель отделения гинекологии
Больницы Маунт Синай;
Организатор сайта отделения акушерства и гинекологии Больницы Женского колледжа,
Торонто, Онтарио, Канада
Подростковая медицина

Уоррен П. Бишон
Профессор педиатрии
Медицинский колледж Карвера,
Университет Айовы;
Детская больница Университета Айовы;
Айова-Сити, Айова
Пищеварительная система

Ким Блейк
Профессор медицины
Отделение общей педиатрии
Медицинский центр IWK;
Отдел медицинского образования
Университет Далхаузи,
Галифакс, Канада
Подростковая медицина

Аманда Брандоу
Ассоциированный профессор педиатрии
Отделение гематологии и онкологии
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Гематология

Грей М. Бучанан
Ассоциированный профессор семейной медицины
Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, Южная Каролина;
Директор Программы постдипломного образования по семейной медицине;
Гринвилл, Южная Каролина
Психические расстройства

Эйприл О. Бучанан
Ассоциированный профессор педиатрии
Заместитель декана по учебной работе
Медицинская школа Гринвилла Университета Южной Каролины;
Детская больница Гринвилла
Гринвилл, Южная Каролина
Питание детей и нарушения питания

Джеймс У. Вербски
Ассоциированный профессор педиатрии и микробиологии/ иммунологии
Медицинский директор Лаборатории клинических иммунологических исследований
Медицинский директор клинических и трансляционных исследований
Медицинский колледж Висконсина
Детская больница Висконсина
Милуоки, Висконсин
Иммунология

Сурабхи Б. Вора
Ассистент-профессор педиатрии (инфекционные болезни)
Медицинская школа Вашингтонского университета;
Детская больница Сиэтла
Сиэтл, Вашингтон
Инфекционные болезни

Ахмене Гхавам
Детский реаниматолог
Медицинский колледж Висконсина
Детская больница Висконсина
Милуоки, Висконсин
Профессия педиатра

Кларенс У. Гоуэн
Профессор, председатель фонда Медицинской школы Западной Вирджинии
Отделение педиатрии
Медицинская школа Западной Вирджинии
Старший вице-президент по учебной работе;
Детская Больница королевских дочерей
Норфолк, Вирджиния
Фетальная и неонатальная медицина

Ларри А. Гринбаум
Профессор педиатрии
Директор отделения педиатрической нефрологии
Медицинская школа Университета Эмори;
Управление детского здравоохранения Атланты
Атланта, Джорджия
Жидкости и электролиты

Элисон Х. Даунз
Ассистент-профессор клинической педиатрии
Медицинская школа Перельмана Университета Пенсильвании
Отделение проблем развития и поведения
Детская больница Филадельфии
Филадельфия, Пенсильвания
Психосоциальные проблемы

Дэвид Диммок
Медицинский директор
Детский институт геномной медицины Рэди
Сан-Диего, Калифорния
Метаболические нарушения

Алана М. Карп
Врач-стажер, детская нефрология
Медицинская школа Университета Эмори
Атланта, Джорджия
Жидкости и электролиты

Мэри Ким
Отделение дерматологии,
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Дерматология

Мэтью П. Кронман
Ассоциированный профессор педиатрии (инфекционные заболевания)
Медицинская школа Университета штата Вашингтон;
Содиректор Программы профилактики инфекций
Детская больница Сиэтла
Сиэтл, Вашингтон
Инфекционные болезни

Библиотека Медика: @umniymedik

Клаудиа С. Кроуэлл
Ассистент-профессор педиатрии (инфекционные заболевания)
Медицинская школа Университета штата Вашингтон
Директор Программы по инфекционным заболеваниям QAPI
Детская больница Сиэтла
Сиэтл, Вашингтон
Инфекционные болезни

Пол А. Леви
Ассистент-профессор педиатрии и патологии
Медицинский колледж Альберта Эйнштейна
Детская больница в Монтефиоре
Бронкс, Нью-Йорк
Человеческая генетика и дисморфология

Дэвид А. Левин
Профессор педиатрии
Руководитель отделения доврачебного образования
Медицинская школа Морхауса
Атланта, Джорджия
Рост и развитие

К. Джейн Ли
Ассоциированный профессор педиатрии
Отделение детей с особыми потребностями
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Острые состояния и травмы

Томас У. МакЛин
Профессор педиатрии
Баптистский медицинский центр Уэйк-Форест
Уинстон-Салем, Северная Каролина
Онкология

Роберт У. Марион
Профессор педиатрии
Профессор акушерства, гинекологии и женского здоровья
Медицинский колледж Альберта Эйнштейна
Почетный председатель Отделения генетической медицины и медицины развития
Отделение педиатрии
Медицинский центр Монтефиоре
Бронкс, Нью-Йорк
Человеческая генетика и дисморфология

Мария Л. Маркес
Профессор педиатрии
Университетская больница MedStar Университета Джорджтауна;
Заместитель декана по профессиональному развитию
Медицинская школа Университета Джорджтауна;
Медицинский директор
Центр Св. Марии в Форт Тоттен
Вашингтон, округ Колумбия
Питание детей и нарушения питания

Карен Дж. Маркданте,
Профессор
Отделение педиатрии
Медицинский колледж Висконсина
Детская больница Висконсина
Милуоки, Висконсин.
Профессия педиатра

Сьюзен Дж. Маршалл
Профессор и вице-президент по организации образования
Отделение педиатрии
Медицинская школа Вашингтонского университета;
Директор медицинского образования
Детская больница Сиэтла
Сиэтл, Вашингтон
Дыхательная система

Джон Д. Махан
Профессор педиатрии
Медицинский колледж Университета штата Огайо;
Директор Клиники метаболических заболеваний костей
Медицинский директор Программы трансплантации
Общенациональная детская больница
Коламбус, Огайо
Нефрология и урология

Тида Онг
Ассистент-профессор педиатрии
Медицинская школа Вашингтонского университета;
Со-директор Центра кистозного фиброза
Детская больница Сиэтла
Сиэтл, Вашингтон
Дыхательная система

Хирен П. Пател
Клинический ассоциированный профессор педиатрии
Медицинский колледж Университета штата Огайо;
Руководитель отделения нефрологии
Медицинский директор Программы трансплантации почки
Общенациональная детская больница
Коламбус, Огайо
Нефрология и урология

Тара Л. Петерсен
Ассистент-профессор педиатрии
Отделение педиатрической неотложной помощи
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Острые состояния и травмы

Кэролайн Р. Пол
Ассистент-профессор педиатрии
Школа медицины и общественного здоровья Университета Висконсина
Мэдисон, Висконсин
Поведенческие расстройства

Томас Б. Рассел
Ассистент-профессор педиатрии
Баптистский медицинский центр Уэйк-Форест
Уинстон-Салем, Северная Каролина
Онкология

Паола Палма Систо
Ассоциированный профессор педиатрии
Отделение педиатрии
Отделение эндокринологии
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Эндокринология

Дж. Пол Скотт
Профессор педиатрии
Медицинский колледж Висконсина
Медицинский директор Центра серповидноклеточной болезни Висконсина
Детский исследовательский институт Детской больницы Висконсина
Милуоки, Висконсин
Гематология

Аманда Стригл
Ассистент-профессор педиатрии
Медицинская школа Вашингтонского университета;
Медицинский директор отделения дыхательной патологии
Детская больница Сиэтла
Сиэтл, Вашингтон
Дыхательная система

Дж. Ченнинг Тассон
Ассоциированный профессор ортопедической хирургии
Медицинский колледж Висконсина
Клинический вице-президент по хирургическим вмешательствам и анестезии
Заведующий отделением педиатрической ортопедии
Детская больница Висконсина
Милуоки, Висконсин
Ортопедия

Библиотека Медика: @umniymedik

Кристен К. Фолькман
Ассистент-профессор педиатрии (аллергия и иммунология) и медицины
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Аллергия

Рене А. Шеллхаас
Ассоциированный профессор педиатрии
Медицинская школа Мичиганского университета
Энн-Арбор, Мичиган
Неврология

Джослен Хуанг Шиллер
Ассоциированный профессор педиатрии
Медицинская школа Мичиганского университета
Энн-Арбор, Мичиган
Неврология

Дэниел С. Шнейдер
Ассоциированный профессор педиатрии
Отделение педиатрической кардиологии
Медицинская школа Университета Вирджинии
Шарлоттесвилл, Вирджиния
Сердечно-сосудистая система

Колин М. Уоллес
Ассистент-профессор педиатрии
Отделение госпитальной медицины
Директор педиатрической ординатуры
Директор Программы гуманитарных наук в медицине
Медицинская школа Вашингтонского университета
Сент-Луис, Миссури
Поведенческие расстройства

Кевин Д. Уолтер
Ассоциированный профессор ортопедической хирургии и педиатрии
Медицинский колледж Висконсина;
Директор Программы по спортивной медицине
Детская больница Висконсина
Милуоки, Висконсин
Ортопедия

Кристин Фортин
Ассистент-профессор клинической педиатрии
Медицинская школа Перельмана Университета Пенсильвании
Центр защиты детей и детского здоровья
Детская больница Филадельфии
Филадельфия, Пенсильвания
Психосоциальные проблемы

Хилари М. Хафтел
Профессор педиатрии (инфекционные болезни; внутренние болезни и науки о здоровье);
Сопредседатель и директор по педиатрическому образованию
Руководитель направления «Педиатрическая ревматология»
Медицинская школа Мичиганского университета
Энн-Арбор, Мичиган
Ревматические заболевания детского возраста

Мэри-Кэтлин Хенеган
Врач-ординатор
Отделение педиатрической эндокринологии
Детская больница медицинского холдинга Advocate Health
Парк-Ридж, Иллинойс
Эндокринология

Асриани М. Чиу
Профессор педиатрии и медицины (аллергия и иммунология)
Директор Клиники астмы и аллергии
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Аллергия

Ивонн Э. Чиу
Ассоциированный профессор дерматологии и педиатрии
Медицинский колледж Висконсина
Милуоки, Висконсин
Дерматология

Дон Р. Эбеч
Клинический профессор педиатрии
Медицинский колледж Карвера, Университет Айовы;
Отделение гастроэнтерологии
Детская больница Университета Айовы
Айова-Сити, Айова
Пищеварительная система

ещё больше книг на нашем Телеграме и ВКонтакте
@umniymedik

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Сергей Бутрий,
практикующий врач-педиатр,
автор блога о доказательной педиатрии,
автор книг «Здоровье ребенка»
и «Современные родители»

Прошли те времена, когда педиатрия делилась на «школы», когда подходы к лечению одного и того же заболевания у детей кардинально различались между городами и странами, основываясь только на мнении авторитетов, и нередко прямо противоречили друг другу. Проведение многоцентровых научных исследований, международные педиатрические конференции, постоянный обмен опытом с зарубежными коллегами — все это вывело российскую педиатрию на уровень международной медицинской отрасли, подходы в ней становятся унифицированными теперь не только по отдельным заболеваниям (например, бронхиальная астма и GINA), но и по всем остальным нозологиям.

Уолдо Нельсон, американский педиатр, родившийся в конце XIX века, является, пожалуй, самым знаменитым педиатром на планете. На протяжении полувека он был соавтором и редактором всемирно известного учебника «Педиатрия по Нельсону», который продолжает издаваться и по сей день, недавно у него вышло 22-е издание (на английском языке). Этот учебник открыл для меня путь в педиатрию. Двенадцать лет назад, когда я поступил в ординатуру и был подавлен обилием противоречивых и взаимоисключающих рекомендаций в отечественных руководствах, обилием лекарственных препаратов с недоказанной эффективностью, я почувствовал острую необходимость в твердой почве под ногами, и переведенное на русский язык 17-е издание учебника «Педиатрия по Нельсону» стало для меня тогда такой почвой. Высокий уровень изложения материала в учебнике приятно удивлял, каждое утверждение в нем было выверено, каждая рекомендация была подтверждена ссылкой на исследования или гайдлайны, в конце каждой главы был перечень использованных ссылок — в случае сомнений все это можно было перепроверить самому. Я даже не представлял раньше, что так аргументированно, грамотно и интересно можно писать клинические учебники. С тех пор учебник Нельсона стал для меня эталоном, я понял, что имели в виду мои старшие коллеги, говоря «Нельсон — библия педиатров».

Технологии развивались очень быстро, постепенно у каждого в кармане появился смартфон с интернетом, стали доступными качественные справочники для врачей, такие как UpToDate, MedScape, материалы Американской академии педиатрии, Drugs.com, гайдлайны профильных организаций, кохрейновские обзоры и т. д, получать качественную информацию врачу стало удобнее и быстрее. Тем не менее бумажная книга была и остается важным источником знаний для врача, способом освежить подзабытое или узнать новое.

Большим минусом учебника «Педиатрия по Нельсону» является его объем, даже убористый английский текст на тонких страницах занимает два громадных тяжелых тома, а перевод 17-го издания на русский и вовсе занял пять больших томов. Такую книгу не почитаешь в автобусе по дороге с работы — ее можно открывать только за рабочим столом. Такие объемы являются уместными при первом изучении педиатрии, но чрезмерно подробные главы нередко избыточны для практикующего врача, которому требуется здесь и сейчас освежить знания, быстро найти ключевую информацию. Именно под эти цели была выпущена книга «Основы педиатрии по Нельсону» являющаяся, по сути, выжимкой из большого учебника. Восьмое издание этой книги вы держите в руках.

«Основы педиатрии по Нельсону» впервые переведена на русский язык, имеет удобный формат, не страдает избыточными размером и объемом и вполне может стать настольной для русскоязычных детских врачей. Она может быть полезной как студенту-медику, так и начинающему или даже опытному педиатру. Невозможно все держать в голове, врачу ежедневно требуется подручный источник информации: вспомнить, какие анализы нужно назначить при подозрении на гемолитико-уремический синдром, что общего между винным пятном около глаза и эпилепсией, или чем отличается синдром Ретта от синдрома Туретта. Думаю, короткие и емкие главы этой книги будут удобны и интересны коллегам и принесут много пользы как врачам, так и их пациентам.

Библиотека Медика: @umniymedik

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 1

ПРОФЕССИЯ ПЕДИАТРА

Ахмене Гхавам | *Карен Маркданте*

1 Население и культура 13
2 Профессионализм 16
3 Этические и правовые вопросы 17
4 Паллиативная помощь и проблемы конца жизни 19

РАЗДЕЛ 2

РОСТ И РАЗВИТИЕ

Дэвид А. Левин

5 Нормальный рост 23
6 Нарушения роста 25
7 Нормальное развитие 26
8 Нарушения развития 29
9 Оценка здорового ребенка 32
10 Оценка ребенка с особыми потребностями 41

РАЗДЕЛ 3

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Кэролайн Р. Пол | *Колин М. Уоллес*

11 Плач и колики 55
12 Истерики 57
13 Синдром дефицита внимания и гиперактивности 59
14 Контроль выделительной функции 62
15 Нормальный сон и нарушения сна у детей 67

РАЗДЕЛ 4

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Грей М. Бучанан

16 Соматические симптоматические и ассоциированные с ними расстройства 73
17 Тревожные расстройства 76
18 Депрессивные и биполярные расстройства 79
19 Обсессивно-компульсивное расстройство 83
20 Расстройства аутистического и шизофренического спектра 85

РАЗДЕЛ 5

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Кристин Фортин | *Элисон Х. Даунз*

21 «Неспособность к процветанию» 91
22 Жестокое обращение с детьми и невыполнение родительских обязанностей 94
23 Гомосексуальность и гендерная идентичность 99
24 Структура и функции семьи 102
25 Насилие 107
26 Развод, разлука и горе 109

РАЗДЕЛ 6

ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ И НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ

Эйприл О. Бучанан | *Мария Л. Маркес*

27 Питание здорового младенца 115
28 Питание здорового ребенка и подростка 119
29 Ожирение 121
30 Недостаточное питание 126
31 Дефицит витаминов и минералов 129

РАЗДЕЛ 7

ЖИДКОСТИ И ЭЛЕКТРОЛИТЫ

Алана М. Карп | *Ларри А. Гринбаум*

32 Поддерживающая жидкостная терапия 143
33 Обезвоживание и заместительная терапия 144
34 Парентеральное питание 148
35 Нарушения баланса натрия 150
36 Нарушения баланса калия 153
37 Нарушения кислотно-щелочного баланса 157

РАЗДЕЛ 8

ОСТРЫЕ СОСТОЯНИЯ И ТРАВМЫ

Тара Л. Петерсен | *К. Джейн Ли*

38 Оценка и реанимация 163
39 Дыхательная недостаточность 167
40 Шок 169
41 Профилактика травм 173
42 Тяжелые травмы 174
43 Утопление 177
44 Ожоги 178
45 Отравления 180
46 Седация и обезболивание 185

РАЗДЕЛ 9

ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ДИСМОРФОЛОГИЯ

Роберт У. Марион | *Пол А. Леви*

47 Паттерны наследственности 189
48 Генетическая оценка 197
49 Хромосомные нарушения 200
50 Подход к ребенку с дисморфизмами 205

РАЗДЕЛ 10

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Дэвид Диммок

51 Метаболическая оценка 213
52 Нарушения метаболизма углеводов 222
53 Аминокислотные нарушения 224
54 Нарушения, связанные с органическими кислотами 227
55 Нарушения метаболизма жирных кислот 229
56 Лизосомные и пероксисомные болезни 230
57 Митохондриальные болезни 235

Библиотека Медика: @umniymedik

РАЗДЕЛ 11

ФЕТАЛЬНАЯ И НЕОНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Кларенс У. Гоуен-мл.

58 Оценка матери, плода и новорожденного 239
59 Заболевания матери, влияющие на новорожденного 259
60 Патологические состояния плода 262
61 Респираторные заболевания новорожденных 264
62 Анемия и гипербилирубинемия 271
63 Некротизирующий энтероколит 280
64 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутричерепное кровоизлияние, судороги 281
65 Сепсис и менингит 284
66 Врожденные инфекции 285

РАЗДЕЛ 12

ПОДРОСТКОВАЯ МЕДИЦИНА

Ким Блейк | Лиза М. Аллен

67 Оценка состояния здоровья и подростковых проблем 293
68 Медицинское наблюдение здорового подростка 298
69 Подростковая гинекология 300
70 Нарушения пищевого поведения 308
71 Наркомания 309

РАЗДЕЛ 13

ИММУНОЛОГИЯ

Джеймс У. Вербски

72 Иммунологическая оценка 313
73 Нарушения функции лимфоцитов 318
74 Нарушения функции нейтрофилов 325
75 Система комплемента 329
76 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 332

РАЗДЕЛ 14

АЛЛЕРГИЯ

Кристен К. Фолькман | Асриани М. Чиу

77 Аллергологическая оценка 335
78 Астма 337
79 Аллергический ринит 347
80 Атопический дерматит 350
81 Крапивница, ангиоотек и анафилаксия 353
82 Сывороточная болезнь 358
83 Инсектная аллергия 358
84 Нежелательные реакции на пищевые продукты 360
85 Нежелательные реакции на лекарственные препараты 364

РАЗДЕЛ 15

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Хилари М. Хафтел

86 Ревматологическая оценка 369
87 Пурпура Геноха — Шенлейна 372
88 Болезнь Кавасаки 373
89 Ювенильный идиопатический артрит 375
90 Системная красная волчанка 379
91 Ювенильный дерматомиозит 382
92 Мышечно-скелетные болевые синдромы 384

РАЗДЕЛ 16

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Мэтью Кронман | Клаудиа С. Кроуэлл | Сурабхи Б. Вора

93 Инфекционная оценка 389
94 Иммунизация и профилактика 392
95 Противоинфекционная терапия 399
96 Лихорадка без очага инфекции 400
97 Инфекции, характеризующиеся лихорадкой и сыпью 405
98 Кожные инфекции 412
99 Лимфаденопатия 416
100 Менингит 419
101 Энцефалит 423
102 Инфекции верхних дыхательных путей 425
103 Фарингит 426
104 Синусит 429
105 Средний отит 430
106 Наружный отит 432
107 Круп (ларинготрахеобронхит) 434
108 Коклюш 435
109 Бронхиолит 437
110 Пневмония 438
111 Инфекционный эндокардит 444
112 Острый гастроэнтерит 446
113 Вирусный гепатит 450
114 Инфекции мочевого тракта 453
115 Вульвовагинит 455
116 Инфекции, передаваемые половым путем 457
117 Остеомиелит 463
118 Инфекционный артрит 466
119 Глазные инфекции 469
120 Инфекции у лиц с нарушениями иммунитета 472
121 Инфекции, связанные с медицинскими устройствами 476
122 Зоонозы и трансмиссивные болезни 478
123 Паразитарные заболевания 486
124 Туберкулез 492
125 Вирус иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита 498

РАЗДЕЛ 17

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Уоррен П. Бишоп | Дон Р. Эбеч

126 Оценка состояния пищеварительной системы 507
127 Ротовая полость 519
128 Пищевод и желудок 521
129 Кишечный тракт 529
130 Заболевания печени 537
131 Болезни поджелудочной железы 545
132 Перитонит 547

РАЗДЕЛ 18

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Аманда Стригл | Тида Онг | Сьюзен Дж. Маршалл

133 Оценка состояния дыхательной системы 551
134 Контроль дыхания 558

Библиотека Медика: @umniymedik

135 Обструкция верхних дыхательных путей 561
136 Заболевания нижних дыхательных путей, паренхимы и сосудов легких 565
137 Кистозный фиброз (муковисцидоз) 573
138 Грудная стенка и плевра 576

РАЗДЕЛ 19

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА
Дэниэл С. Шнайдер

139 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы 581
140 Обморок 587
141 Боль в груди 588
142 Дизритмии 589
143 Бледные (ацианотичные) врожденные пороки сердца 591
144 Цианотические врожденные пороки сердца 596
145 Сердечная недостаточность 601
146 Ревматическая лихорадка 603
147 Кардиомиопатии 604
148 Перикардит 605

РАЗДЕЛ 20

ГЕМАТОЛОГИЯ
Аманда Брандоу | *Дж. Пол Скотт*

149 Гематологическая оценка 609
150 Анемия 612
151 Нарушения гемостаза 627
152 Терапия компонентами крови 638

РАЗДЕЛ 21

ОНКОЛОГИЯ
Томас Б. Рассел | *Томас У. МакЛин*

153 Онкологическая оценка 641
154 Принципы лечения рака 645
155 Лейкозы 648
156 Лимфома 651
157 Опухоли центральной нервной системы 653
158 Нейробластома 655
159 Опухоль Вилмса 657
160 Саркомы 658

РАЗДЕЛ 22

НЕФРОЛОГИЯ И УРОЛОГИЯ
Хирен П. Патил | *Джон Д. Махан*

161 Нефрологическая и урологическая оценка 663
162 Нефротический синдром и протеинурия 666
163 Гломерулонефрит и гематурия 668
164 Гемолитический уремический синдром 670
165 Острая и хроническая почечная недостаточность 671
166 Артериальная гипертензия 674
167 Везикоуретеральный рефлюкс 675
168 Врожденные аномалии развития мочевого тракта 676
169 Другие аномалии мочеполовой системы 678

РАЗДЕЛ 23

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
Паола Пальма Систо | *Мэри Кэтлин Хенеган*

170 Эндокринологическая оценка 683
171 Сахарный диабет 685
172 Гипогликемия 693
173 Низкорослость 697
174 Нарушения полового созревания 703
175 Болезни щитовидной железы 711
176 Костные и минеральные нарушения, связанные с дисфункцией паращитовидных желез 717
177 Нарушения полового развития 719
178 Дисфункция надпочечников 722

РАЗДЕЛ 24

НЕВРОЛОГИЯ
Джослин Хуанг Шиллер | *Рене Шеллхаас*

179 Неврологическая оценка 729
180 Головная боль и мигрень 734
181 Судороги 736
182 Слабость и гипотония 742
183 Атаксия и аномальные движения 751
184 Измененный ментальный статус 754
185 Нейродегенеративные заболевания 763
186 Нейрокожные заболевания 766
187 Врожденные мальформации центральной нервной системы 768

РАЗДЕЛ 25

ДЕРМАТОЛОГИЯ
Мэри Ким | *Ивонн Э. Чу*

188 Дерматологическая оценка 775
189 Акне 777
190 Атопический дерматит 778
191 Контактный дерматит 782
192 Себорейный дерматит 783
193 Пигментные повреждения 785
194 Сосудистые аномалии 787
195 Мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз 789
196 Кожные инфестации 791

РАЗДЕЛ 26

ОРТОПЕДИЯ
Кевин Д. Уолтер | *Дж. Ченинг Тассон*

197 Ортопедическая оценка 795
198 Переломы 798
199 Тазобедренный сустав 800
200 Нижняя конечность и колено 805
201 Стопа 810
202 Позвоночник 813
203 Верхняя конечность 820
204 Доброкачественные опухоли костей и кистозные повреждения 823

Библиотека Медика: @umniymedik

ПРОФЕССИЯ ПЕДИАТРА

Ахмене Гхавам | Карен Маркданте

ГЛАВА 1

Население и культура

ЗАБОТА О ДЕТЯХ В ОБЩЕСТВЕ

Работники здравоохранения должны осознавать, насколько заболеваемость детей связана с социальными, экономическими и экологическими факторами, влияющими на оказание педиатрической помощи. Новые методы и технологии позволили значительно снизить показатели заболеваемости и смертности, повысить качество жизни детей и их семей, однако высокая стоимость лечения усугубляет существующие различия между социальными слоями в получении медицинской помощи. Задачей педиатров является обеспечение равного для всех детей доступа к качественному медицинскому обслуживанию с учетом психосоциальных, культурных и этических факторов.

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ

Стоящие перед педиатрическим сообществом задачи включают обеспечение доступной медицинской помощи; устранение неравенства в сфере здравоохранения; поддержание социального, когнитивного и эмоционального здоровья детей в семье и в социуме; влияние на окружающие факторы, в частности борьба с бедностью. Негативное воздействие окружающей среды в раннем возрасте в сочетании с генетической предрасположенностью может привести к развитию серьезных заболеваний в дальнейшем. У педиатров есть уникальная возможность не только лечить острые и хронические заболевания у детей, но и, решая вышеупомянутые задачи, обеспечивать и поддерживать здоровье и благополучие будущих поколений.

Многие научные достижения способствуют повышению роли педиатров. Новые генетические технологии позволяют диагностировать болезни на молекулярном уровне, подбирать препараты и методы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также прогнозировать течение болезни. Пренатальная диагностика и скрининг новорожденных позволяют поставить точный диагноз и назначить терапию даже в тех случаях, когда болезнь неизлечима. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) дает возможность лучше понять природу психиатрических и неврологических проблем, таких как дислексия и синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Проблемы сохраняются, поскольку в последние десятилетия растет распространенность хронических заболеваний, которые становятся самой частой причиной госпитализации детей (исключая травмы и госпитализацию новорожденных). Начиная со средней школы, основной причиной госпитализации, не связанной с новорожденностью, являются психические заболевания. Педиатры все больше сталкиваются с токсическим воздействием факторов окружающей среды, а также с ростом физического, эмоционального и сексуального насилия над детьми. Мировая нестабильность и терроризм, например теракт 11 сентября во Всемирном торговом центре Нью-Йорка, привели к созданию атмосферы тревоги и страха во многих семьях.

Для решения этих проблем педиатры сейчас работают в составе медицинских бригад вместе с психиатрами, психологами, медсестрами и социальными работниками. Эта ***пациентоцентрическая модель*** оказания медицинской помощи (также называемая «медицинский дом» — medical home model) предназначена для обеспечения непрерывной и скоординированной работы специалистов и направлена на достижение оптимальных результатов. Другие модели, такие как оказание медицинской помощи на базе школ и сеть местных медицинских учреждений, могут улучшить доступ к медицинскому обслуживанию, однако не всегда обеспечивают непрерывность и координацию действий медработников при оказании педиатрической помощи.

Появляющиеся в детстве предвестники взрослых проблем, таких как алкоголизм, депрессия, ожирение, гипертония, гиперлипидемия, вызывают все большее беспокойство. Младенцы, родившиеся с низкой массой тела из-за плохого питания матерей, имеют в дальнейшем повышенный риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, метаболический синдром и ожирение. Улучшение ухода за новорожденными приводит к увеличению выживаемости недоношенных детей, детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении, а это, в свою очередь, повышает число детей с хроническими заболеваниями и задержкой развития, приводя к последствиям, которые могут длиться всю оставшуюся жизнь.

СОСТОЯНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В США

Сложные медицинские, экономические и психосоциальные проблемы, требующие решения, в значительной степени определяют благополучие и здоровье детей. Национальные отчеты Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) (http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf) предо-

Библиотека Медика: @umniymedik

ставляют информацию по многим из этих вопросов, включая следующие.

- **Страховое покрытие.** Программа Medicaid и Государственная программа страхования детского здоровья в 2013 году обеспечили доступ к медицинскому обслуживанию 45 миллионам детей. За последнее десятилетие число незастрахованных детей снижалось медленно, и в 2014 году около 5,5% американских детей не имели медицинской страховки. Несмотря на программы государственного страхования, число детей, не прошедших плановую вакцинацию, за последние 5 лет не изменилось.
- **Пренатальный и перинатальный уход.** От 10 до 25% женщин не получают медицинского наблюдения в первом триместре беременности. Кроме того, значительная часть будущих матерей продолжает курить, употреблять наркотики и алкоголь во время беременности.
- **Недоношенность.** Число преждевременных родов (до 37 недель) достигло пика в 2006 году, и с тех пор постоянно снижается (9,6% в 2014 году). Однако число младенцев, родившихся с низкой (менее 2500 г; 8% новорожденных) и очень низкой массой тела (менее 1500 г; 1,4% новорожденных), с 2006 года практически не изменилось.
- **Родители-подростки.** Число подростковых родов стабильно снижалось, начиная с 1990 года, и достигло наименьшего уровня (24,2 на 1000) для 15–19-летних девушек в 2014 году.
- **Подростковые аборты.** В 2010 году доля подростковых беременностей, закончившихся абортом, составила 30%. Эта цифра постоянно снижается со времени своего пика в 1988 году и сейчас является самой низкой за весь период с момента легализации абортов в 1973 году.
- **Младенческая смертность.** Во всем мире младенческая смертность снизилась с 63 случаев на 1000 живорожденных младенцев в 1990 году до 32 случаев на 1000 живорождений в 2015-м. В США младенческая смертность в 2013 году снизилась до рекордного показателя — 5,96 смерти на 1000 родившихся живыми младенцев, однако при этом сохраняется неравенство среди этнических групп. Показатели младенческой смертности (число смертей на 1000 живорождений) составляет 4,96 для белых нелатиноамериканского происхождения, 5,27 — для латиноамериканцев и 11,61 для афроамериканцев; при этом наивысшая младенческая смертность отмечается на юге страны.
- **Грудное вскармливание.** 79% матерей начинают кормить детей грудью после рождения. Показатели грудного вскармливания варьируют в зависимости от этнической принадлежности (самые высокие среди белых американок и латиноамериканок) и уровня образования (более высокие — среди женщин с высшим образованием). Только 49% женщин продолжают кормить детей грудью до 6 месяцев и 27% — до 12 месяцев.
- **Причины детской смертности в США.** Основными причинами смерти детей и подростков (возраст от 1 до 24 лет) в 2014 году были: несчастные случаи (непреднамеренные травмы), суициды, убийства, злокачественные опухоли и врожденные патологии (таблица 1.1). Наблюдается небольшое снижение смертности от всех причин.
- **Госпитализации детей и подростков.** В 2014 году 7,2% детей имели по крайней мере одну госпитализацию. Основной причиной госпитализации детей в возрасте от 1 до 9 лет были заболевания органов дыхания; психические заболевания были самой частой причиной госпитализации подростков.
- **Подростковый алкоголизм и наркомания.** Наркомания среди подростков остается серьезной проблемой, хотя в последние годы наметилась тенденция к ее снижению. По оценкам, от 36 до 50% учеников старших классов употребляют алкоголь. Употребление наркотиков подростками постепенно снижается (в 2015 году 23,6% учеников 12-го класса сообщили о том, что употребляют запрещенные вещества). Сокращается и число курящих подростков (13% в 2002 году; 5,5% в 2015-м). Однако в 2014 году подростки чаще сообщали об использовании электронных систем доставки никотина (ЭСДН), чем других табачных продуктов. ЭСДН, также называемые электронными сигаретами, представляют существенный риск для здоровья как самих пользователей, так и окружающих людей.
- **Дети-сироты.** В 2013 году в США насчитывалось свыше 400 тысяч детей, оставшихся без попечения родителей. Дети, воспитывающиеся в детских домах, часто имеют серьезные проблемы развития, поведенческие и эмоциональные проблемы, требующие специализированной медицинской и психиатрической помощи. Хотя около 20% детей ежегодно покидают детские дома в связи с усыновлением, 25–50% детей, воспитывающихся в детских домах, впоследствии оказываются бездомными и/или безработными и не заканчивают среднюю школу.

ТАБЛИЦА 1.1 Причины смерти по возрастным группам в США, 2014

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ПРИЧИНА СМЕРТИ (В ПОРЯДКЕ ЧАСТОТЫ)
1–4 года	Непреднамеренные травмы (несчастные случаи) Врожденные аномалии Убийства Злокачественные опухоли Заболевания сердца
5–14 лет	Непреднамеренные травмы (несчастные случаи) Злокачественные опухоли Самоубийства Врожденные аномалии Убийства Заболевания сердца
15–24 года	Непреднамеренные травмы (несчастные случаи) Самоубийства Убийства Злокачественные опухоли Заболевания сердца

ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ, КАСАЮЩИЕСЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В США

- **Ожирение.** Ожирение является второй из ведущих причин смерти в США (по оценкам, 300 000 ежегодно). За последние 30 лет число детей с избыточным весом более чем удвоилось, а число подростков с аналогичной проблемой возросло в четыре раза. Доля детей и подростков с избыточным весом в возрасте 6–19 лет в 2012 году составила 39%.
- **Сидячий образ жизни.** Сегодня только каждый третий подросток физически активен каждый день. С развитием современных технологий дети все больше времени про-

Библиотека Медика: @umniymedik

водят у экрана телевизора или компьютера; некоторые посвящают этому более 7,5 часа в день.

- **Несчастные случаи и дорожно-транспортные происшествия.** В 2014 году 602 ребенка младше 12 лет погибли в ДТП и более 121 350 получили травмы. Предварительные данные говорят о том, что в 2015 году это число возрастет. В качестве причин называют разговоры по мобильным телефонам во время движения и увеличение разрешенной скорости. Специальные детские сиденья и ремни безопасности могут вдвое снизить риск смерти и серьезных травм у детей. В среднем в США более 12 000 детей в возрасте от 0 до 19 лет ежегодно погибают в результате несчастных случаев. Помимо ДТП, это утопления, асфиксия, ожоги, побои и отравления.
- **Плохое обращение с детьми.** В 2014 году было отмечено 702 000 случаев плохого обращения с детьми, что привело к 1580 смертям. Большинство детей (75%) были брошены родителями, 17% стали жертвами физического насилия и 8,3% — жертвами сексуального насилия.
- **Неблагоприятные воздействия в детстве, ведущие к проблемам во взрослом возрасте.** Растущее понимание взаимосвязи между биологическими и экологическими факторами и генетическим потенциалом организма позволяет оценить влияние токсического стресса на здоровье и благополучие. Скрининг на наличие, а также управление факторами, влияющими на развитие ребенка, дают оптимальную возможность обеспечить его здоровое будущее. Эпигенетика показывает, что внешние стрессовые факторы влияют на генную экспрессию, что может в дальнейшем отразиться на развитии, здоровье и поведении индивида.
- **Военные действия и дети.** Политическая нестабильность и вооруженные конфликты затрагивают миллионы взрослых и их детей. Около 1,3 миллиона действующих и находящихся в запасе военнослужащих мужчин и женщин являются родителями более 1 миллиона детей. По оценкам, примерно 30% военнослужащих, вернувшихся из зоны боевых действий, имеют различные психические проблемы (алкоголизм, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство) или перенесли травмы головы. Эти заболевания родителей, а также психологические последствия войны влияют на их детей. Плохое обращение с детьми чаще встречается в тех американских семьях, где родители участвовали или участвуют в боевых действиях.

НЕРАВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Различия в показателях здоровья — это те различия, которые остаются после того, как будут учтены потребности и приоритеты пациентов, а также доступность медицинской помощи. Социальные условия, неравенство, дискриминация, социальный стресс, языковой барьер и бедность являются предпосылками и причинами различий в показателях здоровья. Например, неравенство в показателях младенческой смертности связано с недостаточным доступом к пренатальной помощи, недостатком или отсутствием медицинской помощи женщинам в таких вопросах, как профилактика заболеваний, планирование семьи, правильное питание и т. д.

- Детская смертность обратно пропорциональна уровню образования матерей.
- Дети из бедных семей имеют меньше шансов получить необходимые прививки до 4-летнего возраста или помощь стоматолога.
- Дети, застрахованные в системе Medicaid или государственной страховой системе, реже имеют отличное состояние здоровья, чем дети, имеющие частную медицинскую страховку.
- Показатели госпитализации выше среди жителей бедных районов.
- В бедных семьях и семьях этнических меньшинств родители реже водят детей к врачу или вызывают врача на дом; зато такие дети чаще попадают в отделения неотложной помощи.

ИЗМЕНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ: СОЦИАЛЬНЫЕ/ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- **Изменение заболеваемости** отражает отношения между факторами окружающей среды, социальными и эмоциональными факторами, состоянием здоровья детей и исходами заболеваний. В основе этого процесса лежит влияние на здоровье и болезнь сложного комплекса биопсихосоциальных факторов, таких как проблемы в школе, плохая обучаемость, проблемы с концентрацией, расстройства настроения, эмоциональная неустойчивость, подростковые убийства и самоубийства, наличие в домах огнестрельного оружия, школьное насилие, влияние насилия на телеэкранах на детскую психику, ожирение, сексуальная активность, употребление подростками наркотиков и других запрещенных веществ.
- **По оценкам,** каждый пятый подросток в возрасте от 13 до 18 лет страдает от какого-либо психического расстройства. Половина психических заболеваний, проявляющихся в течение жизни, начинаются до 14-летнего возраста. Средний период между появлением первых симптомов и началом лечения составляет 8–10 лет. Самоубийства подростков и молодых людей в возрасте от 10 до 24 лет являются второй причиной смертности в этой возрастной категории, поэтому ранняя диагностика психических проблем чрезвычайно важна. Дети из бедных и неблагополучных семей вдвое чаще имеют психосоциальные проблемы, чем дети, воспитывающиеся в семьях с высокими доходами. Следует отметить, что в стране отсутствует адекватная система детской психиатрической помощи.

Большое влияние на детское здоровье, помимо бедности, оказывают такие факторы, как бездомность, неполные семьи, развод родителей, занятость обоих родителей на работе и недостаточная забота о детях. В связи с этим задачи, стоящие перед педиатрией, включают не только повышение качества медицинской помощи, но и достижение социальной справедливости, равный доступ к медицинским услугам для всех, совершенствование системы здравоохранения в целом. Особые проблемы подростков включают сексуальные отношения, сексуальную ориентацию, беременность, наркоманию, насилие, депрессию и самоубийства.

Библиотека Медика: @umniymedik

КУЛЬТУРА

Растущее этническое разнообразие населения США требует, чтобы медицинские работники попытались взглянуть на здоровье, болезнь и лечение пациентов с точки зрения особенностей их культурной среды. Для того чтобы облегчить диалог с родителями, касающийся болезней и причин болезней их детей, необходимо задавать открытые вопросы, например: «Что больше всего *беспокоит* вас в болезни вашего ребенка?», или «Что, *по-вашему*, явилось причиной болезни вашего ребенка?» Стоит обратить внимание на то, как пациенты и их семьи взаимодействуют с врачами, а также на то, как они рассматривают болезнь с точки зрения своих культурных и религиозных представлений: это позволит выстроить план лечения с учетом национальных и культурных ценностей и верований пациента и его семьи. Нередко конфликты возникают из-за того, что религиозные или культурные традиции диктуют излишне строгое обращение с детьми или позволяют не заботиться о них. В этих обстоятельствах на помощь врачам приходит закон: обо всех случаях плохого обращения с детьми или пренебрежения родительскими обязанностями они должны сообщать в соответствующие социальные органы (см. главу 22).

Дополнительная и альтернативная медицина (ДАМ) составляет часть культурных традиций многих народов. Терапевтические возможности ДАМ включают биохимические, биомеханические и биоэнергетические воздействия, определенный образ жизни и гомеопатию. По оценкам, от 20 до 40% здоровых детей и более 60% детей с хроническими заболеваниями используют ДАМ. Только 30–60% этих детей и их родителей сообщают врачам о том, что используют методы нетрадиционной медицины. Сведения о том, что пациенты используют ДАМ, могут помочь педиатрам минимизировать случайные нежелательные взаимодействия при назначении лечения.

ГЛАВА 2
Профессионализм

ПОНЯТИЕ ПРОФЕССИОНАЛИЗМА

В обществе каждая профессия имеет экономическое, политическое и социальное обеспечение. Профессии требуют специальных знаний, сохраняя монополию в определенной области и оставаясь относительно автономными. Любая профессия существует, пока выполняет свои общественные функции.

Сегодня медицинская профессия подчиняется четким социальным правилам и несет ответственность перед обществом. Правительственные и другие органы на городском, региональном и федеральном уровне предоставляют медицинским организациям и их членам ограниченную автономию посредством регулирования и лицензирования их деятельности и стандартизации предоставляемых услуг (Medicare, Medicaid, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств [FDA]). Министерство здравоохранения и социальных служб США регулирует поведение врачей при проведении клинических исследований с целью защиты людей. Национальный банк данных о практикующих врачах (National Practitioner Data Bank), созданный в 1986 году, содержит информацию о врачах и других медицинских работниках, которые получили взыскания от лицензионных управлений штатов, профессиональных сообществ или лечебных учреждений, или были замечены в нарушении правил медицинской практики. Лечебные учреждения обязаны проверять информацию в этой базе данных каждые два года как часть процедуры переаттестации врачей. Для медицинских вузов также существуют специальные аккредитационные организации, такие как Координационный комитет по медицинскому образованию (Liaison Committee on Medical Education) и Аккредитационный совет по постдипломному медицинскому образованию (Accreditation Council for Graduate Medical Education).

Доверие людей к врачам основано на альтруизме, заложенном еще в клятве Гиппократа, которая до сих пор является важным ритуалом в медицинских вузах. Этот главный принцип медицинской профессии реализуется в ежедневной работе и составляет основу взаимоотношений врача и больного. Профессионализм включает уважительное отношение к культурным, религиозным/духовным ценностям пациента и сочетание этических и моральных принципов врачебной профессии с моральными принципами пациента. К сожалению, неправомерные действия некоторых практикующих врачей, исследователей и чиновников здравоохранения привели к тому, что в обществе возникла потребность наказывать тех, кто дискредитирует медицинскую профессию.

ПРОФЕССИОНАЛИЗМ В ПЕДИАТРИИ

Американский совет по педиатрии (American Board of Pediatrics) принял стандарты профессиональной деятельности в 2000 году, а Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 2007 году обновила свое политическое заявление и сформулировала следующие профессиональные принципы врача-педиатра.

- **Честность и принципиальность**, т. е. постоянное соблюдение высочайших стандартов поведения и уважение личного и профессионального кодекса чести; недопущение ситуаций, которые могут привести к конфликту интересов или личному обогащению за счет пациента.
- **Надежность и ответственность** включают ответственность перед своими пациентами, их семьями, обществом и коллегами за надлежащее соблюдение всех интересов пациента. Кроме того, педиатр должен быть готов признавать свои ошибки и отвечать за них.
- **Уважение к другим** требует от педиатра внимательного отношения ко всем пациентам, уважения их личности и достоинства; учета эмоционального состояния пациентов и влияния на их здоровье личных, семейных и культурных условий; соблюдения прав пациентов в отношении выбора лечения; гарантий конфиденциальности.
- **Сочувствие/эмпатия** требует гуманного отношения к пациентам, внимательного реагирования на проблемы самих больных и членов их семей, обеспечения обезболивания, устранения дискомфорта и беспокойства во время проведения медицинских процедур.
- **Самосовершенствование** предполагает стремление всегда оказывать максимально качественную медицин-

Библиотека Медика: @umniymedik

скую помощь благодаря постоянному повышению своей профессиональной квалификации. Педиатр должен учиться на ошибках и стремиться к совершенствованию своего мастерства через самооценку и принятие критики от других.

- **Самоанализ/самоограничение** включает признание необходимости в руководстве со стороны более опытных коллег в новых или сложных ситуациях; понимание того, как ваше поведение отражается на окружающих; признание и соблюдение профессиональных ограничений.
- **Коммуникация/сотрудничество** являются ключевыми в обеспечении оптимальной медицинской помощи пациенту. Педиатры должны эффективно сотрудничать и контактировать с пациентами и их семьями, а также с другими специалистами, участвующими в процессе лечения.
- **Альтруизм/первоочередное соблюдение интересов пациента** — это преданность делу, отсутствие эгоистических мотивов и стремление работать на благо других. Альтруизм является ключевым элементом медицинской профессии. Собственные интересы или интересы третьей стороны не должны препятствовать осуществлению педиатром своих профессиональных обязанностей в интересах пациентов и членов их семей.

ГЛАВА 3

Этические и правовые вопросы

ЭТИКА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Этика в здравоохранении и принятие врачебных решений основаны на системе ценностей. Иногда принятие врачебного решения — это вопрос выбора наименьшего зла из нескольких неблагоприятных альтернатив. И хотя любое общение врача и пациента включает этический компонент, в обычной медицинской практике серьезные этические вопросы приходится решать нечасто.

Правовая система определяет минимальные стандарты поведения врача и всего общества через законодательство и свод регулирующих документов. Закон закрепляет принцип **конфиденциальности** в отношении подростков, способных принимать решения по поводу своих медицинских проблем. Используя понятие **ограниченной конфиденциальности**, подростки, их родители и врач-педиатр могут согласиться на совместное открытое обсуждение серьезных проблем, касающихся здоровья, таких как суицидальные идеи или беременность. Это соответствует долговременной цели формирования самостоятельности и ответственности подростков и в то же время способствует установлению нормального контакта с родителями.

Этические проблемы, касающиеся выбора и возможностей лечения, нередко возникают из-за различий в системе ценностей между пациентами, их семьями и врачами. Решение этих проблем включает несколько важных этических принципов. Принцип **автономности**, который базируется на **уважении к личности** другого человека, предполагает, что дееспособный взрослый пациент может сам решить, какой вид лечения будет для него оптимальным, после того как он был должным образом проинформирован о своем заболевании, о рисках и преимуществах того или иного диагностического или терапевтического вмешательства. **Патернализм** идет вразрез с принципом автономности и предполагает, что врач должен сам решать, что лучше для его пациента, основываясь на имеющейся у него информации. В определенных обстоятельствах (например, при угрозе жизни пациента или когда психическое расстройство представляет опасность для самого больного или окружающих) патернализм может быть предпочтительнее автономности.

Другие этические принципы можно сформулировать как **«делай добро»** и **«не навреди».** Последний предполагает, что врач не должен делать ничего, что может нанести вред пациенту, или по крайней мере минимизировать потенциальный вред. Еще один принцип — это принцип **справедливости**, т. е. равного распределения благ, услуг, льгот и обязанностей между людьми и обществом в целом.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ, СВЯЗАННЫЕ С МЛАДЕНЦАМИ, ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ

Младенцы и маленькие дети не способны принимать самостоятельные решения. В этих условиях решения за них принимают родители и врачи. Подростки (до 18 лет), если они дееспособны, могут сами принимать решения в отношении своего здоровья. Дети 8–9 лет уже знают, как работает их организм, и понимают значение некоторых медицинских процедур; к возрасту 14–15 лет подростки могут считаться автономными, если они признаны зрелыми или не имеющими родительской опеки, а также при некоторых заболеваниях. В этом случае они могут участвовать в процессе принятия решения после того, как врач предоставит им информацию, которую они способны понять.

Принцип совместного принятия медицинского решения уместен, однако сам процесс может быть ограничен из-за проблем конфиденциальности. Озабоченность родителей по поводу побочных эффектов прививок может вызвать конфликт между необходимостью защитить здоровье пациента и здоровье общества.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ

Все дееспособные совершеннолетние пациенты (совершеннолетие пациентов определяется законодательством штата; обычно это возраст 18 лет и старше) вправе принимать решения, касающиеся их здоровья. Чтобы иметь право принимать решения, пациент должен соответствовать следующим требованиям.

- Понимать характер медицинских вмешательств и процедур, их пользу и риски, а также быть способным выразить свое решение.
- Осознавать и взвешивать риски и пользу, исходя из понимания последствий своего решения для собственного здоровья и благополучия.
- Принимать решение с учетом своих личных приоритетов, учитывая возможные конфликты или разногласия, которые могут при этом возникнуть.

Библиотека Медика: @umniymedik

Эти требования должны быть помещены в контекст медицинской помощи и применяться в каждом случае с учетом его уникальных особенностей. Большинство детей не отвечают этим требованиями, и решения за них принимают другие, обычно родители, выступающие в роли юридических представителей своего ребенка. Однако в случае ненадлежащего исполнения родителями своих обязанностей интересы ребенка должно представлять другое лицо, определенное соответствующими юридическими процедурами.

В этом случае важно знать законодательство штата, так как именно оно, а не федеральный закон определяет, когда подросток может самостоятельно принимать решения, касающиеся его здоровья, и в каких случаях родители могут получить доступ к его конфиденциальной медицинской информации. Акт о мобильности и подотчетности медицинского страхования (Health Insurance Portability and Accountability Act), вступивший в силу в 2003 году, требует минимального стандарта защиты конфиденциальности. Закон предусматривает меньшую степень защиты конфиденциальности для детей по сравнению со взрослыми. Обязанностью педиатра является информирование подростков об их правах и помощь в реализации этих прав в соответствии с вышеупомянутым Актом.

В особых обстоятельствах несовершеннолетние подростки могут быть признаны зрелыми и правомочными принимать решения согласно закону штата или исходя из определенных соображений общественного здоровья.

- **Зрелые несовершеннолетние.** В некоторых штатах за подростками законодательно признается право принимать самостоятельные решения, если они соответствуют критериям когнитивной и эмоциональной зрелости. Верховный суд постановил, что беременные несовершеннолетние девочки, признанные зрелыми, могут принимать решение относительно аборта без согласия родителей. Хотя в этом случае законодательство многих штатов требует уведомления родителей, беременным подросткам не обязательно получать их согласие на аборт. Штат должен обеспечить юридическую процедуру, чтобы облегчить подросткам принятие решения.
- **Правомочные несовершеннолетние.** Дети, по закону освобожденные от родительской опеки, могут обратиться за медицинской помощи без согласия родителей. Определение правомочных несовершеннолетних варьирует в разных штатах, но обычно это молодые люди, закончившие среднюю школу, служащие в армии, состоящие в браке, беременные, имеющие детей, живущие отдельно от родителей, ушедшие из семьи, финансово независимые или признанные правомочными по решению суда.
- **Интересы государства (охрана общественного здоровья).** Согласно законодательству многих штатов несовершеннолетние с определенными заболеваниями, например инфекциями, передаваемыми половым путем; другими инфекционными заболеваниями; некоторыми психическими заболеваниями; наркотической и алкогольной зависимостью; а также в случае беременности (или необходимости использования контрацептивов), могут обратиться за медицинской помощью самостоятельно. Правительства штатов заинтересованы в ограничении распространения заболеваний, которые могут угрожать общественному здоровью, а также в устранении барьеров на пути к получению медицинской помощи.

РЕШЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ НА ПРАКТИКЕ

Врачи должны привлекать детей и подростков (в соответствии с их возрастом) к участию в обсуждении их медицинских планов, чтобы ребенок или подросток хорошо понимал характер лечения, его альтернативу, побочные эффекты и ожидаемый исход. Врач также должен оценить, насколько пациент понимает клиническую ситуацию, как он реагирует на нее и какие факторы могут повлиять на его решение. Педиатр должен прислушиваться к просьбам пациента о конфиденциальности и отвечать на его пожелания. Наша цель состоит в том, чтобы помочь ребенку стать настолько самостоятельным, насколько позволяет его возраст и развитие.

Конфиденциальность

Конфиденциальность является частью предоставления медицинской помощи и платформой, на которой строятся доверительные отношения между врачом, пациентом и его семьей. Конфиденциальность означает, что информация о пациенте не должна разглашаться без его согласия. Если конфиденциальность нарушена, пациент может пострадать или в следующий раз не обратиться за необходимой медицинской помощью. (О конфиденциальности при лечении подростков см. главу 67.)

Этические вопросы, связанные с генетическим тестированием и скринингом у детей

Целью **скрининга** является выявление заболеваний при отсутствии известных факторов риска их развития. Скрининг на наличие определенного заболевания должен проводиться только в том случае, если для этого заболевания существует доступное лечение и если установление диагноза принесет ребенку пользу. **Тестирование** обычно выполняется, если есть клинически идентифицируемые факторы риска. Генетическое тестирование представляет определенные проблемы, поскольку его результаты могут иметь важные последствия. Некоторые виды тестирования (например, на наличие серповидноклеточной анемии или муковисцидоза) могут выявить носителя заболевания, что, в свою очередь, связано с определенными проблемами, например выбором, иметь или не иметь детей; финансовыми трудностями; психосоциальными и межличностными проблемами (чувством вины и стыда, социальной изоляцией, дискриминацией со стороны страховых компаний и работодателей). Направление к клиническому генетику оправданно в том случае, если может помочь семье решить сложные проблемы генетического консультирования, возникающие при выявлении или подозрении на генетическое заболевание.

Скрининг новорожденных не должен использоваться в качестве суррогата тестирования родителей. Примеры заболеваний, которые можно выявить при генетическом тестировании, даже в том случае, если симптомы появляются

Библиотека Медика: @umniymedik

значительно позже, включают поликистоз почек, болезнь Гентингтона, некоторые виды рака (например, рак молочной железы в некоторых этнических популяциях), гемохроматоз. Родители в своих целях могут потребовать от педиатра направить ребенка на генетическое тестирование, пока он еще маленький. Однако если нет оснований считать, что тестирование принесет ребенку немедленную пользу, его следует отложить до того времени, когда ребенок будет способен дать информированное согласие и компетентен принять решение.

Религиозные вопросы и этика

Педиатр всегда обязан действовать в интересах ребенка, даже в тех случаях, когда религиозные догматы препятствуют этому. Если ребенок нуждается в переливании крови для спасения жизни, а религиозные предрассудки родителей этого не допускают, суд всегда вмешивается и разрешает процедуру. И наоборот, если родители в силу религиозных убеждений возражают против иммунизации детей, законы некоторых штатов позволяют им отказаться от прививок. Однако штаты могут использовать принцип **дистрибутивной справедливости** и во время вспышек или эпидемий инфекционных болезней потребовать иммунизации всех детей, в том числе тех, чьи родители возражают по религиозным соображениям.

Участие детей в научных исследованиях

Целью научных исследований является получение новых знаний. Родители могут дать информированное согласие на участие детей в исследовании на определенных условиях. Сами дети не могут давать согласие на участие, однако могут согласиться или не согласиться с протоколом исследования. Разработаны специальные нормативные документы для защиты детей и подростков, принимающих участие в научных исследованиях. Эти документы обеспечивают дополнительные протективные меры для детей по сравнению со взрослыми, в то же время давая детям возможность воспользоваться результатами новых научных разработок.

Многие родители, чьи дети имеют тяжелые заболевания, надеются, что участие в исследовании принесет конкретную пользу их ребенку. Самой большой проблемой в этом случае является правильный разговор с родителями и объяснение разницы между исследованием и лечением: это следует делать со всей возможной деликатностью и сочувствием.

ГЛАВА 4

Паллиативная помощь и проблемы конца жизни

Смерть ребенка является наиболее травматичным из жизненных переживаний. Паллиативный уход определяется как обеспечение оптимального качества жизни пациента и его семьи посредством предотвращения и облегчения страданий больного в конце жизни. Такой подход должен реализовываться, если диагноз заболевания не оставляет надежды на благоприятный исход. Основным в этом подходе является готовность врачей по-новому взглянуть на традиционные профессиональные цели, ориентированные на излечение болезни и сохранение жизни, и направить усилия на обеспечение максимального возможного комфорта для больного ребенка при поддержке его семьи и ближайших друзей. Высокое качество паллиативной помощи является ожидаемым стандартом конца жизни.

Паллиативная помощь в педиатрии — это не просто уход за умирающим. Дети, нуждающиеся в паллиативной помощи, делятся на четыре основные группы в зависимости от цели лечения. Это может быть один из следующих сценариев.

- Излечение возможно, но не всегда достижимо (например, онкологическое заболевание с неблагоприятным прогнозом).
- Длительное лечение, направленное на поддержание качества жизни (например, муковисцидоз).
- Исключительно паллиативное лечение после постановки диагноза неизбежно прогрессирующего заболевания (например, синдром Патау [трисомия 13]).
- Лечение тяжелых непрогрессирующих заболеваний у пациентов, подверженных различным осложнениям (например, тяжелые формы детского церебрального паралича с плохо контролируемыми симптомами).

Эти заболевания имеют разную длительность и различные модели врачебных вмешательств. Общим для них является необходимость сочетания конкретных медицинских, психосоциальных, культурных и духовных элементов, обеспечивающих ребенку достойную смерть.

Семьи, у которых не было времени, чтобы подготовиться к трагедии, связанной с неожиданной смертью ребенка, нуждаются в особой поддержке. Паллиативный уход может сыграть важную роль в вопросах, связанных с концом жизни и тяжелой утратой, с которой сталкиваются такие семьи. Ситуация становится особенно сложной, если необходимо расследовать причины смерти ребенка. Выяснение вопросов, связанных с возможным ненадлежащим исполнением родительских обязанностей, может вызвать у родителей чувство вины или, наоборот, гнев, направленный, в том числе, против медицинской бригады.

ПАЛЛИАТИВНЫЙ УХОД В КОНЦЕ ЖИЗНИ

Паллиативное лечение направлено на облегчение симптомов, а также помощь в адаптации к тем факторам, которые могут вызвать дистресс и снизить качество жизни умирающего ребенка. Элементы паллиативной помощи включают обезболивание, специальное кормление, облегчение симптомов, таких как тошнота, рвота, кишечная обструкция, затрудненное дыхание и утомляемость. Психологические составляющие паллиативной помощи чрезвычайно важны и включают облегчение чувства потери, адаптацию к мысли о смерти, разъяснение целей лечения и этические вопросы. Паллиативная помощь осуществляется через мультидисциплинарный подход, предоставляющий широкий спектр услуг пациентам и их семьям, а также обеспечивающий сетевое взаимодействие лиц, ухаживающих за больными. Этими лицами могут быть педиатры, медсестры, психиатры, социальные работники и священники.

Библиотека Медика: @umniymedik

Модель интегрированной паллиативной помощи основана на следующих принципах.

- **Уважение достоинства пациентов и их семей.** Врач должен с уважением относиться и прислушиваться к целям, предпочтениям и выбору пациентов и их семей. Дети школьного возраста могут сами сказать, какое лечение хотели бы получать. Подростки могут участвовать в процессе принятия решения (см. раздел 12). Право принимать решения о выборе лечения при приближении конца жизни должно быть передано ребенку и его родителям. Расхождения во мнениях между педиатром и семьей больного можно преодолеть, рассмотрев несколько вариантов развития событий, обсудив возможные конфликты и приняв решение, которое отвечало бы интересам семьи и не противоречило медицинской практике. **Этические комитеты больниц** и консультативные службы являются важным ресурсом для педиатров и семей больных.
- **Доступ к всесторонней и гуманной паллиативной помощи.** Деятельность врача должна быть направлена на облегчение физических симптомов, обеспечение комфорта и функциональных возможностей больного; особое внимание должно уделяться контролю боли и других симптомов, сопровождающих процесс умирания. Необходимо проявлять эмпатию, облегчая психологические и физические страдания с помощью доступных методов. Члены семьи, ухаживающие за больным, должны меняться, чтобы иметь возможность отдохнуть.
- **Использование междисциплинарных ресурсов.** Из-за сложности паллиативного ухода один специалист не может оказать весь объем необходимой помощи. Мультидисциплинарная команда может включать основного лечащего врача и врачей смежных специальностей, больничных или патронажных медсестер, специалистов по обезболиванию, психологов, социальных работников, священников, школьных учителей, друзей семьи и ровесников ребенка. Сам больной и его семья должны определить, кто и чем может помочь на разных стадиях болезни.
- **Поддержка лиц, осуществляющих уход за больным.** Те, кто берет на себя основную роль в уходе за больным ребенком, в первую очередь семья и друзья, также должны иметь возможность получать эмоциональную поддержку. Для них важно делиться друг с другом своими мыслями и переживаниями. Институциональная поддержка может включать заботу о похоронах, предоставление правовой помощи, возможность для семей вернуться в больницу, организацию церемоний в память умершего ребенка.
- **Постоянное улучшение качества паллиативной помощи.** Лечебные учреждения должны иметь системы поддержки и персонал для того, чтобы постоянно контролировать качество паллиативной помощи, оценивать потребность в определенных ресурсах и удовлетворенность пациентов и их семей лечебными программами.
- **Уход за больными в хосписах.** Лечение в хосписе — это особая программа ухода за больными в конце жизни. Она обеспечивает широкий спектр паллиативных услуг, предоставляемых междисциплинарной командой, включающей специалистов, прошедших обучение для работы с такими больными и их семьями. В 2010 году был принят закон, позволяющий детям в рамках страховой программы Medicaid или Программы страхования здоровья детей (Children's Health Insurance Program — CHIP) проходить одновременно обычное лечение и лечение в хосписе.

ПЕРЕЖИВАНИЕ ТЯЖЕЛОЙ УТРАТЫ

Переживание утраты — это психологическая и духовная трансформация в процессе привыкания к мысли о смерти ребенка. **Горе** определяется как эмоциональная реакция на потерю, включающая боль, дистресс, физические и душевные страдания. Это нормальный адаптивный ответ на смерть. Оценка способности справиться с горем и уязвимости семьи больного еще до смерти ребенка является важной частью паллиативной помощи.

Горе родителей считается более тяжелым и продолжительным по сравнению с другими видами горя. Большинству родителей удается справиться с ним. Патологические проявления горя, приводящие к длительным проблемам, редки. Родители, которые имеют возможность разделить горе с другими, получать психологическую помощь в последние месяцы жизни ребенка и которые имеют регулярные контакты с персоналом, лучше справляются с горем. В эпоху цифровых технологий многие родители находят утешение, общаясь в онлайн-форумах с другими родителями, пережившими подобную трагедию.

Самым трудным для родителей является разговор с ребенком о его неизбежной смерти. Хотя опыт показывает, что правдивая информация может оказаться благоприятной для ребенка, каждый случай особенный и в каждом случае необходимо учитывать возраст, степень когнитивного развития, характер болезни, ее сроки, психологическое состояние родителей. Родители чаще жалеют, что не поговорили с ребенком о смерти заранее, чем о том, что сказали ему правду.

КОГНИТИВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПОНИМАНИЕ СМЕРТИ И УМИРАНИЯ

Педиатр должен сообщать ребенку о том, что с ним происходит, в то же время с уважением относясь к культурным и личным ценностям пациента и его семьи. Адекватное представление о том, как ребенок воспринимает здоровье и болезнь, помогает правильно выстроить разговор с ним. Это также позволяет родителям понять, как ребенок справляется с ситуацией. Теория когнитивного развития Жана Пиаже, которая помогает проиллюстрировать детские представления о смерти и болезни, выделяет 4 стадии развития: сенсомоторную, дооперационную, период конкретных операций и период формальных операций.

Дети до 2 лет (сенсомоторный период) воспринимают смерть как уход члена семьи, без специфического представления о ней. Поведение детей этого возраста в горе обычно включает протест и трудности взаимодействия с другими взрослыми. Степень этих трудностей зависит от присут-

Библиотека Медика: @umniymedik

ствия рядом людей, с которыми у ребенка был до этого хороший контакт.

Дети 3–5 лет (дооперационный период, иногда называемый *волшебным возрастом*) имеют проблемы с восприятием значения болезни и необратимости смерти. Их языковые навыки не позволяют понять их настроение и поведение. Из-за развивающегося чувства вины смерть может восприниматься ими как наказание. Если ребенок раньше хотел смерти младшего брата или сестры, их смерть он может считать исполнением его желания. Сильная эмоциональная реакция родителей при этом может потрясти ребенка.

Дети 6–11 лет (поздний дооперационный или ранний период конкретных операций) постепенно начинают понимать необратимость смерти. Волшебные представления уступают место желанию получать детальную фактическую информацию. У более старших детей этой возрастной группы возникает потребность контролировать собственные эмоции с помощью их осмысления и упорядочения.

Для подростков (старше 12 лет) (период формальных операций) смерть реальна и воспринимается как неотвратимая и необратимая. Подростки рассматривают вопросы смерти на абстрактном и философском уровне и могут быть реалистами. Они часто стараются избегать эмоционального выражения и информации, демонстрируя вместо этого злость или презрение. С ними можно обсуждать вопросы отказа от лечения. Их желания, надежды и страхи следует учитывать и относиться к ним с уважением.

КУЛЬТУРНЫЕ, РЕЛИГИОЗНЫЕ И ДУХОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ И ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ О КОНЦЕ ЖИЗНИ

Понимание религиозных/духовных или культурных представлений семьи о смерти и умирании может помочь педиатру в работе с родными больного ребенка и интегрировать эти представления и практики в план паллиативного лечения. Различные культуры имеют разные взгляды на роль членов семьи, выбор места для лечения умирающего, подготовку тела. В некоторых этнических группах принято, чтобы врач разговаривал только со старшим членом или главой семьи без присутствия больного; в других в процессе принятия решения должны участвовать все члены семьи. В некоторых семьях считается, что смерть дома может навлечь беду на всю семью; другие полагают, что душа ребенка может потеряться, если он умрет вне дома. Некоторые доверяют подготовку тела к похоронам медицинским работникам, другие сами выполняют этот ритуал. Религиозные/духовные и культурные практики могут включать молитвы, миропомазание, возложение рук, обряд экзорцизма, помещение амулетов и других предметов на тело или на кровать ребенка. Семьи по-разному относятся к донорству органов и проведению аутопсии. Решения родных, ритуалы, отказ от паллиативного лечения или реанимационных процедур, которые, по мнению семьи, не отвечают интересам ребенка, должны приниматься во внимание. Необходимо, чтобы качество паллиативной помощи соответствовало этой сложности и помогало родным пережить смерть ребенка, не нарушая семейных, культурных и духовных традиций.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В КОНЦЕ ЖИЗНИ РЕБЕНКА

Прежде чем разговаривать с ребенком о смерти, человек, осуществляющий уход за ним, должен оценить его возраст, опыт, уровень когнитивного развития и возможность участия в принятии решений; эмоциональное принятие родителями смерти ребенка, их копинг-стратегии, а также философские, духовные и культурные представления о смерти. С течением времени эти представления могут меняться. Использование открытых вопросов для неоднократной оценки этих представлений способствует осмыслению процесса окончания жизни. Уход за умирающим ребенком может создать **этические дилеммы**, касающиеся вопросов автономии, врачебного долга, соблюдения принципа «не навреди», сообщения больному правды, конфиденциальности. Родителям чрезвычайно трудно определить, в какой момент их домашний уход за ребенком уже не соответствует тяжести болезни и необходимо передать заботу о нем в руки врачей. При этом представления о том, что составляет качество жизни и когда уже нет смысла за нее бороться, у родных больного и врачей могут быть разными. Важнейший этический принцип состоит в том, что врач должен действовать в интересах ребенка, а что лучше для ребенка — должно быть определено в **процессе совместного принятия решения,** получения **разрешения/информированного согласия** от родителей и **согласия** от ребенка. Важно неформальное, сочувственное общение с родными больного на их условиях. Врач, пациент, семья должны обсудить цели продолжения лечения, трудности и пользу дальнейшего медицинского вмешательства. Не существует этической или юридической разницы между решением о приостановке и отмене лечения, хотя многие родители и врачи считают последнее более трудным. Члены семьи и пациент должны прийти к согласию относительно того, в каком случае стоит отказаться от реанимационных мероприятий (**do not resuscitate — DNS**). При этом отказ от определенных медицинских вмешательств не означает полного отказа от медицинской помощи, которая осуществляется согласно потребностям и желаниям больного и его семьи. Если на этот счет существуют разногласия между родителями, пациентом и врачом, последний может обратиться в **этический комитет лечебного учреждения** или, в крайнем случае, прибегнуть к помощи правовой системы, подав заявление о несоблюдении прав ребенка.

Донорство органов в педиатрии

Разрыв между доступностью и потребностью в донорских органах для детей увеличивается, поскольку растет число нуждающихся в них, при этом банк донорских органов не расширяется. Донорство органов может происходить двумя путями: после установления смерти мозга (неврологическая смерть) или после прекращения циркуляции (смерть вследствие остановки сердца). Последний критерий только недавно был принят в педиатрии. Получение органов, донация и трансплантация строго регулируются правительственными органами, чтобы обеспечить их справедливое распределение среди нуждающихся. Важно, чтобы педиатры хорошо знали стратегии и методы донации органов, чтобы ознакомить семью донора и реципи-

Библиотека Медика: @umniymedik

ента с процессом и рассказать о возможных сценариях. Проблемы, связанные с педиатрическим донорством, включают доступность органов, контроль процесса их изъятия, консультации с педиатром и хирургом, наблюдение за процессом трансплантации, этические, социальные, финансовые аспекты донорства, последующее лечение и наблюдение, а также осведомленность общественности о нехватке органов. Донорство органов и трансплантация могут существенно продлить жизнь детей с определенными заболеваниями, в то же время оно оказывает большое эмоциональное воздействие на семью ребенка, посмертно ставшего донором.

Рекомендуемая литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics, Fallat ME, Glover J. Professionalism in pediatrics: statement of principles. *Pediatrics*. 2007;120(4):895–897.

American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care, Section on Surgery and Section on Critical Care. Policy statement—pediatric organ donation and transplantation. *Pediatrics*. 2010;125(4):822–828.

Bloom B, Jones LI, Freeman G. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2012. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2013;10(258):1–72.

National Center for Health Statistics. *Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics (US); 2016.

National Consensus Project for Quality Palliative Care. *Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care*. Pittsburgh: National Consensus Project for Quality Palliative Care; 2013.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 1

Население и культура

- Педиатр должен направлять усилия на решение проблем, оказывающих влияние на здоровье детей и клинические исходы детских заболеваний, такие как доступ к медицинской помощи, неравенство в получении медицинской помощи, вредное воздействие окружающей среды, в том числе таких стрессовых факторов, как бедность и насилие.
- Значительное увеличение числа детей с хроническими заболеваниями (астма, ожирение, синдром расстройства внимания/гиперактивности и т. д.) неизбежно повышает нагрузку на систему как стационарной, так и амбулаторной медицинской помощи.
- Учет следующих факторов в повседневной практике позволяет педиатру улучшить результаты лечения.
  - Влияние стрессовых факторов окружающей среды (например, стресс матери во время беременности, бедность, насилие и т. д.).
  - Использование электронных систем доставки никотина или электронных сигарет.
  - Сидячий образ жизни, поскольку дети проводят все больше времени перед экраном (телевизор, видеоигры, компьютеры, мобильные телефоны).
  - Раннее выявление психических нарушений (по оценкам, они присутствуют у каждого пятого подростка).
  - Использование пациентом методов дополнительной или альтернативной медицины (с целью минимизации непреднамеренных взаимодействий).

ГЛАВА 2

Профессионализм

- Деятельность медицинских работников подлежит отчетности в соответствии с правилами, установленными правительственными и другими регулирующими органами.
- Общественное доверие к медицинской профессии основывается на альтруистической модели поведения врача.
- Политическое заявление Американского совета по педиатрии подчеркивает такие качества врача-педиатра, как честность/принципиальность, ответственность, уважение к другим, сочувствие/эмпатия, самосовершенствование, самоанализ/самоограничение, коммуникация/ сотрудничество, альтруизм/соблюдение интересов пациента.

ГЛАВА 3

Этические и правовые вопросы

- Ключевые этические принципы медицинской помощи педиатрическим пациентам включают автономию (возможность принятия несовершеннолетним пациентом самостоятельных решений), получение информированного согласия от родителей и согласия ребенка, конфиденциальность.

ГЛАВА 4

Паллиативная помощь и проблемы конца жизни

- Дети, нуждающиеся в паллиативном лечении, делятся на четыре основные категории: (1) излечение возможно, но маловероятно; (2) длительное лечение с целью поддержания качества жизни (например, при муковисцидозе); (3) исключительно паллиативное лечение неизбежно прогрессирующего заболевания (трисомия 13); (4) доступное лечение тяжелых непрогрессирующих заболеваний.
- Донорство органов возможно при следующих условиях: установленная неврологическая смерть или прекращение циркуляции.

РОСТ И РАЗВИТИЕ

Дэвид А. Левин

ГЛАВА 5

Нормальный рост

ПЛАНОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ У ПЕДИАТРА

Частые посещения педиатра в первые два года жизни значат гораздо больше, чем простой медицинский осмотр. Хотя измерение параметров тела и физикальное обследование являются важной частью визита к врачу, родители также обсуждают с педиатром многие вопросы, связанные с питанием, поведением, развитием, безопасностью ребенка, и получают **рекомендации на будущее** (anticipatory guidance).

Нарушения роста и развития часто связаны с хроническими или тяжелыми заболеваниями, а также могут свидетельствовать о пренебрежении родителей своими обязанностями. Хотя нормальные показатели роста и развития не исключают наличия серьезного или хронического заболевания, обычно они говорят о том, что ребенок здоров, за исключением периодических острых, обычно доброкачественных, заболеваний, которые не влияют на рост и развитие.

Процессы роста и развития взаимосвязаны. Однако для удобства мы называем **ростом** увеличение размеров тела, а **развитием** — увеличение физических и психических функциональных возможностей ребенка. Знание моделей нормального роста и развития позволяет врачу, наблюдающему ребенка, вовремя распознавать и лечить отклонения.

Генетические характеристики, а также физическое, эмоциональное и социальное окружение ребенка определяют его рост и развитие в детстве. Одна из целей педиатрии состоит в том, чтобы помочь каждому ребенку достичь его индивидуального потенциала посредством мониторинга его развития и скрининга на наличие аномалий. Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует плановые посещения педиатра в первую неделю жизни ребенка (в зависимости от времени выписки из родильного дома), затем в возрасте 2 недель, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15 и 18 месяцев; 2, 2,5 и 3 лет, далее ежегодно на протяжении детского и подросткового возраста (рис. 9.1; рекомендации *Bright Futures [Светлое будущее]*; https://www.aap.org/en-us/documents/periodicity_schedule.pdf).

Отклонения от нормальных моделей роста могут быть неспецифическими, а могут быть важными показателями серьезных или хронических заболеваний. Тщательное измерение длины/высоты тела, веса и окружности головы должны выполняться при каждом плановом посещении педиатра и сравниваться со статистическими нормами в таблицах роста. В таблице 5.1 приведены эталоны для оценки нормального роста. Многократные последовательные измерения гораздо более полезны, чем единичные, для выявления отклонений от нормальных паттернов роста, даже если значения остаются в пределах статистической нормы (процентилей). Отслеживание тенденции помогает определить, находится ли рост ребенка в приемлемых границах или ему необходимо дальнейшее обследование.

Рост оценивается путем сравнения измерений с таблицами, а также с измерениями, сделанными во время предшествующих визитов к врачу. Примеры показаны на рис. 5.1–5.4. Полные таблицы роста можно найти на сайте www.cdc.gov/growthcharts. Индекс массы тела определяется как масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах; он используется для классификации ожирения, и рекомендуется как скрининговый метод для выявления детей с избыточной массой тела или склонностью к ожирению (см. главу 29).

Нормальная модель роста имеет пики и плато, поэтому некоторые сдвиги на графиках вполне ожидаемы. Сильные отклонения в процентилях должны насторожить, так же, как и процентильные диспропорции роста, веса и окружности головы. Если ребенок не получает необходимого количества калорий, первым падает весовой процентиль, затем

ТАБЛИЦА 5.1 Эмпирические правила оценки роста

ВЕС
Потеря веса в первые несколько дней жизни: 5–10% веса при рождении
Возвращение к весу при рождении: через 7–10 дней жизни
Увеличение веса вдвое: 4–5 месяцев
Увеличение веса втрое: 1 год
Ежедневная прибавка в весе:
20–30 г в первые 3–4 месяца;
15–20 г в последующие месяцы до достижения 1 года
ДЛИНА ТЕЛА/РОСТ
Средняя длина тела: 51 см при рождении, 76 см в возрасте 1 года
В возрасте 4 лет рост увеличивается вдвое по сравнению с длиной тела при рождении: примерно 1 м
ОКРУЖНОСТЬ ГОЛОВЫ
Средняя: 35 см при рождении
Увеличивается на 1 см в месяц в течение первого года (на 2 см в месяц в первые 3 месяца, затем медленнее)

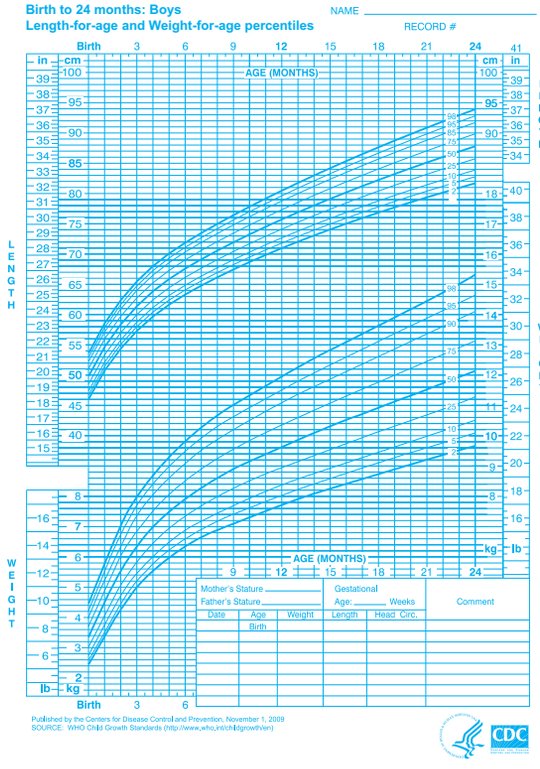


РИС. 5.1 Процентили длины и веса тела по возрасту для мальчиков от рождения до 2 лет. Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по профилактике хронических заболеваний и здоровому образу жизни (США). (Источник: Centers for Disease Control and Prevention. *WHO Child Growth Standards*. Atlanta, GA; 2009. http://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm.)

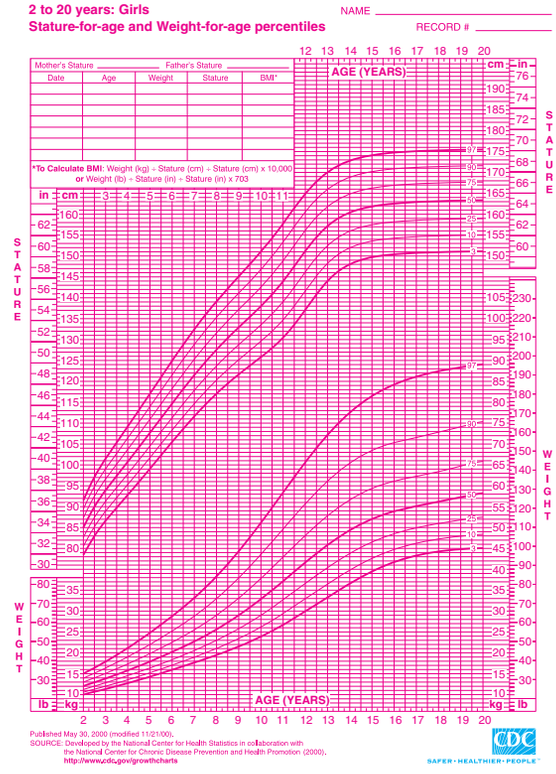


РИС. 5.2 Процентили окружности головы и веса по отношению к длине тела для мальчиков от рождения до 2 лет. Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по профилактике хронических заболеваний и здоровому образу жизни (США). (Источник: Centers for Disease Control and Prevention. WHO Child Growth Standards. Atlanta, GA; 2009. http://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm.)

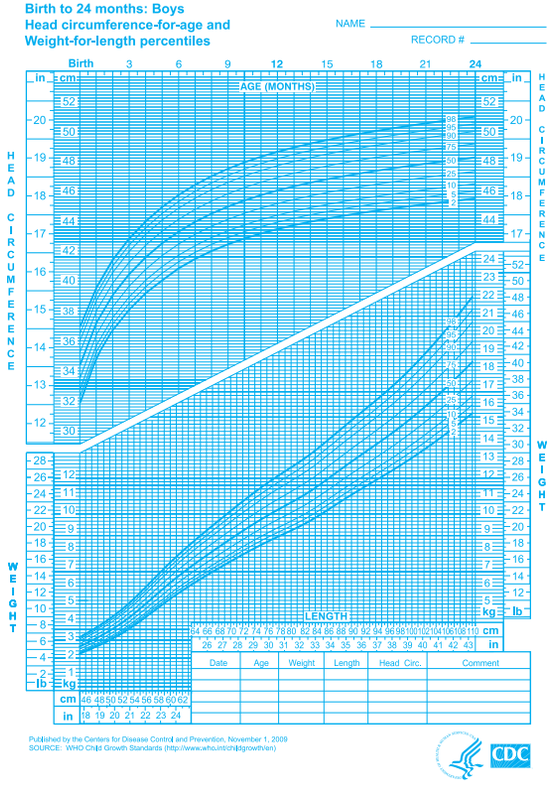


РИС. 5.3 Процентили роста и веса по возрасту для девочек 2–20 лет. Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по профилактике хронических заболеваний и здоровому образу жизни (США). (Источник: Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA; 2001. http://www.cdc.gov/growthcharts.)

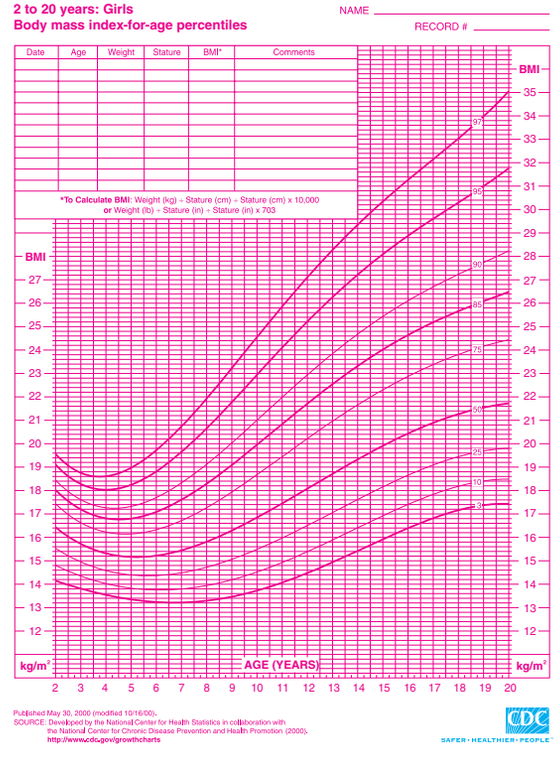


РИС. 5.4 Процентили индекса массы тела по возрасту для девочек 2–20 лет. Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по профилактике хронических заболеваний и здоровому образу жизни (США). (Источник: Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA; 2001. http://www.cdc.gov/growthcharts.)

процентиль роста, последним — процентиль окружности головы. Недостаток калорий может быть результатом неадекватного кормления или недостатка внимания и стимуляции со стороны матери (снижение прибавки массы тела вследствие неорганических причин [см. главу 21]).

Неадекватное потребление калорий может быть результатом увеличения энергетических потребностей. Дети с хроническими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность или муковисцидоз, могут нуждаться в большем количестве калорий для поддержания роста. Увеличение процентиля веса при снижении процентиля роста может свидетельствовать о гипотиреозе. Окружность головы может быть непропорционально большой вследствие семейной мегалоцефалии, гидроцефалии или просто быть результатом отставания в росте у недоношенного ребенка с нормальными неврологическими показателями. Микроцефалией считается окружность головы ниже 3-го процентиля, даже если длина и масса тела пропорционально низкие. Последовательные измерения окружности головы чрезвычайно важны на протяжении младенческого периода, когда мозг быстро развивается, и должны регулярно сравниваться с нормой до достижения ребенком 2-летнего возраста. Любое отклонение от нормы требует пристального наблюдения или дополнительных исследований, иногда и того и другого.

ГЛАВА 6

Нарушения роста



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкий рост

Самой распространенной причиной отклонений в измерениях являются технические погрешности (плохое оборудование, человеческий фактор). Повторение измерения является первым шагом. Отдельные таблицы роста доступны и должны использоваться для детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г), а также для детей с синдромом Тёрнера, синдромом Дауна, ахондроплазией и другими дисморфизмами.

Различия в пропорциях тела наблюдаются с внутриутробного периода до взрослого возраста. Головы новорожденных непропорционально велики по сравнению с остальным телом. Эта диспропорция постепенно исчезает. Определенные нарушения роста приводят к характерным изменениям в пропорциях туловища, конечностей и головы. Паттерны, требующие дальнейшей оценки, приведены в таблице 6.1.

Оценка параметров роста с течением времени в сочетании с историей болезни и данными физикального осмотра помогает определить, является ли модель роста ребенка нормальной или нарушенной. Иногда полезным для такой оценки может быть рост родителей. Часто дети повторяют модель роста родителей, хотя есть немало исключений.

Для девочек средний рост исходя из роста родителей рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{Рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} - 2{,}5$$

а для мальчиков по формуле:

$$\frac{\text{Рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} + 2{,}5$$

Реальный рост ребенка зависит от слишком многих переменных, чтобы точно предсказать его на основе среднего роста родителей. Модель роста ребенка с низким весом, малой длиной тела и окружностью головы часто ассоциируется с **семейной низкорослостью** (см. главу 173). Эти дети генетически нормальны, но меньше, чем большинство других детей. Ребенок предподросткового или подросткового возраста с запоздалым половым созреванием может иметь нормальный вариант, называемый **конституциональной низкорослостью** (см. главу 173); в этом случае следует провести обследование на выявление возможных аномалий полового развития. Оценка первичной аменореи должна быть проведена, если у девочки не наступило менархе к возрасту 15 лет, или в течение 3 лет после телархе (начала роста молочных желез). При недоразвитии молочных желез к 13 годам также должно быть проведено обследование (см. главу 174).

Начиная с высоких процентилей роста, многие дети попадают в более низкие процентили в возрасте от 6 до 18 месяцев, поскольку это заложено в их генетической программе, и растут в рамках этих более низких процентилей. Обычно снижение составляет не более 2 процентилей, и эти дети имеют нормальные показатели физического и поведенческого развития. Дети, у которых рост замедляется подобным образом, должны наблюдаться, однако дополнительного обследования им не требуется.

ТАБЛИЦА 6.1 Специфические паттерны роста, требующие дальнейшей медицинской оценки

ПАТТЕРН	ВЕРОЯТНЫЕ ДИАГНОЗЫ	ДАЛЬНЕЙШАЯ ОЦЕНКА
Вес, длина тела, окружность головы — все < 5-го процентиля	Семейная низкорослость Конституциональная низкорослость Внутриутробная травма Генетическая аномалия	Расчет роста на основании роста родителей Оценка полового развития Изучение пренатальной истории Хромосомный анализ
Диспропорциональные процентили (например, вес — 5-й, длина тела — 5-й, окружность головы — 50-й или другие диспропорции)	Нормальный вариант (семейный или конституциональный) Эндокринные нарушения Недостаток калорий	Расчет роста на основании роста родителей Анализ гормонов щитовидной железы Анализ факторов роста, гормона роста Оценка полового развития
Уменьшение процентилей	Снижение роста в соответствии с генетической программой Недостаток калорий Эндокринные нарушения	Изучение полной истории развития и объективный осмотр Изучение питания, социальный анамнез Анализ факторов роста, гормона роста

Дети с низкой для своего гестационного возраста массой тела, или недоношенные, потребляют больше грудного молока или молочной смеси и, если у них нет осложнений, требующих дополнительных калорий, обычно догоняют своих ровесников к 6 месяцам. Этих детей следует кормить тогда, когда они хотят, и столько, сколько они хотят, если у них после этого нет рвоты (вместо срыгивания) (см. главу 128). Некоторым может принести пользу кормление высококалорийными смесями. Многие психосоциальные факторы риска, которые приводят к рождению недоношенных детей, или детей с низкой массой тела, могут также привести к снижение прибавки в весе вследствие неорганических причин (см. главу 21). С другой стороны, если дети, родившиеся с низкой массой тела, или недоношенными, быстро прибавляют в весе, они имеют повышенный риск развития детского ожирения.

Рост нервной системы происходит наиболее быстро в первые 2 года жизни, коррелируя с активным физическим, эмоциональным, поведенческим и когнитивным развитием. Быстрые изменения наблюдаются также в подростковом возрасте. Степень сформированности костной ткани (возраст костей) определяют радиографически на основе количества и размера кальцифицированных эпифизарных центров; размера, формы, плотности и остроты очертаний костных концов и расстояния, отделяющего эпифизарный центр от зоны предварительной кальцификации.

ГЛАВА 7

Нормальное развитие

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ

Параллельно с изменениями в развивающемся мозге (развитие когнитивных, языковых, поведенческих функций) происходят изменения в физическом развитии ребенка.

ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Любое асимметричное движение или измененный мышечный тонус/функция могут указывать на серьезную патологию нервной системы или паралич нерва, полученный в родах, и требуют дальнейшей оценки. Примитивные неонатальные рефлексы характерны только для периода новорожденности и могут прояснить причину или устранить беспокойство по поводу асимметричной функции. Наиболее важными рефлексами, которые необходимо оценить у новорожденных, являются следующие.

- **Рефлекс Моро** вызывают, позволяя голове ребенка внезапно слегка отклониться назад (например, ударив рукой по матрасу чуть ниже его головы); это приводит к вздрагиванию, при этом руки ребенка поднимаются вверх и разводятся в стороны, а затем приводятся к туловищу и сгибаются, ноги также сгибаются.
- **Поисковый рефлекс** вызывают, дотрагиваясь до угла рта ребенка, который при этом опускает нижнюю губу и отклоняет язык в сторону стимула. Голова поворачивается в ту же сторону.
- **Сосательный рефлекс** наблюдается, если положить ребенку в рот какой-либо предмет. Младенец отвечает активными сосательными движениями. Впоследствии сосательный рефлекс заменяется произвольным сосанием.
- **Асимметричный шейный тонический рефлекс** проверяют, положив ребенка на спину и повернув его голову в сторону. Это приводит к разгибанию руки с той же стороны и приведению ноги в положение фехтовальщика. Противоположная рука сгибается.

Задержка ожидаемого исчезновения рефлексов новорожденного может также потребовать оценки состояния центральной нервной системы.

Дополнительная информация о периоде новорожденности дана в разделах 11 и 26.

ПОЗДНИЙ МЛАДЕНЧЕСКИЙ ПЕРИОД

В процессе развития основных моторных навыков младенец сначала учится контролировать положение тела, затем проксимальную мускулатуру и, наконец, дистальную мускулатуру. Когда ребенок проходит эти этапы, родители могут заметить у него ортопедические деформации (см. главы 202 и 203). У ребенка также могут проявиться деформации, связанные с внутриутробным положением тела. Осмотр педиатра поможет определить, является деформация фиксированной или может исправиться самостоятельно. Если имеющий ненормальное положение сустав может вернуться к норме без активного вмешательства, существует высокая вероятность того, что ребенок догонит сверстников в своем моторном развитии. Закрепившаяся деформация требует немедленной консультации детского ортопеда (см. раздел 26).

Оценка зрения и глазодвигательной активности важна для профилактики страбизма. Тест закрытого глаза и проверка светового рефлекса должны быть выполнены на раннем этапе; вмешательство после 2-летнего возраста снижает шансы на сохранение бинокулярного зрения или нормальной остроты зрения (см. главу 179).

ШКОЛЬНЫЙ/ПРЕДПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ

У детей школьного возраста, которые начинают активно заниматься спортом, должен быть собран подробный спортивный анамнез; они также должны проходить регулярный физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния сердечно-сосудистой системы. Разработанная Американской академией педиатрии форма, которую заполняют школьники для участия в спортивных соревнованиях (4-е издание), очень удобна для оценки сердечно-сосудистых и других рисков. Ребенок и его родители должны заполнять эту форму и проходить собеседование. При наличии в прошлом сердечных заболеваний или любых шумов в сердце ребенок должен направляться к детскому кардиологу. Одышка или боль в груди при нагрузке, нарушения ритма (экстрасистолы, учащенное сердцебиение), обмороки также являются основанием для обследования у кардиолога. Наличие в семье первичного (у ближайшего родственника) или вторичного (у ближайших родственников ближайшего родственника) атеросклероза (инфаркта миокарда или цереброваскулярной патологии) до 50-летнего возраста или внезапная смерть ближайшего

родственника без видимых причин в любом возрасте также требуют внимательной оценки здоровья ребенка.

Дети, занимающиеся контактными видами спорта, должны быть обследованы на наличие особых уязвимых мест. Кроме того, перед участием в спортивных соревнованиях должна быть обязательно произведена оценка зрения.

ПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ

Подростки должны проходить ежегодное обследование, чтобы убедиться, что их половое созревание протекает без особых проблем (см. главы 67 и 68). Важно оценивать прохождение подростками различных стадий полового созревания (см. главу 67). Другие возможные проблемы включают сколиоз, ожирение и распространенные ортопедические нарушения, связанные с ростом (например, болезнь Осгуда — Шляттера; см. главы 29 и 203). Сколиоз чаще всего имеет легкую форму и требует только наблюдения. Ожирение может проявиться уже в детстве и часто прогрессирует в подростковом возрасте, что является серьезной проблемой общественного здоровья.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ

Фиксация основных показателей развития ребенка помогает правильно оценить его на примере сравнения с основными этапами развития многих здоровых детей, поведение которых единообразно в определенном возрастном диапазоне (см. главу 8). Развитие нервно-мышечной системы, так же, как и других систем организма, определяется генетическими характеристиками индивида и модифицируется под влиянием внешних факторов.

Хотя последовательность формирования определенных легко измеряемых навыков отражает некоторые области развития (**грубые моторные навыки, мелкая моторика, язык**), другие аспекты, такие как социальное и эмоциональное развитие, оценить труднее. Легко измеряемые показатели развития четко определены только до 6-летнего возраста. Для детей старшего возраста доступны другие виды оценок (интеллектуальные тесты, школьные отметки, психологический профиль личности), которые расширяют спектр основных вех развития.

ОЦЕНКА ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Связь и привязанность в младенчестве

Термины *связь* и *привязанность* описывают аффективные отношения между родителями и ребенком. **Связь** (bonding) возникает вскоре после рождения и отражает чувства родителей к новорожденному (однонаправленная связь). **Привязанность** (attachment) означает взаимные чувства родителей и ребенка и развивается постепенно на протяжении первого года жизни.

Привязанность ребенка к родителям после периода новорожденности является определяющей для оптимального развития. Младенцы, которые получают дополнительное внимание со стороны родителей (те немедленно откликаются на любой плач или суетливость ребенка в первые 4 месяца), бывают менее плаксивыми и суетливыми в конце первого года жизни. **Боязнь чужих** развивается между 9 и 18 месяцами, когда у детей появляется чувство опасности в отсутствии близкого человека. Новые моторные навыки младенца и любопытство могут заставить его очертя голову броситься навстречу приключениям, что часто заканчивается страхом или болью, за которыми следуют отчаянные попытки найти родителя и прижаться к нему. Результатом становятся резкие переходы от упрямого стремления к самостоятельности к назойливому цеплянию за родителей, что может быть неудобным для последних. При нормальной привязанности этот период колебаний обычно короче и не такой бурный.

Развитие самостоятельности в раннем детстве

Дети, начавшие ходить, опираются на привязанность, но постепенно развивают самостоятельность, которая позволяет им находиться без родителей какое-то время. Во время стресса дети хватаются за родителей, но в своей обычной деятельности могут обходиться без них. В возрасте 2–3 лет у детей активно развивается мелкая моторика, социальные, когнитивные и языковые навыки. Младенческая зависимость уступает место самостоятельности; ребенок вступает в период, который можно назвать «Я сам». При этом родителям следует установить границы самостоятельности ребенка.

Обучение детей раннего возраста

Все больше данных свидетельствует о том, что дети, которые в раннем возрасте находятся в благоприятной образовательной среде, лучше подготовлены к школе. Каждый доллар, инвестированный в раннее образование детей, может сэкономить налогоплательщикам до 13 долларов в дальнейшем. Такие дети реже совершают преступления, лучше подготовлены к трудовой деятельности после школы. Программы раннего развития, такие как Early Head Start (для детей до 3 лет), Head Start (для детей 3–4 лет) и дошкольные программы (для детей 4–5 лет), демонстрируют образовательные успехи детей, хотя следует отметить, что чем раньше начато обучение, тем лучше результаты.

Готовность к школе

Готовность к школе определяется уровнем самостоятельности ребенка и его способностью провести без родителей несколько часов. Дошкольный опыт помогает развить навыки социализации, улучшить языковые навыки, а также научиться работать с цветами, цифрами, буквами и решать проблемы (пазлы).

Готовность к школе (подготовительному классу) требует эмоциональной зрелости, контакта с группой ровесников и индивидуальных социальных навыков, когнитивных способностей, а также развитой крупной и мелкой моторики (таблица 7.1). Другие проблемы связаны с возрастом и полом. Дети лучше чувствуют себя, если отмечают свой пятый день рождения по крайней мере за 4–6 месяцев до начала обучения в подготовительном классе. Девочки обычно готовы к школе раньше, чем мальчики. Если развитие ребенка ниже среднего диапазона, его не следует отдавать в школу.

ТАБЛИЦА 7.1	Оценка готовности к школе
НАБЛЮДЕНИЯ ВРАЧА (ОЦЕНКА ПОВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА В КАБИНЕТЕ)	
Легко расстается с родителями	
Развитая речь и артикуляция	
Понимание и способность следовать сложным инструкциям	
Специфические дошкольные навыки	
Знает цвета	
Считает до десяти	
Знает свой возраст, имя и фамилию, адрес и телефон	
Способен копировать нарисованные фигуры	
Моторные навыки	
Стоит на одной ноге, подпрыгивает, ловит мячик	
Самостоятельно одевается и раздевается	
НАБЛЮДЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ (ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ)	
Играет ли ребенок с другими детьми?	
Легко ли ребенок расстается с родителями, например играет один во дворе (если при этом родитель присматривает за ним время от времени)?	
Интересуется ли книгами, буквами, цифрами?	
Может ли сохранять внимание при тихих видах деятельности?	
Может ли терпеть, если хочет в туалет?	

Однако если не отдать ребенка в школу из-за отставания в развитии в надежде, что он догонит сверстников, это может привести к трудностям другого плана. Ребенка следует отдать в школу в соответствии с возрастом, но при этом стоит использовать специальные учебные планы для решения существующих проблем.

Педиатр должен выявлять детей, у которых есть риск столкнуться с проблемами в школе, например детей с отставанием в развитии или с физическими недостатками. Таким детям могут потребоваться индивидуальные образовательные планы.

Подростковый возраст

Некоторые определяют подростковый возраст (юность) как возраст от 10 до 25 лет, однако этот возраст лучше характеризуется стадиями развития (*ранний, средний* и *поздний*), которые должен пройти каждый тинейджер, чтобы стать здоровым, полноценным взрослым. Все стадии имеют свои поведенческие особенности и особенности развития. Возраст, в котором проявляются эти особенности, и их выраженность широко варьируют у разных индивидов, так же, как и темпы когнитивного, психосексуального, психосоциального и физического развития.

В **раннем подростковом возрасте** внимание ребенка сфокусировано на настоящем моменте и сверстниках. Больше всего он озабочен физическими изменениями своего тела и своей нормальностью. Стремление к самостоятельности — двойственное. Таких подростков трудно опрашивать, поскольку они часто отвечают короткими клиповыми фразами, почти не задумываясь. Они только привыкают к абстрактному мышлению.

Средний подростковый возраст труден как для самих подростков, так и для взрослых, контактирующих с ними. Когнитивные процессы становятся более сложными. Подростки часто экспериментируют с идеями, смотрят на вещи нереалистично, рефлексируют по поводу собственных чувств и чувств окружающих. По мере взросления они фокусируются на вопросах идентичности, ограниченной не только физическими аспектами тела. Они изучают семейные и культурные ценности, иногда становясь на прямо противоположную позицию. Многие подростки экспериментируют с идеями только в уме, другие бросают прямой вызов авторитету родителей. Некоторые начинают практиковать высокорискованное поведение, например незащищенный секс, употребление наркотиков, опасное вождение. Стремление подростков к независимости, нарушение запретов часто расстраивает их родителей, учителей и других взрослых. Эти подростки входят в группу высокого риска заболеваемости и смертности, поскольку часто становятся жертвами несчастных случаев, убийств и самоубийств.

Поздний подростковый возраст (юность) обычно характеризуется формальным операционным мышлением, в том числе размышлениями о будущем (об образовании, профессии, сексе). Молодые люди обычно более постоянны в своих половых связях, чем подростки среднего возраста. В этот период может возникнуть тревога или ностальгия по более ранним годам, которая связана с физическим отдалением от семьи — отъездом на учебу, работу или службой в армии.

МОДИФИКАЦИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Поведение ребенка обусловлено двумя факторами: наследственностью и средой. Поведенческая теория постулирует, что поведение является в первую очередь продуктом внешних детерминирующих факторов и что манипулирование этими факторами может использоваться для модификации неадекватного поведения и подкрепления желательного поведения (оперантное обусловливание). Четыре основных метода оперантного обусловливания включают позитивное подкрепление, негативное подкрепление, погашение и наказание. Острота многих поведенческих проблем у детей может быть значительно снижена с помощью этих методов.

Позитивное подкрепление увеличивает частоту желательного поведения благодаря тому, что за ним следует положительное событие (например, похвала ребенка за хорошие отметки в школе). **Негативное подкрепление** обычно снижает частоту неадекватного поведения благодаря устранению, прекращению или избеганию неприятного события. И наоборот, иногда это подкрепление может произойти непреднамеренно, увеличивая частоту нежелательного поведения. Например, маленький ребенок может нарочно попытаться вставить карандаш в электрическую розетку, чтобы привлечь внимание родителей (неважно, положительное или отрицательное). **Погашением** называют снижение частоты ранее подкрепленного поведения, если подкрепление прекращается. Именно погашение стоит за распространенным советом игнорировать нежелательное поведение ребенка, например капризы или истерики, которое родители могут невольно подкреплять, пытаясь его утешить и успо-

коить. **Наказание** снижает частоту нежелательного поведения тем, что создает неприятные последствия.

Позитивное подкрепление более эффективно, чем наказание. Наказание же более эффективно, если сочетается с позитивным подкреплением. Маленький ребенок, который рисует карандашом на обоях, может быть наказан, однако он быстрее научится избегать подобного поведения, если показать ему правильное использование карандаша: дать бумагу для рисования. Прекращение и модификация неадекватного поведения подробно рассмотрены в разделе 3.

ТЕМПЕРАМЕНТ

В рамках нормального развития темперамента (стиля поведения) могут наблюдаться значительные индивидуальные различия. Темперамент всегда следует учитывать, поскольку, если ожидаемая модель поведения определена слишком узко, существует опасность классифицировать нормальное поведение как аномальное или патологическое. Три распространенных набора признаков, характеризующих темперамент, выглядят следующим образом.

1. Для **«легкого» ребенка** (примерно 40% детей) характерна регулярность биологических функций (постоянное, предсказуемое время приема пищи, сна, дефекации); положительное восприятие новых стимулов, высокая степень адаптации к переменам, слабая или умеренная интенсивность ответных реакций и позитивный настрой.
2. **«Трудный» ребенок** (около 10% детей) характеризуется нерегулярностью биологических функций, отрицательной реакцией на новые стимулы, плохой приспосабливаемостью, интенсивными ответными реакциями и негативным настроем.
3. **«Медленный» ребенок** (около 15% детей) имеет низкий уровень активности, уклоняется от новых стимулов, медленно адаптируется, демонстрирует слабую интенсивность ответных реакций и несколько негативный настрой.

Остальные 35% детей имеют смешанные виды темперамента. Индивидуальный темперамент ребенка важен для родителей и педиатра, который должен его учитывать, давая рекомендации родителям.

Хотя темперамент каждого ребенка может быть заложен природой, среда (воспитание) имеет огромное значение для формирования приспособительного поведения ребенка. Социальные и культурные факторы могут сыграть в этом важную роль, учитывая различное поведение родителей, разные образовательные подходы и разные поведенческие ожидания.

ГЛАВА 8
Нарушения развития

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РАЗВИТИЕМ И СКРИНИНГ

Проблемы, связанные с развитием ребенка и его поведением, встречаются в педиатрии чаще, чем любая другая категория проблем, за исключением острых инфекций и травм. В 2008 году 15% детей в возрасте от 3 до 7 лет имели нарушения развития и поведенческие проблемы. До 25% детей имеют серьезные психологические проблемы. Родители часто даже не упоминают эти проблемы в беседе с педиатром, поскольку считают, что они не имеют отношения к медицине. Необходимо отслеживать развитие и проводить скрининг на наличие этих проблем во время посещения врача, особенно перед началом обучения в школе или направлением ребенка в центр раннего развития.

Наблюдение за развитием, проводимое при каждом визите к врачу, представляет собой сравнение умений и навыков ребенка со списком основных вех развития. Если появляются сомнения в адекватности развития, назначается дополнительное обследование (таблица 8.1). Наблюдение не имеет определенных стандартов, поэтому необходимы скрининговые тесты.

Скрининг представляет собой использование стандартизированных тестов для выявления детей, требующих дальнейшей диагностической оценки. Американская академия педиатрии рекомендует использование утвержденных стандартизированных инструментов скрининга во время трех плановых визитов к педиатру: в возрасте 9, 18 и 30 месяцев. Клиники и кабинеты, обслуживающие население из групп высокого риска (например, живущих в бедности), часто проводят скрининговые тесты при каждом посещении врача. Ребенок, не прошедший эти тесты, нуждается в более пристальном внимании, хотя это не всегда означает отставание в развитии; в этом случае необходимы дополнительные подтверждающие тесты. Оценка развития детей при подозрении на отставание, а также медицинские вмешательства при диагностированных проблемах для семей бесплатны. В США эти услуги финансируются за счет федерального и региональных фондов.

Скрининговые тесты можно классифицировать как общие, охватывающие все аспекты поведения, и целенаправленные, фокусирующиеся на каком-либо одном аспекте развития. Некоторые тесты могут быть назначены врачом и выполняться в кабинете, другие можно выполнить дома (или в приемной врача). Хорошие скрининговые инструменты имеют чувствительность 70–80% для выявления проблем и специфичность 70–80% для определения нормального развития. Примерно для 30% детей, направляемых на скрининг, эта процедура является излишней; однако эта группа включает и тех детей, навыки которых развиты ниже среднего и которым скрининг может принести пользу, поскольку помогает выявить относительные дефициты развития. Около 20–30% детей с нарушениями, которые не были выявлены на первичном скрининге, могут быть направлены на повторный скрининг при следующем визите в врачу.

Первым скрининговым тестом, используемым педиатрами, был Денверский тест психомоторного развития II, который сейчас устарел, и сама компания прекратила существование. Тест был основан на наблюдении объективного поведения и поэтому не слишком удобен для постоянного применения.

Современные инструменты для скрининговых тестов включают анкеты «Возраст и стадии» (**Age and Stage Questionnaires**) и «Родительская оценка развития ребенка» (**Parents' Evaluation of Developmental Status**). Последний тест представляет собой простую анкету из 10 пунктов, ко-

ТАБЛИЦА 8.1 Основные показатели развития

ВОЗРАСТ	ГРУБЫЕ МОТОРНЫЕ НАВЫКИ	МЕЛКИЕ МОТОРНЫЕ НАВЫКИ	ЛИЧНОСТНО-СОЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ	ЯЗЫКОВЫЕ НАВЫКИ	ДРУГИЕ КОГНИТИВНЫЕ НАВЫКИ
2 недели	Поворачивает голову в стороны	—	Смотрит на лицо	Реагирует на звонок	—
2 месяца	Поднимает плечи в положении на животе	Переводит взгляд за пределы срединной линии	Улыбается в ответ	Гулит Ищет глазами источник звука	—
4 месяца	Приподнимается на руках лежа на животе Переворачивается При приведении в сидячее положение из положения лежа удерживает голову	Тянется к предмету Захватывает предмет ладонью	Смотрит на руку Начинает работать с игрушкой	Смеется и взвизгивает	—
6 месяцев	Сидит самостоятельно	Перекладывает предмет из руки в руку	Сам сосет, удерживая бутылочку	Лепечет	—
9 месяцев	Пытается вставать Сам садится	Захватывает предмет пальцами Стукает два кубика друг о друга	Машет рукой на прощанье Играет в ладушки	Произносит «папа», «мама», но безадресно Произносит двусложные звуки	—
12 месяцев	Ходит Наклоняется и стоит	Складывает предметы в емкость	Пьет из чашки Подражает другим	Говорит «папа», «мама» адресно Говорит 2–3 других слова	—
15 месяцев	Ходит назад	Чертит каракули Ставит один на другой два кубика	Пользуется ложкой и вилкой Помогает по хозяйству	Говорит от 3 до 6 слов Выполняет команды	—
18 месяцев	Бегает	Ставит один на другой 4 кубика Бьет ногой по мячу	Снимает одежду «Кормит» куклу	Говорит как минимум шесть слов	—
2 года	Ходит по лестнице Бросает предмет над головой	Ставит один на другой 6 кубиков Чертит линию	Моет и вытирает руки Чистит зубы Одевается	Связывает два слова Показывает картинки Знает части тела	Знает, что означает *сегодня*
3 года	Ходит по ступенькам, чередуя ноги Прыгает в длину	Ставит один на другой 8 кубиков Шевелит большим пальцем руки	Уверенно пользуется ложкой Надевает футболку	Называет картинки Речь понятна постороннему на 75% Говорит предложения из 3 слов	Знает, что означает *вчера* и *завтра*
4 года	Хорошо стоит на одной ноге Подпрыгивает на одной ноге	Перерисовывает круг, может быть + Рисует человека из 3 частей	Чистит зубы самостоятельно Одевается самостоятельно	Называет цвета Понимает прилагательные	—
5 лет	Перепрыгивает через предметы Ходит перекатом стопы	Перерисовывает квадрат	—	Считает Понимает антонимы	—
6 лет	Удерживает равновесие на одной ноге 6 секунд	Перерисовывает треугольник Рисует человека из 6 частей	—	Объясняет слова	Начинает понимать *право* и *лево*

торую родители заполняют во время визита в поликлинику в связи с обеспокоенностью по поводу развития своего ребенка. Заполненные родителями анкеты имеют хорошую валидность по сравнению со скрининговыми методами, используемыми самими педиатрами во врачебном кабинете; эти анкеты часто сочетают с наблюдением, чтобы отслеживать основные показатели развития ребенка.

Скрининг на аутизм должны проходить дети в возрасте 18–24 месяцев. Хотя есть несколько вариантов, многие педиатры предпочитают «Модифицированный список признаков аутизма у малышей» (**Modified Checklist for Autism in Toddlers — Revised**). Опрос проводится в кабинете врача; родители отвечают на вопросы о типичном поведении ребенка. Некоторые из вопросов более информативны, чем остальные, для диагностики аутизма и других расстройств развития. Если у ребенка отмечается два или более предиктивных признака, назначается дополнительное интервью, чтобы отличить вариант нормального поведения от поведения, обусловленного заболеванием. Тест доступен в интернете на https://www.m-chat.org (см. главу 20).

Языковой скрининг лучше всего коррелирует с когнитивным развитием в раннем возрасте. В таблице 8.2 представлены эмпирические правила языкового развития, которые фокусируют внимание на языковой продукции (экспрессивности языка). Хотя выразительность языка является самым очевидным элементом, наиболее кардиналь-

ные изменения в языковом развитии в первые годы жизни связаны с распознаванием и пониманием (рецептивные языковые навыки).

Если у ребенка наблюдается задержка речевого развития, следует рассмотреть возможность слухового дефицита. Применение универсального слухового скринингового теста у новорожденных позволяет выявить многих, если не всех, детей с нарушениями слуха и предпринять необходимые медицинские вмешательства. Заболевания, связанные с высоким риском слухового дефицита, представлены в таблице 8.3. Нарушение беглости речи (заикание) часто встречается у детей 3–4 лет. Если заикание не является тяжелым, не сопровождается тиками или необычными позами и не сохраняется после 4-летнего возраста, родителям следует объяснить, что это обычное и преходящее явление и надо воспринимать его спокойно и терпеливо.

С 6-летнего возраста до подросткового развитие детей обычно оценивается по их школьным успехам (учеба и поведение). Целесообразно справляться о поведении ребенка у учителей и других взрослых, с которыми он контактирует (воспитатель группы продленного дня, тренер, священник). Формально тестирование с целью оценки развития детей старшего возраста не входит в обязанности участкового педиатра. Тем не менее педиатру следует взять на себя обязанности координатора тестирования, проводимого другими специалистами (психологами, психиатрами, специалистами в области развития детей и подростков, педагогами).

ТАБЛИЦА 8.2 Эмпирические правила речевого скрининга

ВОЗРАСТ (ЛЕТ)	РЕЧЕВАЯ ПРОДУКЦИЯ	АРТИКУЛЯЦИЯ (ПРОЦЕНТ РЕЧИ, ПОНЯТНОЙ ДЛЯ ПОСТОРОННЕГО)	ВЫПОЛНЕНИЕ КОМАНД
1	Одно-три слова	—	Одноступенчатые команды
2	Двух- или трехсловные фразы	Половина	Двухступенчатые команды
3	Использование предложений	Три четверти	—
4	Использование последовательности предложений Диалог	Почти вся речь	—
5	Сложные предложения, активное использование местоимений, служебных частей речи	Почти вся речь	—

ТАБЛИЦА 8.3 Заболевания и нарушения с высоким риском развития слухового дефицита

Врожденное отсутствие слуха у двоюродных братьев и сестер или более близких родственников
Уровень билирубина ⩾ 20 мг/дл
Врожденная краснуха или другая небактериальная внутриутробная инфекция
Мальформации уха, носа или горла
Вес при рождении < 1500 г
Множественные эпизоды апноэ
Переливание крови от донора
Менингит
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте ⩽ 5
Сохраняющаяся фетальная циркуляция (первичная легочная гипертензия)
Лечение ототоксическими препаратами (например, аминогликозидами или петлевыми диуретиками)

ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ И ПОВЕДЕНИЯ

Игнорирование влияния внешних факторов на развитие ребенка может привести к неэффективному или неадекватному лечению (или к тому и другому). В таблице 8.4 перечислены некоторые факторы, которые следует учитывать, рассматривая этиологию поведенческих проблем и проблем развития.

Правильный диалог с родителями и детьми является предпосылкой получения информации, играющей ключевую роль в оценке проблем, связанных с развитием и поведением ребенка. Обычно такой диалог легко выстраивается, если родители чувствуют уважение к себе и заинтересованность со стороны врача. Отношения с ребенком врач строит на вовлечении его в беседу или игру, при необходимости предлагая ему игрушки и успокаивая, если ребенок боится. Очень часто, беседуя с родителями, врач не обращает внимания на ребенка до тех пор, пока не придет время осмотра. Так же, как и родители, дети чувствуют себя более комфортно, если врач обращается к ним по имени, привлекает к разговору или другим взаимодействиям до того, как начнет задавать вопросы или проводить осмотр. Маленькие дети могут во время беседы находиться на коленях у родителей: это позволяет им чувствовать себя в безопасности;

ТАБЛИЦА 8.4 Контекст поведенческих проблем

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РЕБЕНКОМ
Здоровье (в прошлом и сейчас)
Статус развития
Темперамент (например, «трудный» ребенок, «медленный» ребенок)
Механизмы, позволяющие справиться со стрессом (копинг-механизмы)
ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РОДИТЕЛЯМИ
Неправильная интерпретация поведения, связанного с определенной стадией развития
Несоответствие родительских ожиданий характеристикам ребенка
Несоответствие личностного стиля родителей и ребенка
Характеристики родителей (например, депрессия, недостаток интереса, отторжение, чрезмерная защита, копинг)
ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ
Стресс (например, семейные разногласия, безработица, потеря близких)
Поддержка (эмоциональная, материнская, информационная, со стороны детских учреждений)
Бедность, в том числе плохие жилищные условия, плохие образовательные возможности, недоступность здоровой пищи, небезопасный район проживания, токсические факторы, недостаточный доступ к первичной медицинской помощи
Расизм

кроме того, ребенок в таком положении находится на уровне глаз врача.

Отношения врача с подростками отличаются от его отношений с родителями. Родителей не следует исключать из разговора, однако у подростка должна быть возможность выразить свои опасения и задать вопросы врачу конфиденциально. В таких случаях следует учитывать два взаимосвязанных момента: согласие и конфиденциальность. Хотя законы разных штатов отличаются, в большинстве случаев подростки, которые имеют право давать информированное согласие (зрелые несовершеннолетние), могут согласиться на медицинскую помощь, связанную с их высокорискованным поведением (наркоманией, сексуальным здоровьем, включая профилактику, диагностику и лечение инфекций, передаваемых половым путем, и беременностью). Большинство штатов поддерживают тех врачей, которые считают, что такие визиты должны быть конфиденциальными; однако врач должен знать законы штата, в котором он работает. Конфиденциальность важна для обеспечения эффективной помощи, поскольку врач должен иметь полную информацию, касающуюся высокорискованного поведения. Конфиденциальность может быть обеспечена, если врач хотя бы часть беседы проводит с подростком наедине. Тем не менее родители должны быть проинформированы, если речь идет о серьезных угрозах его здоровью и безопасности. Часто врачу удается убедить подростка рассказать родителям о своих проблемах или получить его согласие на предоставление информации родителям (см. главу 67).

ОЦЕНКА ПРОБЛЕМ ПОВЕДЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

Ответы на открытые вопросы часто дают ключ к скрытым проблемам и позволяют определить направление для дальнейших, более конкретных вопросов. Рассказы о проблемах, связанных с развитием и поведением ребенка, нередко расплывчатые и путаные, и, чтобы устранить противоречия, врачу часто приходится просить дать разъяснения, что-то уточнить или просто повторить. Чтобы убедиться, что врач, пациент и члены его семьи правильно понимают друг друга, необходимо через определенные интервалы суммировать информацию, а также повторять основные моменты перед завершением каждого визита.

Если впечатление врача о ребенке резко отличается от того, что говорят о нем родители, можно предположить существование проблемы, которая осталась невысказанной; либо потому, что о ней трудно говорить (например, проблема, связанная с семейными конфликтами); либо потому, что она не осознается как проблема; либо потому, что родители не считают, что она имеет отношение к поведению ребенка. Иногда наблюдения врача могут быть разными от визита к визиту. В этом случае поможет информация, предоставленная учителями, родственниками и другими лицами, регулярно контактирующими с ребенком. Кроме того, у родителя может быть искаженное представление о ребенке, которое является следствием родительской психопатологии. Внимание, дружелюбие, отсутствие критики в отношениях с родителями ребенка помогают врачу найти правильный подход. Более подробно вопросы, связанные с проблемами поведения и развития, рассмотрены в главе 10.

ГЛАВА 9
Оценка здорового ребенка

Плановые медицинские осмотры у педиатра должны включать не только всестороннюю оценку здоровья ребенка, но и оценку роли родителей/опекунов в создании благоприятной среды для его роста и развития. Рекомендации Американской академии педиатрии *Bright Futures (Светлое будущее)* стандартизируют каждый плановый визит к педиатру и предоставляют ресурсы для работы с детьми разного возраста и их семьями (см. https://brightfutures.aap.org). Элементы каждого визита включают оценку проблем, о которых сообщают родители и соответствующие врачебные действия; вопросы о заболеваниях, перенесенных ребенком за прошедший период; оценку роста, развития и питания; рекомендации на будущее (включая советы по безопасности); объективный (физикальный) осмотр; скрининговые тесты и прививки (см. таблицу 9.1). Эти требования приведены в рекомендациях *Bright Futures* по профилактике детских заболеваний с указанием возраста ребенка для каждого профилактического мероприятия (https://www.aap.org/en-us/Documents/periodicity_schedule.pdf). Рекомендации *Bright Futures* являются действующим стандартом для страховой программы Medicaid и Программы медицинского страхования детей, а также для других страховых организаций. Плановые медицинские осмотры у педиатра и иммунизация полностью покрываются страховкой в рамках Закона о за-

ТАБЛИЦА 9.1 Темы для обсуждения во время планового посещения педиатра

РЕБЕНОК
Проблемы, волнующие родителей или ребенка
Предыдущие заболевания/проблемы
Иммунизация и скрининговые тесты (в соответствии с возрастом)
Обычные вопросы (питание, сон, стул и др.)
Прогресс в развитии
Стиль поведения и соответствующие проблемы
ОКРУЖЕНИЕ РЕБЕНКА
Семья
Распорядок дня члена семьи, осуществляющего уход
Взаимодействия «ребенок — родитель»; «ребенок — брат/сестра»
Расширенная роль семьи
Стрессовые факторы в семье (работа, переезд, финансы, болезни, смерть, супружеские и другие межличностные конфликты)
Поддержка семьи (родных, друзей, группы)
Общество
Лица, осуществляющие уход за ребенком, помимо членов семьи
Взаимодействие с ровесниками
Школа и работа
Рекреационная активность
Физическое окружение
Адекватное стимулирование
Безопасность

щите пациентов и доступной медицинской помощи (Patient Protection and Affordable Care Act).

СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Большинство новорожденных детей здоровы, и им рекомендуются только следующие скрининговые тесты: метаболический скрининг с электрофорезом гемоглобина, оценка слуха и зрения, скрининг на наличие анемии и свинца, а также тест на туберкулез. Дети, в семейном анамнезе которых есть случаи дислипидемиии и ранних заболеваний сердца, должны пройти скрининг на липидные нарушения; кроме того, у всех детей в возрасте 9–11 лет определяют уровень холестерина (пункты, отмеченные звездочкой в рекомендациях *Bright Futures,* касаются тех детей, у которых есть соответствующие факторы риска). Подростки, имеющие опыт сексуальных отношений, должны пройти скрининг на наличие инфекций, передаваемых половым путем, включая тест на ВИЧ, по крайней мере один раз в возрасте 16–18 лет. Когда ребенок или подросток поступает под наблюдение нового врача, педиатр должен убедиться, что ему выполнены все необходимые скрининговые тесты и прививки.

Скрининг новорожденных

Метаболический скрининг

Метаболический скрининг новорожденных обязателен во всех штатах США. Каждый штат устанавливает свои приоритеты и процедуры, однако метаболический скрининг обычно включает следующие заболевания: фенилкетонурию, галактосемию, врожденный гипотиреоз, болезнь «кленового сиропа» и органическую ацидурию (см раздел 10). Во многих штатах проводится скрининг на муковисцидоз с помощью теста на иммунореактивный трипсиноген. Если этот тест оказывается положительным, выполняется анализ ДНК на наличие наиболее распространенных мутаций, вызывающих муковисцидоз. Этот тест не является абсолютно надежным из-за множества мутаций, которые могут привести к развитию муковисцидоза, поэтому если клиническая картина заставляет предположить муковисцидоз, следует провести дальнейшую оценку ребенка, даже если мутации не были выявлены.

Электрофорез гемоглобина

Дети с гемоглобинопатиями имеют повышенный риск развития инфекций и осложнений, которые раннее выявление этих нарушений может предупредить или смягчить. Детям с серповидноклеточной анемией назначают пенициллин перорально для профилактики сепсиса, который является основной причиной смерти таких младенцев (см. главу 150).

Скрининг на наличие критических врожденных пороков сердца

Этот вид скрининга впервые включен в 4-е издание рекомендаций *Bright Futures.* Дети с цианотическим пороком сердца могут быть не выявлены, пока их артериальный проток открыт; при закрытии артериального протока у таких детей появляется выраженный цианоз, приводящий к осложнениям и даже смерти. Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует пульсовую оксиметрию на правой руке и правой стопе. Тест считается пройденным, если насыщение крови кислородом в правой руке и ноге 95% и выше и разница между правой рукой и ногой составляет 3% и меньше. Если насыщение кислородом в правой руке и ноге менее 90%, тест не пройден. При пограничных результатах тест повторяют или выполняется эхокардиография, а также проводится консультация детского кардиолога (см. главы 143 и 144).

Оценка слуха

Поскольку язык и речь являются определяющими в развитии ребенка, оценка слуха проводится перед выпиской из родильного дома. Тест выполняется следующим образом: на уши младенца надеваются наушники, а на голове закрепляются электроды. Проигрываются обычные звуки, при этом регистрируется передача импульса в мозг. Если реакция аномальная, проводится дальнейшая оценка с помощью технологии слуховых вызванных потенциалов.

Оценка слуха и зрения у детей более старшего возраста

Выводы относительно слуха делаются на основе расспросов родителей о реакции ребенка на звуки и речь, а также оценки его речевого развития. Выводы относительно зрения основываются на оценке грубых моторных навыков (у детей с нарушениями зрения может быть задержка развития этих навыков) и осмотре глаз. Нарушения зрения могут выявляться до 3-летнего возраста, слуха — до 4-летнего. Если у родителей есть беспокойство по этому поводу, следует провести более тщательное обследование. Слух может быть проверен методом слуховых вызванных потенциалов (как у новорожденных). Если у детей, начавших ходить, трудно провести тест с использованием наушников, проводится поведенческий аудиологический тест. Звуки с определенной частотой и интенсивностью генерируются в комнате с внешней звукоизоляцией, а реакция ребенка на них оценивается опытным аудиологом. Оценка зрения проводится офтальмологом, а также методом зрительных вызванных потенциалов.

Дети в возрасте 3 лет и старше

В разном возрасте слух и зрение должны оцениваться объективно, с использованием стандартных методов, указанных в рекомендациях *Bright Futures.* Расспросы родителей и самого ребенка о возможных проблемах, связанных с плохим слухом или зрением, дают субъективную оценку. В возрасте 3 лет проводится первая объективная оценка зрения, если развитие ребенка позволяет это сделать. Многие дети в этом возрасте еще не владеют интерактивным языком или достаточными межличностными навыками, чтобы провести скрининговый тест. Такие дети должны пройти повторную проверку через 3–6 месяцев, чтобы убедиться, что их зрение в порядке. Поскольку дети в 3-летнем возрасте еще не знают буквы, рекомендуется использовать таблицу Снеллена с набором стандартных фигур. Когда ребенок будет знать буквы, следует пользоваться более точными буквенными таблицами. Аудиологическое тестирование с исполь-

зованием наушников необходимо провести в возрасте 4 лет (в некоторых рекомендациях указан возраст 3 года). Любое подозрение на нарушения слуха должно привести к более тщательному обследованию. Дети с задокументированными нарушениями зрения, не прошедшие скрининг, а также если у родителей есть подозрения на наличие проблем, должны направляться к детскому офтальмологу.

Скрининг на наличие анемии

Скрининг проводится в том возрасте, когда у детей чаще всего выявляется дефицит железа. Первый скрининг проводится при рождении, затем в возрасте 4 месяцев, если есть документально подтвержденный риск, например низкая масса тела при рождении или недоношенность. Все дети проходят скрининг в 12 месяцев, поскольку в этом возрасте у детей часто отмечается дефицит железа. Тест может проводиться и во время других визитов к врачу, если существует риск или есть подозрения на наличие анемии (в рекомендациях *Bright Futures* отмечен звездочкой (http://brightfutures.aap.org/clinical_practice.html). При любых выявленных отклонениях следует определить их этиологию. Дети с анемией обычно хуже выполняют стандартные тесты при оценке развития. Если есть обоснованные подозрения на железодефицитную анемию, может быть рекомендовано терапевтическое исследование железа (см. главу 150).

Скрининг на свинец

Отравление свинцом может вызвать нарушения развития и поведения, которые являются необратимыми, даже после лечения гематологических и других метаболических осложнений. Хотя Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) рекомендуют проводить исследование окружающей среды, если содержание свинца в крови 20 мкг/дл при однократном измерении или 15 мкг/дл при повторных измерениях за трехмесячный период, даже уровень 5–10 мкг/дл может вызвать у детей проблемы с обучением. Факторы риска отравления свинцом включают проживание в старых домах с потрескавшейся или осыпающейся свинцовой краской на стенах, проживание в индустриальных районах, использование импортных лекарственных препаратов (например, противодиарейных средств из Центральной и Южной Америки), а также использование посуды с покрытием, содержащим свинец. Поскольку отравление свинцом обычно ассоциируется с бедностью, CDC рекомендуют проводить рутинный скрининг на содержание свинца в возрасте 12 и 24 месяцев. Кроме того, следует использовать стандартизированный опросник для установления факторов риска отравления свинцом детей от 6 месяцев до 6 лет (таблица 9.2). Любой положительный ответ на вопрос является показанием для проведения анализа на содержание свинца в крови. Анализ капиллярной крови часто дает ложноположительные результаты, поэтому в большинстве случаев забор крови должен производиться из вены или, если анализ капиллярной крови положительный, должен быть выполнен анализ венозной крови. Окружные департаменты здравоохранения, местные экологические организации и частные компании проводят мониторинг окружающей среды для выявления источника свинца. При обнаружении источника проводят процедуру деконтаминации и удаления свинца, при этом избегая распыления частиц металла в воздухе, поскольку дети могут их вдохнуть или проглотить (см. главы 149 и 150).

Тестирование на туберкулез

Заболеваемость туберкулезом растет, главным образом как результат эпидемии ВИЧ среди взрослых. У детей часто диагностируется серьезное и мультисистемное заболевание (милиарный туберкулез). Риск заболевания туберкулезом необходимо оценивать во время плановых визитов к педиатру в возрасте 1, 6 и 12 месяцев, затем ежегодно. Группы высокого риска (по данным CDC) перечислены в таблице 9.3. Обычно для выявления туберкулеза используют стандартную кожную туберкулиновую пробу, которая должна оцениваться врачом через 48–72 часа после инъекции. Положительный тест определяется размером припухлости на коже, а не ее цветом. Для большинства детей припухлость 10 мм означает положительный результат теста. Для некоторых категорий пациентов, например ВИЧ-инфицированных; имевших недавние контакты с туберкулезными больными; пациентов с признаками перенесенного туберкулеза на рентгеновском снимке; пациентов с иммунодефицитом, положительным является размер припухлости 5 мм (см. главу 124). Получил одобрение CDC также тест QuantiFERON-TB Gold Test, который имеет то преимущество, что требует однократного визита в поликлинику.

ТАБЛИЦА 9.2 Вопросы для оценки риска отравления свинцом (актуальны для детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет)

Проводит ли ребенок хотя бы некоторое время в здании, построенном до 1960 года (дом, школа, ферма) с потрескавшейся или осыпающейся краской на стенах?
Есть ли у ребенка брат/сестра, соседи, товарищи по играм, которые наблюдаются (или предположительно наблюдаются) у врача по поводу отравления свинцом?
Есть ли в семье ребенка взрослые, чья работа или увлечение связаны с использованием свинца (выплавка свинца, ремонт автомобильных аккумуляторов)?
Проживает ли ребенок рядом с предприятиями, связанными с производством или переработкой свинца?
Использует ли семья посуду или лекарства, произведенные в других странах?

ТАБЛИЦА 9.3 Группы высокого риска развития туберкулеза

Близкий контакт с больным туберкулезом, положительный тест на туберкулез, подозрения на туберкулез
Лица, родившиеся в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом (Азия, Африка, Латинская Америка, Восточная Европа, Россия)
Работники здравоохранения
Расовые/этнические и социальные группы с высоким риском заболевания туберкулезом (лица азиатского происхождения, жители островов Тихого океана, латиноамериканцы, афроамериканцы, американские индейцы; лица с низкими доходами [пользователи системы Medicaid], мигранты, бездомные, наркоманы)
Дети и подростки, контактирующие со взрослыми из групп высокого риска

Холестерин

Дети и подростки, у которых в семье есть сердечно-сосудистые заболевания или по крайней мере у одного из родителей повышен уровень холестерина, имеют более высокий риск развития гиперхолестеринемии и ишемической болезни сердца во взрослом возрасте. Американская академия педиатрии рекомендует проведение скрининга на дислипидемию в популяциях высокого риска во время регулярных визитов к врачу с помощью определения липидного профиля натощак. Рекомендуемые показатели одинаковы для детей от 2 до 12 лет. Общий холестерин < 170 мг/дл является нормой, 170–199 мг/дл — пограничные значения, > 200 мг/дл — повышенный уровень. Кроме того, в 2011 году Американская академия педиатрии одобрила рекомендации Национального института сердца, легких и крови о тестировании всех детей в возрасте 9–11 лет.

ТАБЛИЦА **9.4**	Рекомендации по выявлению риска развития гиперхолестеринемии
Скрининг риска проводится в возрасте 2, 4, 6, 8, 10 лет и в подростковом возрасте ежегодно для следующих категорий:	
1. Дети и подростки из семей, в которых есть случаи гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистых заболеваний.	
2. Дети с неуточненным семейным анамнезом.	
3. Дети, имеющие другие факторы риска: ожирение, высокое давление, диабет.	
Всеобщий скрининг в возрасте 9–11 лет и 18–20 лет	

Инфекции, передаваемые половым путем

Подросткам рекомендуется посещать врача ежегодно. Полный психосоциальный анамнез должен быть собран с соблюдением конфиденциальности (см. раздел 12). Получение сведений о сексуальном поведении часто требует нестандартных вопросов. Не все подростки считают оральный секс настоящим сексом, а некоторые неправильно понимают термин «сексуальная активность» как секс с несколькими партнерами или чрезмерно активное поведение во время полового акта. Следует задавать вопросы типа «Живете ли вы половой жизнью?» или «Были ли у вас когда-либо половые контакты?» В рекомендациях *Bright Futures* указано, что дети или подростки, имевшие любой вид полового контакта, должны ежегодно (или чаще, если они практикуют высокорискованный секс) проходить скрининг на инфекции, передаваемые половым путем: визуальный осмотр (бородавки на гениталиях, генитальный герпес, педикулез) и лабораторные исследования (хламидиоз, гонорея, сифилис и ВИЧ) (см. главу 116). Молодые женщины в возрасте 21 года должны пройти скрининг на инфекцию вирусом папилломы человека (ВПЧ) и предраковые изменения (мазок по Папаниколау).

Выявление депрессии

Все подростки, начиная с возраста 11 лет, должны проходить скрининг на депрессию, проводимый с помощью утвержденных анкет. Чаще всего используется *Анкета здоровья пациента* (Patient Health Questionnaires — PHQ). Короткая анкета PHQ2 и более распространенная PHQ9 доступны на сайте *Bright Futures* — https://brightfutures.aap.org/materials-and-tools/tool-and-resource-kit/Pages/default.aspx.

ИММУНИЗАЦИЯ

Записи о прививках должны проверяться при каждом посещении педиатра независимо от его причины. Вакцинация должна проводиться в соответствии с графиком (см. главу 94).

ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА

Многие семьи в США, в особенности бедные и представители этнических меньшинств, не придают должного значения гигиене полости рта. Педиатр может заметить существенные проблемы, такие как выраженный кариес, воспаление десен или неправильный прикус. Все дети должны проходить осмотр у стоматолога по крайней мере раз в год, а также выполнять очистку зубов у стоматолога или специалиста по гигиене полости рта каждые полгода. Во время визита стоматолог должен дать рекомендации по правильной чистке зубов и использованию зубных нитей. Другие эффективные меры по профилактике кариеса включают применение зубного лака с фтором и акриловых герметиков на больших коренных зубах. Новым в рекомендациях *Bright Futures* является использование фторированного зубного лака у детей с 9 месяцев до 5 лет каждые 3–6 месяцев. Посещение детского стоматолога рекомендуется начинать с возраста 1 год, чтобы получать инструкции по гигиене ротовой полости и профилактике «кариеса молочной бутылки». Фторирование воды, а также использование фторидных пищевых добавок в тех районах, где фторирование воды не осуществляется, является важной мерой профилактики разрушения зубов.

ОЦЕНКА ПИТАНИЯ

Сравнение показателей роста ребенка со стандартными является важным компонентом оценки его питания. Педиатр должен иметь полную картину рациона питания ребенка, поскольку она может указать на риск развития пищевого дефицита (см. главы 27 и 28).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Перспективные рекомендации представляют собой информацию, сообщаемую родителям устно, в письменной форме или в виде отсылки к определенным интернет-ресурсам, чтобы помочь им обеспечить оптимальный рост и развитие ребенка. Перспективные рекомендации по возрастным группам включены в руководство *Bright Futures.* Они содержат информацию и краткие памятки для родителей и старших детей о показателях развития, которые должны быть достигнуты в каждом возрасте. В таблице 9.5 представлены основные положения этих рекомендаций, которые могут обсуждаться с родителями во время посещения врача. Важно во время каждого визита напоминать родителям о вопросах, связанных с безопасностью ребенка, а также обсуждать все проблемы, характерные для данного возраста.

Вопросы безопасности

Самой распространенной причиной смерти младенцев в возрасте от 1 месяца до 1 года являются дорожно-транс-

ТАБЛИЦА 9.5 Перспективные рекомендации в соответствии с возрастом ребенка

ВОЗРАСТ	ПРОФИЛАКТИКА ТРАВМ	ПРОФИЛАКТИКА НАСИЛЬСТВЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ	ПОЛОЖЕНИЕ ДЛЯ СНА	СОВЕТЫ ПО ПИТАНИЮ	ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
От рождения до 3–5 дней	Безопасность кроватки Грелка < 50 °C Автолюлька Детекторы дыма	Оценка связи с матерью Выявление проблемных отношений в семье Инструктаж родителей по уходу за ребенком	На спине Безопасность кроватки	Поощрение грудного вскармливания Молочные смеси как вторая опция	Обсуждение навыков ухода Направление родителей на обучение
От 2 недель до 1 месяца	Профилактика падений	Повторная оценка отношений в семье Ревность со стороны сиблингов Наличие оружия в доме	На спине	Оценка и поощрение грудного вскармливания Поиск решения проблем	Оценка и лечение послеродовой депрессии Оценка возможности ухода за ребенком
2 месяца	Ожоги/горячие жидкости	Повторная оценка оружейной безопасности	На спине		Вопросы отдыха родителей и возвращения на работу
4 месяца	Ходунки Опасность подавиться	Повторная оценка	На спине	Добавление твердой пищи	Обсуждение центрального и периферического моторного развития Поощрение хорошего поведения
6 месяцев	Ожоги/горячие поверхности	Повторная оценка		Оценка статуса питания	Установление ограничений Поощрение хорошего поведения
9 месяцев	Осторожность с водой Безопасность жилья Риск проглатывания предметов/отравления	Оценка представлений родителей о дисциплине и о том, что портит ребенка		Исключение соков Поощрение питья из кружки	Сон в течение всей ночи Поощрение хорошего поведения
12 месяцев	Возможность доступа к оружию Безопасность при самостоятельном хождении	Обсуждение видов наказания: изоляция или телесные Исключение просмотра фильмов с насилием Повторная оценка оружейной безопасности		Добавление цельного коровьего молока (возможные запоры) Оценка анемии, пища богатая железом	Поощрение исследовательского поведения при соблюдении безопасности Поощрение хорошего поведения
15 месяцев	Повторная оценка вышеупомянутых рисков	Поощрение наказаний без насилия (изоляция, естественные последствия)		Обсуждение связи питания с замедлением роста Оценка разнообразия пищи	Воспитание самостоятельности Подкрепление хорошего поведения Игнорирование раздражающего, но безопасного поведения
18 месяцев	Повторная оценка вышеупомянутых рисков	Ограничение наказаний (только за серьезные проступки) Поддержание дисциплины		Обсуждение выбора продуктов, порций и пищевых капризов	Подготовка к самостоятельным туалетным процедурам Подкрепление хорошего поведения
2 года	Профилактика падений Безопасность игрушек	Оценка и обсуждение агрессивного поведения ребенка		Оценка пропорций тела; рекомендации по употреблению обезжиренного молока Оценка семейного риска повышенного холестерина и атеросклероза	Приучение к туалету
3 года	Повторная оценка вышеупомянутых рисков	Исключение игр и фильмов с насилием Повторная оценка вышеупомянутых рисков		Обсуждение оптимального питания и пищевой пирамиды Здоровые перекусы	Чтение ребенку вслух Игры с другими детьми Программа Head Start (дошкольное образование), если есть возможность
4 года	При поездке в автомобиле: бустер или ремни безопасности			Здоровые перекусы	Чтение ребенку вслух Программы Head Start или pre-K (программы дошкольного образования)
5 лет	Безопасная езда на велосипеде Безопасность на воде	Выработка четких семейных правил и последствий их нарушения		Оценка анемии Возможность включения продуктов, богатых железом	Помощь в изучении школьных предметов Чтение ребенку вслух Посещение библиотеки Появление домашних обязанностей

ТАБЛИЦА **9.5** Перспективные рекомендации в соответствии с возрастом ребенка *(окончание)*

ВОЗРАСТ	ПРОФИЛАКТИКА ТРАВМ	ПРОФИЛАКТИКА НАСИЛЬСТВЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ	ПОЛОЖЕНИЕ ДЛЯ СНА	СОВЕТЫ ПО ПИТАНИЮ	ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
6 лет	Осторожность с огнем	Подкрепление дисциплины Поощрение ненасильственного поведения Оценка домашнего насилия Исключение игр и фильмов с насилием		Оценка и рекомендации в зависимости от результатов	Помощь в изучении школьных предметов Внеклассная активность Ответственность за выполнение домашних обязанностей
7–10 лет	Безопасность занятий спортом Возможность использования оружия	Подкрепление ненасильственного поведения Оценка домашнего насилия Исключение игр и фильмов с насилием Уклонение от драк		Оценка и рекомендации в зависимости от результатов	Контроль выполнения домашних заданий, помощь Внеклассная активность Начало профилактики курения и наркомании
11–13 лет	Повторная оценка вышеупомянутых рисков	Обсуждение стратегий избегания личных конфликтов Исключение игр и фильмов с насилием Уклонение от драк Обсуждение методов разрешения конфликтов		Пропаганда здорового питания	Контроль выполнения домашних заданий, помощь Профилактика курения и наркомании Обсуждение и поощрение полового воздержания Возможное обсуждение безопасного секса
14–16 лет	Безопасное вождение автомобиля/мотоцикла Отказ от поездок с пьяными и наркоманами	Установление новых семейных правил, связанных с возвращением домой, посещением школы и домашними обязанностями		Пропаганда здорового питания	Контроль школьных успехов Начало обсуждения будущей профессии и дальнейшего образования Регулярный контроль возможного приема наркотиков, опасного сексуального поведения Обсуждение безопасного секса и инфекций, передающихся половым путем, ВИЧ Использование услуги «трезвый водитель» при необходимости
17–21 год	Повторная оценка вышеупомянутых рисков	Правила, касающиеся вождения автомобиля, секса и наркотиков		Правила здорового питания на всю жизнь	Продолжение обсуждения вышеупомянутых тем Отъезд в колледж или начало работы Новые роли в семье

портные происшествия. Новорожденные не должны выписываться из роддома, если родители не подготовили для их перевозки специальное автомобильное сиденье. Многие автомобильные компании предлагают установку такого сиденья на свои модели в качестве дополнительной услуги. В большинстве штатов США действует закон, запрещающий перевозку детей до 4-летнего возраста (или весом менее 18 кг) в автомобилях без специального сиденья. Далее приведены рекомендации по безопасной перевозке детей в автомобилях в соответствии с возрастом.

1. Сиденье для младенцев и детей до 2 лет (автолюлька) должно быть обращено назад; оно используется, пока ребенок не достигнет предельного роста или веса, установленного производителем сиденья.
2. Детей дошкольного возраста старше 2 лет или переросших обращенные назад сиденья, перевозят в автокреслах, установленных лицом по ходу движения, используя при этом специальные фиксирующие ремни безопасности с несколькими точками крепления. Эти автокресла должны использоваться, пока ребенок не достигнет предельных параметров, установленных производителем.
3. Дети школьного возраста, которые переросли детские автокресла, перевозятся в бустерах с фиксирующими ремнями до тех пор, пока не вырастут настолько, чтобы пользоваться стандартными ремнями безопасности; обычно это дети 8–12 лет, имеющие рост около 1 м 40 см.
4. Более старшие дети должны использовать ремни безопасности, фиксирующие бедра и плечи, чтобы обеспечить наилучшую защиту. Дети младше 13 лет должны сидеть только на задних сиденьях автомобиля. Это должно защитить их от подушек безопасности, которые иногда могут стать причиной более серьезных травм, чем сама автоавария.

Инициатива ***Back to Sleep*** снизила частоту синдрома внезапной младенческой смерти (Sudden Infant Death Syndrome — SIDS). До этой инициативы детей обычно укладывали спать на живот. С 1992 года, когда ААП рекомендовала эту программу, частота SIDS снизилась на 50%. Еще одна инициатива касается дневного ухода за ребенком, поскольку 20% внезапных младенческих смертей происходят днем.

Обеспечение оптимального развития

В таблице 9.5, а также на рис. 9.1 (рекомендации *Bright Futures*) представлены виды активности ребенка в соответствии с возрастом (см также на http://brightfutures.aap.org/clinical_practice.html).

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

Recommendations for Preventive Pediatric Health Care

Bright Futures/American Academy of Pediatrics

Bright Futures
prevention and health promotion for infants, children, adolescents, and their families™

Each child and family is unique; therefore, these Recommendations for Preventive Pediatric Health Care are designed for the care of children who are receiving competent parenting, have no manifestations of any important health problems, and are growing and developing in a satisfactory fashion. Developmental, psychosocial, and chronic disease issues for children and adolescents may require frequent counseling and treatment visits separate from preventive care visits. Additional visits also may become necessary if circumstances suggest variations from normal.

These recommendations represent a consensus by the American Academy of Pediatrics (AAP) and Bright Futures. The AAP continues to emphasize the great importance of continuity of care in comprehensive health supervision and the need to avoid fragmentation of care.

Refer to the specific guidance by age as listed in the *Bright Futures Guidelines* (Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents.* 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017).

The recommendations in this statement do not indicate an exclusive course of treatment or standard of medical care. Variations, taking into account individual circumstances, may be appropriate.

Copyright © 2017 by the American Academy of Pediatrics, updated February 2017.

No part of this statement may be reproduced in any form or by any means without prior written permission from the American Academy of Pediatrics except for one copy for personal use.

	INFANCY								EARLY CHILDHOOD							MIDDLE CHILDHOOD						ADOLESCENCE										
AGE[1]	Prenatal[2]	Newborn[3]	3-5 d[4]	By 1 mo	2 mo	4 mo	6 mo	9 mo	12 mo	15 mo	18 mo	24 mo	30 mo	3 y	4 y	5 y	6 y	7 y	8 y	9 y	10 y	11 y	12 y	13 y	14 y	15 y	16 y	17 y	18 y	19 y	20 y	21 y
HISTORY Initial/Interval	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MEASUREMENTS																															
Length/Height and Weight		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Head Circumference		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																			
Weight for Length		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																				
Body Mass Index[5]												●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Blood Pressure[6]		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SENSORY SCREENING																															
Vision[7]		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	●	★	●	★	●	★	●	★	★	●	★	★	★	★	★
Hearing		● [8]	● [9]	→		★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	★	●	★	●	←			● [10]	→	←	●	→	←		●	→
DEVELOPMENTAL/BEHAVIORAL HEALTH																															
Developmental Screening[11]								●			●		●																		
Autism Spectrum Disorder Screening[12]											●	●																			
Developmental Surveillance		●	●	●	●	●	●		●	●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Psychosocial/Behavioral Assessment[13]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tobacco, Alcohol, or Drug Use Assessment[14]																						★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Depression Screening[15]																							●	●	●	●	●	●	●	●	●
Maternal Depression Screening[16]					●	●	●	●																							
PHYSICAL EXAMINATION[17]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PROCEDURES[18]																															
Newborn Blood		● [19]	● [20]	→																											
Newborn Bilirubin[21]		●																													
Critical Congenital Heart Defect[22]		●																													
Immunization[23]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anemia[24]						★			●	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Lead[25]							★	★	● or ★ [26]		★	● or ★ [26]		★	★	★	★														
Tuberculosis[27]				★			★		★			★		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Dyslipidemia[28]												★			★		★		★	←	●	→	★	★	★	★	★	←		●	→
Sexually Transmitted Infections[29]																						★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
HIV[30]																						★	★	★	★	←	●	→	★	★	★
Cervical Dysplasia[31]																															●
ORAL HEALTH[32]							● [33]	● [33]	★		★	★	★	★	★	★	★														
Fluoride Varnish[34]							←			●			→																		
Fluoride Supplementation[35]							★	★	★		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★					
ANTICIPATORY GUIDANCE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

1. If a child comes under care for the first time at any point on the schedule, or if any items are not accomplished at the suggested age, the schedule should be brought up-to-date at the earliest possible time.
2. A prenatal visit is recommended for parents who are at high risk, for first-time parents, and for those who request a conference. The prenatal visit should include anticipatory guidance, pertinent medical history, and a discussion of benefits of breastfeeding and planned method of feeding, per "The Prenatal Visit" (http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1227.full).
3. Newborns should have an evaluation after birth, and breastfeeding should be encouraged (and instruction and support should be offered).
4. Newborns should have an evaluation within 3 to 5 days of birth and within 48 to 72 hours after discharge from the hospital to include evaluation for feeding and jaundice. Breastfeeding newborns should receive formal breastfeeding evaluation, and their mothers should receive encouragement and instruction, as recommended in "Breastfeeding and the Use of Human Milk" (http://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e827.full). Newborns discharged less than 48 hours after delivery must be examined within 48 hours of discharge, per "Hospital Stay for Healthy Term Newborns" (http://pediatrics.aappublications.org/content/125/2/405.full).
5. Screen, per "Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report" (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/Supplement_4/S164.full).
6. Blood pressure measurement in infants and children with specific risk conditions should be performed at visits before age 3 years.
7. A visual acuity screen is recommended at ages 4 and 5 years, as well as in cooperative 3-year-olds. Instrument-based screening may be used to assess risk at ages 12 and 24 months, in addition to the well visits at 3 through 5 years of age. See "Visual System Assessment in Infants, Children, and Young Adults by Pediatricians" (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153596) and "Procedures for the Evaluation of the Visual System by Pediatricians" (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153597).
8. Confirm initial screen was completed, verify results, and follow up, as appropriate. Newborns should be screened, per "Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs" (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/898.full).
9. Verify results as soon as possible, and follow up, as appropriate.
10. Screen with audiometry including 6,000 and 8,000 Hz high frequencies once between 11 and 14 years, once between 15 and 17 years, and once between 18 and 21 years. See "The Sensitivity of Adolescent Hearing Screens Significantly Improves by Adding High Frequencies" (http://www.jahonline.org/article/S1054-139X(16)00048-3/fulltext).
11. See "Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening" (http://pediatrics.aappublications.org/content/118/1/405.full).
12. Screening should occur per "Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders" (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/5/1183.full).
13. This assessment should be family centered and may include an assessment of child social-emotional health, caregiver depression, and social determinants of health. See "Promoting Optimal Development: Screening for Behavioral and Emotional Problems" (http://pediatrics.aappublications.org/content/135/2/384) and "Poverty and Child Health in the United States" (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/e20160339).
14. A recommended assessment tool is available at http://www.ceasar-boston.org/CRAFFT/index.php.
15. Recommended screening using the Patient Health Questionnaire (PHQ)-2 or other tools available in the GLAD-PC toolkit and at http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Documents/MH_ScreeningChart.pdf.
16. Screening should occur per "Incorporating Recognition and Management of Perinatal and Postpartum Depression Into Pediatric Practice" (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/5/1032).
17. At each visit, age-appropriate physical examination is essential, with infant totally unclothed and older children undressed and suitably draped. See "Use of Chaperones During the Physical Examination of the Pediatric Patient" (http://pediatrics.aappublications.org/content/127/5/991.full).
18. These may be modified, depending on entry point into schedule and individual need.

(continued)

KEY: ● = to be performed ★ = risk assessment to be performed with appropriate action to follow, if positive ← ● → = range during which a service may be provided

РИС. 9.1 (From Bright Futures Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. 4th ed. Copyright 2017 by the American Academy of Pediatrics. Reproduced with permission. Available at https://www.aap.org/en-us/documents/periodicity_schedule.pdf.)

(continued)

19. Confirm initial screen was accomplished, verify results, and follow up, as appropriate. The Recommended Uniform Newborn Screening Panel (http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/uniformscreeningpanel.pdf), as determined by The Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, and state newborn screening laws/regulations (http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf) establish the criteria for and coverage of newborn screening procedures and programs.
20. Verify results as soon as possible, and follow up, as appropriate.
21. Confirm initial screening was accomplished, verify results, and follow up, as appropriate. See "Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant ≥35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications" (http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1193).
22. Screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry should be performed in newborns, after 24 hours of age, before discharge from the hospital, per "Endorsement of Health and Human Services Recommendation for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease" (http://pediatrics.aappublications.org/content/129/1/190.full).
23. Schedules, per the AAP Committee on Infectious Diseases, are available at http://redbook.solutions.aap.org/SS/Immunization_Schedules.aspx. Every visit should be an opportunity to update and complete a child's immunizations.
24. See "Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age)" (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/5/1040.full).
25. For children at risk of lead exposure, see "Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention" (http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf).
26. Perform risk assessments or screenings as appropriate, based on universal screening requirements for patients with Medicaid or in high prevalence areas.
27. Tuberculosis testing per recommendations of the AAP Committee on Infectious Diseases, published in the current edition of the AAP *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Testing should be performed on recognition of high-risk factors.
28. See "Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents" (http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/index.htm).
29. Adolescents should be screened for sexually transmitted infections (STIs) per recommendations in the current edition of the AAP *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*.
30. Adolescents should be screened for HIV according to the USPSTF recommendations (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshivi.htm) once between the ages of 15 and 18, making every effort to preserve confidentiality of the adolescent. Those at increased risk of HIV infection, including those who are sexually active, participate in injection drug use, or are being tested for other STIs, should be tested for HIV and reassessed annually.
31. See USPSTF recommendations (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm). Indications for pelvic examinations prior to age 21 are noted in "Gynecologic Examination for Adolescents in the Pediatric Office Setting" (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/3/583.full).
32. Assess whether the child has a dental home. If no dental home is identified, perform a risk assessment (http://www2.aap.org/oralhealth/docs/RiskAssessmentTool.pdf) and refer to a dental home. Recommend brushing with fluoride toothpaste in the proper dosage for age. See "Maintaining and Improving the Oral Health of Young Children" (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/6/1224).
33. Perform a risk assessment (http://www2.aap.org/oralhealth/docs/RiskAssessmentTool.pdf). See "Maintaining and Improving the Oral Health of Young Children" (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/6/1224).
34. See USPSTF recommendations (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsdnch.htm). Once teeth are present, fluoride varnish may be applied to all children every 3–6 months in the primary care or dental office. Indications for fluoride use are noted in "Fluoride Use in Caries Prevention in the Primary Care Setting" (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/3/626).
35. If primary water source is deficient in fluoride, consider oral fluoride supplementation. See "Fluoride Use in Caries Prevention in the Primary Care Setting" (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/3/626).

Summary of Changes Made to the Bright Futures/AAP Recommendations for Preventive Pediatric Health Care

(Periodicity Schedule)

This schedule reflects changes approved in February 2017 and published in April 2017.
For updates, visit www.aap.org/periodicityschedule.
For further information, see the *Bright Futures Guidelines*, 4th Edition, *Evidence and Rationale chapter* (https://brightfutures.aap.org/Bright%20Futures%20Documents/BF4_Evidence_Rationale.pdf).

CHANGES MADE IN FEBRUARY 2017

HEARING

- Timing and follow-up of the screening recommendations for hearing during the infancy visits have been delineated. Adolescent risk assessment has changed to screening once during each time period.
- Footnote 8 has been updated to read as follows: "Confirm initial screen was completed, verify results, and follow up, as appropriate. Newborns should be screened, per 'Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs' (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/898.full)."
- Footnote 9 has been added to read as follows: "Verify results as soon as possible, and follow up, as appropriate."
- Footnote 10 has been added to read as follows: "Screen with audiometry including 6,000 and 8,000 Hz high frequencies once between 11 and 14 years, once between 15 and 17 years, and once between 18 and 21 years. See 'The Sensitivity of Adolescent Hearing Screens Significantly Improves by Adding High Frequencies' (http://www.jahonline.org/article/S1054-139X(16)00048-3/fulltext)."

PSYCHOSOCIAL/BEHAVIORAL ASSESSMENT

- Footnote 13 has been added to read as follows: "This assessment should be family centered and may include an assessment of child social-emotional health, caregiver depression, and social determinants of health. See 'Promoting Optimal Development: Screening for Behavioral and Emotional Problems' (http://pediatrics.aappublications.org/content/135/2/384) and 'Poverty and Child Health in the United States' (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/e20160339)."

TOBACCO, ALCOHOL, OR DRUG USE ASSESSMENT

- The header was updated to be consistent with recommendations.

DEPRESSION SCREENING

- Adolescent depression screening begins routinely at 12 years of age (to be consistent with recommendations of the US Preventive Services Task Force [USPSTF]).

MATERNAL DEPRESSION SCREENING

- Screening for maternal depression at 1-, 2-, 4-, and 6-month visits has been added.
- Footnote 16 was added to read as follows: "Screening should occur per 'Incorporating Recognition and Management of Perinatal and Postpartum Depression Into Pediatric Practice' (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/5/1032)."

NEWBORN BLOOD

- Timing and follow-up of the newborn blood screening recommendations have been delineated.
- Footnote 19 has been updated to read as follows: "Confirm initial screen was accomplished, verify results, and follow up, as appropriate. The Recommended Uniform Newborn Screening Panel (http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/uniformscreeningpanel.pdf), as determined by The Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, and state newborn screening laws/regulations (http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf) establish the criteria for and coverage of newborn screening procedures and programs."
- Footnote 20 has been added to read as follows: "Verify results as soon as possible, and follow up, as appropriate."

NEWBORN BILIRUBIN

- Screening for bilirubin concentration at the newborn visit has been added.
- Footnote 21 has been added to read as follows: "Confirm initial screening was accomplished, verify results, and follow up, as appropriate. See 'Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant ≥35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications' (http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1193)."

DYSLIPIDEMIA

- Screening for dyslipidemia has been updated to occur once between 9 and 11 years of age, and once between 17 and 21 years of age (to be consistent with guidelines of the National Heart, Lung, and Blood Institute).

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

- Footnote 29 has been updated to read as follows: "Adolescents should be screened for sexually transmitted infections (STIs) per recommendations in the current edition of the AAP *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*."

HIV

- A subheading has been added for the HIV universal recommendation to avoid confusion with STIs selective screening recommendation.
- Screening for HIV has been updated to occur once between 15 and 18 years of age (to be consistent with recommendations of the USPSTF).
- Footnote 30 has been added to read as follows: "Adolescents should be screened for HIV according to the USPSTF recommendations (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshivi.htm) once between the ages of 15 and 18, making every effort to preserve confidentiality of the adolescent. Those at increased risk of HIV infection, including those who are sexually active, participate in injection drug use, or are being tested for other STIs, should be tested for HIV and reassessed annually."

ORAL HEALTH

- Assessing for a dental home has been updated to occur at the 12-month and 18-month through 6-year visits. A subheading has been added for fluoride supplementation, with a recommendation from the 6-month through 12-month and 18-month through 16-year visits.
- Footnote 32 has been updated to read as follows: "Assess whether the child has a dental home. If no dental home is identified, perform a risk assessment (http://www2.aap.org/oralhealth/docs/RiskAssessmentTool.pdf) and refer to a dental home. Recommend brushing with fluoride toothpaste in the proper dosage for age. See 'Maintaining and Improving the Oral Health of Young Children' (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/6/1224)."
- Footnote 33 has been updated to read as follows: "Perform a risk assessment (http://www2.aap.org/oralhealth/docs/RiskAssessmentTool.pdf). See 'Maintaining and Improving the Oral Health of Young Children' (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/6/1224)."
- Footnote 35 has been added to read as follows: "If primary water source is deficient in fluoride, consider oral fluoride supplementation. See 'Fluoride Use in Caries Prevention in the Primary Care Setting' (http://pediatrics.aappublications.org/content/134/3/626)."

РИС. 9.1 Продолжение

Дисциплина означает обучение, а не только наказание. Ее конечной целью является формирование у ребенка самоконтроля. Чрезмерные наказания мешают процессу обучения и фокусируют внимание ребенка на внешних контролирующих факторах в ущерб развитию самоконтроля. С другой стороны, родители, которые устанавливают недостаточно ограничений, могут столкнуться с тем, что их дети недостаточно хорошо контролируют свое поведение. Дисциплина должна научить ребенка тому, чего от него ждут: необходимо поддерживать и закреплять положительное поведение и соответствующим образом реагировать на отрицательное, устанавливая границы дозволенного. Поощрение хорошего поведения более эффективно, чем наказание за плохое.

Методы, которые обычно используются для контроля нежелательного поведения, включают выговор, физическое наказание и угрозы. Эти методы оказывают мощное отрицательное воздействие на чувство безопасности ребенка и его самооценку. Эффективность брани тем меньше, чем больше она используется. Следует помнить, что осуждать и бранить следует плохой поступок, а не самого ребенка. Брань может достигнуть уровня психологического издевательства над ребенком, поэтому родителям следует объяснять, что *их хороший ребенок время от времени совершает плохие поступки*, чтобы они не считали ребенка плохим и не говорили ему, что он плохой.

Частые легкие физические наказания (телесные наказания) могут стать менее эффективными со временем и вызвать искушение их усилить, что может привести к насилию над ребенком. Телесные наказания могут создать у ребенка уверенность, что в определенных ситуациях бить другого правильно. Обычно в семьях, где применяются телесные наказания, старшие дети, которых воспитывали таким образом, бьют своих младших братьев и сестер.

Угрозы со стороны родителей отказаться от ребенка, вероятно, являются наиболее психологически травмирующим способом контролировать его поведение. Дети любого возраста могут испытывать страх остаться без родителей еще долгое время после того, как угроза была высказана; тем не менее дети часто чувствуют пустые угрозы. Угрозы лишить ребенка небольших привилегий (например, видеоигр или прогулок на неделю) могут быть уместными, однако если условия нарушаются, это должно привести к определенным последствиям.

Родители должны постоянно соблюдать динамическое равновесие между **установлением ограничений**, с одной стороны, и поощрением свободы выражения и тяги к новому — с другой. Ребенок с неконтролируемым поведением начинает вести себя лучше, если установить ему четкие границы и следить за их соблюдением. Однако родители должны знать, какие границы установить и как следить за их соблюдением. И границы, и последствия их нарушения должны быть четко объяснены ребенку. Требовать выполнения правил необходимо постоянно и твердо. Если ограничений слишком много, ребенку трудно их запомнить, кроме того, это может нарушить нормальное развитие самостоятельности. Ограничения должны быть разумными и учитывать возраст ребенка, его темперамент и уровень развития. Требовать соблюдения установленных ограничений должны как оба родителя, так и другие взрослые члены семьи. В противном случае ребенок может пытаться нарушить границы в присутствии того родителя, который более лоялен. В любой ситуации наказание должно быть коротким и связанным непосредственно с проступком ребенка. Устойчивых изменений в поведении можно добиться, если не только наказывать ребенка за плохое поведение, но и хвалить за хорошее.

Погашение представляет собой эффективный и систематический способ устранения частого, раздражающего и относительно безвредного поведения путем его игнорирования. Сначала родителям следует отметить частоту такого поведения, чтобы реалистично оценивать величину проблемы и достигнутый прогресс. Родители должны понять, что именно усиливает такое поведение ребенка и что должно последовательно устраняться. Следует также определить правильное поведение, чтобы предоставить ребенку положительную альтернативу, которую родители смогут подкреплять. Родителей необходимо предупредить, что частота и интенсивность раздражающего поведения ребенка обычно усиливаются (иногда на несколько недель), прежде чем оно пойдет на спад, если родитель будет его игнорировать. Ребенка, который закатывает истерики с целью привлечения внимания, следует игнорировать, убедившись, что он находится в безопасной среде. Это может еще больше разозлить ребенка, и его истерика усилится. Однако если у этой истерики не будет свидетелей, она угаснет. В каждом случае, когда поведение ребенка нормализуется, его следует похвалить и уделить ему больше внимания. Это хорошо работает у детей, только начавших ходить, пока они не поняли и не привыкли к передышкам.

Пауза — это короткий период изоляции сразу же после того, как родители заметили проблемное поведение. Пауза прерывает это поведение и немедленно ассоциирует его с неприятными последствиями. Этот метод требует значительных усилий от родителей, поскольку ребенок сопротивляется изоляции. В такой ситуации родителю, возможно, придется физически удерживать ребенка, не разговаривая с ним и став *частью мебели* до конца паузы. При правильном применении такой метод, например постановка ребенка в угол или отправление в свою комнату, может быть эффективным. Если это не помогает, может потребоваться более радикальная процедура. Одним из эффективных способов может быть прекращение игры при неподобающем поведении ребенка и оставление его в отдельной комнате на короткое время, отмеряемое, например, кухонным таймером (щелканье таймера будет показывать, что время идет, а звонок будет означать окончание наказания). Пауза является именно наказанием, а не временем, когда ребенок должен подумать о своем поведении (маленькие дети не способны к абстрактному мышлению), или временем для исправления поведения. Длительность паузы должна быть соразмерной периоду сохранения ребенком внимания; обычно количество минут в изоляции соответствует количеству лет ребенка. Это неизбежное и неприятное последствие плохого поведения мотивирует ребенка избегать такого поведения в дальнейшем.

ГЛАВА 10

Оценка ребенка с особыми потребностями

Дети с инвалидностью, тяжелыми хроническими заболеваниями, врожденными пороками, а также дети, имеющие обусловленные здоровьем проблемы с обучением или поведением, относятся к категории **детей с особыми потребностями**. Многие из этих детей сталкиваются с одними и теми же проблемами, такими как трудности в школе и стресс в семье. Термин «*дети с особыми потребностями*» объединяет детей с различными диагнозами на основании того, что им необходимо повышенное внимание и специальные виды медицинских услуг. Примерно 19% детей младше 18 лет в США имеют те или иные физические, поведенческие, эмоциональные проблемы или проблемы развития, требующие дополнительных усилий со стороны врачей и других специалистов.

Основная цель медицинского обслуживания таких детей — максимально реализовать их потенциал для продуктивной взрослой жизни посредством лечения основного заболевания и помочь самому пациенту и его семье справиться со стрессом и вторичными проблемами, вытекающими из его болезни и инвалидности. Когда родители ребенка узнают о его хроническом заболевании, обычной реакцией являются отчаяние, гнев, отрицание, переговоры с врачами (в попытке предотвратить неизбежное) и депрессия. Поскольку ребенок с инвалидностью постоянно напоминает членам семьи об их проблеме, им требуется некоторое время, чтобы смириться с ситуацией. Поддержка со стороны врача, его разъяснения и смягчение чувства вины и страха могут облегчить родителям этот процесс. Чтобы минимизировать отрицание, полезно подтвердить наблюдения членов семьи относительно проблем ребенка. Возможно, члены семьи не смогут сразу воспринять всю необходимую информацию, поэтому лучше снабдить их печатными материалами или назначить прием через некоторое время.

Врач первичного звена должен обеспечить **домашнюю модель ухода**, чтобы постоянно контролировать ход лечения и оказания других медицинских услуг, предотвращать осложнения и облегчать взаимодействие с образовательными и другими официальными органами. Основная цель *семейно-ориентированного подхода* заключается в том, чтобы обеспечить ребенку и его семье чувство защищенности. Хотя медицинские бригады обычно предоставляют лечение в стационарных условиях, в данном случае местом оказания медицинской помощи должен стать дом пациента. План лечения должен предусматривать максимальную нормализацию жизни ребенка. По мере взросления ребенка необходимо обучать его навыкам самообслуживания, самостоятельного контроля симптомов, что позволит привить ему долговременную привычку заботиться о собственном здоровье. Эти программы должны начинаться в возрасте 6–7 лет, т. е. когда у ребенка обычно появляются домашние обязанности. Самообслуживание позволяет минимизировать *заученную беспомощность* и *синдром уязвимого ребенка*, которые обычно проявляются в семьях с хронически больными детьми и детьми-инвалидами.

ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ БРИГАДОЙ

Если объективная оценка развития и наблюдение заставляют предположить наличие значительного отставания, врач должен взять на себя ответственность и назначить дальнейшее обследование ребенка командой профессионалов, а также обеспечить непрерывность лечения. Врач должен знать, какие медицинские учреждения предоставляют подобные услуги и какие существуют медицинские программы. Если у ребенка присутствует высокий риск отставания в развитии (например, недоношенность), вероятно, он может быть включен в уже существующие программы мониторинга развития. Согласно федеральному закону все дети до 3 лет имеют право на бесплатную оценку развития, если есть подозрения на отставание или предпосылки к этому (недоношенность, низкий вес, умственная отсталость родителей). Для реализации этого закона в разных штатах существуют специальные программы. Мероприятия по оценке развития финансируются при помощи местных органов, если у семьи отсутствует медицинская страховка. После 3-летнего возраста программы по оценке развития обычно осуществляются по школьным участкам (на базе школ). Федеральный закон обязывает внедрять специальные образовательные программы для детей с нарушениями развития, начиная с рождения и до достижения 21 года.

Дети с особыми потребностями могут участвовать в дошкольных образовательных программах, включающих медицинскую поддержку, например визиты врача (специалиста), чтобы помочь им справиться с трудностями. Развитие детей школьного возраста (от детского сада до средней школы включительно) должно оцениваться в школах, к которым прикреплены дети; дети с особыми потребностями должны быть обеспечены **индивидуальными образовательными планами (ИОП)**, учитывающими особенности их развития. ИОП может предусматривать индивидуальные занятия с преподавателем, участие в специальных программах, помещение в классы с детьми, имеющими серьезные поведенческие проблемы или использование других стратегий. Оценка проблем поведения и развития включает тщательное медицинское обследование. Эта оценка должна производиться мультидисциплинарной бригадой, включающей узких специалистов (неврологов, ортопедов, психиатров, психологов, трудо- и физиотерапевтов, логопедов, специалистов по детскому развитию и т. д.).

Медицинская оценка

Основной целью врачебной оценки является установление причин нарушения развития, если это возможно (часто конкретную причину определить трудно), а также выявление других проблем со здоровьем, которые могут повлиять на развитие ребенка. Тщательный сбор анамнеза (таблица 10.1) и объективный осмотр (таблица 10.2) включают оценку параметров роста и описание дисморфизмов. Результатом оценки может быть выявление редкого или необычного заболевания или синдрома. Многие из этих заболеваний и синдромов описаны далее (см. разделы 9 и 24).

ТАБЛИЦА 10.1 Информация, которую необходимо включить в историю болезни ребенка с подозрением на нарушения развития

ПРИЗНАК	ВЕРОЯТНОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Опасения родителей	Обычно родители замечают отклонения в развитии ребенка
Уровень функционирования	Следует использовать для наблюдения за прогрессом ребенка
Темперамент	Может быть связан с нарушениями, но также может быть ошибочно принят за задержку в развитии
ПРЕНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ	
Употребление алкоголя	Алкогольный синдром плода; вероятность неадекватного ухода за ребенком
Воздействие лекарств, наркотиков, токсинов	Токсин, влияющий на развитие (например, фенитоин), может указывать на вероятность неадекватного ухода за ребенком
Воздействие радиации	Повреждение центральной нервной системы (ЦНС)
Питание	Вероятность неадекватного питания плода
Пренатальное наблюдение	Показатель социального уровня
Травмы, гипертермия	Повреждение ЦНС
Курение	Вероятность повреждения ЦНС
ВИЧ-инфекция	Врожденная ВИЧ-инфекция
Заболевания матери (так называемые инфекции TORCH)	Врожденные инфекции: токсоплазмоз, сифилис, краснуха, цитомегаловирус, вирус простого герпеса
ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ	
Гестационный возраст, вес при рождении	Биологический риск вследствие недоношенности и малого веса при рождении
Родовая деятельность, роды	Гипоксия или показатель аномального внутриутробного развития
Оценка по шкале Апгар	Гипоксия, сердечно-сосудистые нарушения
Осложненные роды	Повышенный риск повреждения ЦНС
НЕОНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ	
Припадки, респираторный дистресс, гипербилирубинемия, метаболические нарушения	Повышенный риск повреждения ЦНС
Мальформации	Могут свидетельствовать о генетических синдромах или новых мутациях, связанных с задержкой развития
СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ	
Кровное родство родителей	Большая вероятность аутосомных рецессивных заболеваний
Умственное развитие	Повышенные наследственные и внешние риски
Заболевания (например, метаболические нарушения)	Наследственные заболевания, связанные с задержкой развития
Ранняя или неожиданная смерть члена семьи	Может свидетельствовать о врожденном нарушении метаболизма или болезни накопления
Члену семьи требовалось специальное образование	Наследственные причины задержки развития
СОЦИАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ	
Доступные ресурсы (финансовые, социальная поддержка)	Необходимы для максимальной реализации потенциала ребенка
Образовательный уровень родителей	Возможно, семье необходима стимулирующая помощь
Психические проблемы	Могут усугубить заболевание ребенка
Высокорискованное поведение (наркотики, беспорядочный секс)	Повышенный риск ВИЧ-инфекции, вероятность неадекватного ухода за ребенком
Другие стрессовые факторы (например, разлад в семье)	Могут усугубить заболевание ребенка или снизить эффективность медицинской помощи
ДРУГОЕ	
Пол ребенка	Важен для выявления Х-сцепленных заболеваний
Основные показатели развития	Выявление отставания; регресс развития может свидетельствовать о прогрессировании заболевания
Травмы головы	Даже умеренная травма может привести к задержке развития и проблемам с обучением
Серьезные инфекции (например, менингит)	Могут быть связаны с задержкой развития
Воздействие токсических веществ (например, свинца)	Может быть связано с задержкой развития
Физический рост	Может свидетельствовать о недоедании, ожирении, низкорослости, генетических синдромах
Рецидивирующий средний отит	Связан с потерей слуха и нарушениями речевого развития
Зрительная и слуховая функция	Чувствительный показатель нарушений зрения и слуха
Питание	Недоедание в период младенчества может приводить к отставанию в развитии
Хронические заболевания (например, заболевания почек)	Могут быть связаны с задержкой развития или анемией

Модифицированная и обновленная таблица из *Liptak G. Mental Retardation and Developmental Disability.* In: *Kliegman RM ed.* Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. *Philadelphia: WB Saunders; 1996.*

Оценка моторного развития

Оценка моторных функций производится на основании тщательного неврологического осмотра, который должен быть дополнен оценкой адаптивных возможностей ребенка (см. главу 179). Наблюдение за игрой помогает оценить степень функционального развития. Специалисты по раннему детскому развитию и физиотерапевты, у которых есть опыт общения с детьми разного возраста, могут помочь в оценке соответствующей возрасту адаптивной функции.

Психологическая оценка

Психологическая оценка включает проверку когнитивных способностей ребенка (таблица 10.3) и оценку его личностного и эмоционального благополучия. Результаты IQ и других тестов умственного развития, взятые отдельно, дают только частичное представление о функциональных способностях ребенка, которые представляют собой сочетание когнитивных, адаптивных и социальных навыков. Тесты достижений варьируют в зависимости от культурной, образовательной среды и опыта и должны быть стандартизированы с учетом социальных факторов. Проективные и непроективные тесты полезны для понимания эмоционального состояния ребенка. Хотя нельзя относить ребенка к категории «проблемных» только на основании стандартизированного теста, такие тесты могут предоставить важные данные для оценки прогресса ребенка в рамках определенной образовательной программы.

ТАБЛИЦА 10.2 Информация, которую необходимо получить при физикальном осмотре ребенка с подозрением на нарушения развития

ПРИЗНАК	ВЕРОЯТНОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Общий вид	Может указывать на задержку развития или очевидный синдром
ТЕЛОСЛОЖЕНИЕ	
Низкий рост	Синдром Уильямса, недоедание, синдром Тёрнера; многие дети, отстающие в развитии, имеют низкий рост
Ожирение	Синдром Прадера — Вилли
Крупное телосложение	Синдром Сотоса
ГОЛОВА	
Макроцефалия	Синдром Александера, синдром Сотоса, ганглиозидоз, гидроцефалия, мукополисахаридоз, субдуральная эффузия
Микроцефалия	Практически любое заболевание, которое может замедлить рост мозга (недостаток питания, синдром Ангельмана, синдром де Ланге, алкогольный синдром плода)
ЛИЦО	
Грубое, треугольное, округлое или плоское лицо; гипотелоризм или гипертелоризм, короткая или наклонная глазная щель; необычная форма носа, верхней или нижней челюсти	Измерения могут дать ключ к диагностике наследственных, метаболических или других заболеваний, таких как алкогольный синдром плода, синдром кошачьего крика (5p-синдром) или синдром Уильямса
ГЛАЗА	
Большие, выступающие	Синдром Крузона, синдром Секкеля, синдром хрупкой Х-хромосомы
Катаракта	Галактосемия, синдром Лоу, пренатальная краснуха, гипотиреоз
Ярко-вишневое пятно на макуле	Ганглиозидоз (GM1), метахроматическая лейкодистрофия, муколипидоз, болезнь Тея — Сакса, болезнь Ниманна — Пика, липогранулематоз Фарбера, сиалидоз III
Хориоретинит	Врожденная инфекция цитомегаловирусом, токсоплазмоз, рубелла
Помутнение роговицы	Мукополисахаридоз I и II, синдром Лоу, врожденный сифилис
УШИ	
Лопоухость, низкая посадка, неправильная форма	Трисомии (например, 18), синдром Рубинштейна — Тейби, синдром Дауна, синдром Чарга — Стросса (синдром CHARGE), церебральный окуло-фацио-скелетный синдром (синдром Коккейна), фетальный фенитоиновый синдром
Слух	Потеря остроты слуха при мукополисахаридозе, гиперакузия при многих энцефалопатиях
СЕРДЦЕ	
Структурные аномалии и гипертрофия	Синдром CHARGE, синдром делеции хромосомы 22 (CATCH-22), велокардиофациальный синдром, гликогеноз II, алкогольный синдром плода, мукополисахаридоз I; хромосомные аномалии, такие как синдром Дауна, материнская фенилкетонурия; хронический цианоз могут нарушить когнитивное развитие
ПЕЧЕНЬ	
Гепатомегалия	Непереносимость фруктозы, галактосемия, гликогеноз типов I–IV, мукополисахаридоз I и II, болезнь Ниманна — Пика, болезнь Тея — Сакса, синдром Цельвегера, болезнь Гоше, цероидный липофусциноз, ганглиозидоз
ГЕНИТАЛИИ	
Макроорхидизм (обычно не замечаемый до полового созревания)	Синдром хрупкой Х-хромосомы
Гипогенитализм	Синдром Прадера — Вилли, синдром Клайнфельтера, синдром CHARGE
КОНЕЧНОСТИ	
Кисти, стопы, дерматоглифика, складки	Могут указывать на определенный синдром (например, синдром Рубинштейна — Тейби) или ассоциироваться с хромосомными аномалиями
Контрактуры суставов	Признак мышечного дисбаланса вокруг суставов (например, при менингомиелоцеле, церебральном параличе, артрогрипозе, мышечной дистрофии; также встречаются при проблемах с хрящом, например при мукополисахаридозе)
КОЖА	
Пятна цвета кофе с молоком	Нейрофиброматоз, туберозный склероз, синдром Блума
Экзема	Фенилкетонурия, гистоцитоз
Гемангиомы и телеангиэктазии	Синдром Штурге — Вебера, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия
Гипопигментированные участки, полоски, аденома сальных желез	Туберозный склероз, гипомеланоз Ито
ВОЛОСЫ	
Гирсутизм	Синдром де Ланге, мукополисахаридоз, фетальный фенитоиновый синдром, церебральный окуло-фацио-скелетный синдром (синдром Коккейна), синдром трисомии 18
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС	
Асимметрия силы и тонуса	Фокальные повреждения, церебральный паралич
Гипотония	Синдром Прадера — Вилли, синдром Дауна, синдром Ангельмана, ганглиозидоз, ранний церебральный паралич
Гипертония	Нейродегенеративные заболевания, затрагивающие белое мозговое вещество; церебральный паралич, синдром трисомии 18
Атаксия	Атаксия-телеангиэктазия, метахроматическая лейкодистрофия, синдром Ангельмана

CATCH-22 — пороки сердца, аномалии лица, гипоплазия тимуса, расщелина твердого нёба, гипокальциемия, дефекты хромосомы 22; CHARGE — колобома, пороки сердца, атрезия хоаны, задержка роста, аномалии половых органов, аномалии уха (глухота).
Модифицированная и обновленная таблица из *Liptak G. Mental Retardation and Developmental Disability.* In: *Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS eds.* Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. 2-nd edition, *Philadelphia: WB Saunders; 2004: 540.*

ТАБЛИЦА **10.3** Когнитивные тесты

ТЕСТ	ВОЗРАСТНОЙ ДИАПАЗОН	ХАРАКТЕРИСТИКА
МЛАДЕНЧЕСКИЕ ШКАЛЫ		
Шкала младенческого развития Бейли (Bayley) (3-е издание)	1–42 месяца	Шкала умственного и психомоторного развития, отметки о поведении; слабый предиктор интеллектуального развития
Шкала интеллекта Cattell	2–30 месяцев	Используется для расширения шкалы интеллекта Стэнфорд — Бине
Шкала наблюдения за развитием Гезелла, пересмотренная (Gesell) (GDO-R)	С рождения до 3 лет	Используется многими педиатрами
Порядковые шкалы психологического развития	С рождения до 24 месяцев	Шесть шкал; основаны на стадиях Пиаже; недостаточны для прогнозирования интеллектуального развития в дальнейшем
ДОШКОЛЬНЫЕ ШКАЛЫ		
Шкала интеллекта Стэнфорд — Бине (Stanford — Binet) (4-е издание)	2 года — взрослые	Оценивает 4 области развития, имеет подразделы, использует показатель IQ
Шкала детских способностей Маккарти (McCarty)	2,5 года — 8,5 года	6–18 подразделов; полезна для выявления проблем с обучением; использует подход с определением сильных и слабых сторон
Дошкольный тест интеллекта Векслера (Wechsler), пересмотренный (WPPSI-R)	2,5 года — 7,5 года	11 подразделов; использует вербальные показатели IQ и показатели продуктивности; требует длительного времени; хорошо прогнозирует проблемы с обучением
Шкала тестов интеллекта Меррилл — Пальмер (Merrill — Palmer)	18 месяцев — 4 года	19 подразделов охватывают языковые и моторные навыки, мелкую моторику и способность к взаимодействию
Шкала дифференциальных способностей II (2-е издание)	2,5 года — 18 лет	Специальные невербальные тесты; не требуют длительного времени
ШКАЛЫ ДЛЯ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА		
Шкала интеллекта Стэнфорд — Бине (Stanford — Binet) (4-е издание)	2 года — взрослые	Оценивает 4 области развития, имеет подразделы, использует показатель IQ
Тест Векслера для детей (Wechsler) (4-е издание) (WISC IV)	6–16 лет	См. комментарий к Дошкольному тесту интеллекта Векслера (WPPSI-R)
Международная шкала продуктивности Лейтера (Leiter), пересмотренная	2 года — 20 лет	Невербальная оценка интеллекта; идеальна для использования у детей с задержкой когнитивного развития, а также не знающих английского языка, имеющих нарушения слуха и речи, аутистов
Тест Векслера для взрослых (Wechsler), пересмотренный (WAIS III)	16 лет — взрослые	См. комментарий к Дошкольному тесту интеллекта Векслера (WPPSI-R)
Шкала дифференциальных способностей II (2-е издание)	2,5 года — взрослые	Специальные невербальные тесты, не требуют длительного времени
ШКАЛЫ АДАПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ		
Шкала адаптивного поведения Вайнленда (Vineland) II (2-е издание)	От рождения до 90 лет	Интервью и анкеты; используются как для обычных людей, так и для слепых, глухих, с задержкой развития и умственной отсталостью
Шкала адаптивного поведения Американской ассоциации умственной отсталости (AAMR)	4—21 год	Полезна при умственной отсталости и других видах инвалидности

Образовательная оценка

Образовательная оценка включает проверку определенных навыков, таких как чтение, орфография, письмо и счет, с целью определения сильных и слабых сторон. Школы обычно проводят скрининг с помощью групповых тестов, чтобы определить проблемы и оценить программу. Для ребенка с особыми потребностями такой скрининг в конечном итоге должен привести к индивидуальному тестированию и разработке ИОП, которая создаст ему комфортабельные условия обучения. Кроме того, полезно оценить реакцию ребенка на различные методы обучения.

Оценка социального окружения

Оценка среды, в которой ребенок живет, играет, учится и растет, важна для понимания его развития. Визит социального работника, патронажной сестры или проведение медицинских манипуляций на дому может предоставить необходимую информацию о социальном окружении ребенка. Часто социальный или медицинский работник может предложить какие-либо усовершенствования, в том числе специальное оборудование, для преодоления существующих проблем. Если есть подозрения на ненадлежащее исполнение родителями своих обязанностей, и особенно на насилие над ребенком (в том числе эмоциональное и пси-

хологическое), необходимо обратиться в органы по защите прав ребенка. Информация о горячих линиях и телефоны социальных служб обычно есть в телефонных справочниках (см. главу 22).

ЛЕЧЕНИЕ ПРОБЛЕМ РАЗВИТИЯ

Действия врача первичного звена

В первую очередь врач должен решить, требуется ли ребенку направление на дальнейшее обследование и лечение или помощь может быть оказана на уровне первичного звена. Виды консультативной помощи со стороны врача первичного звена перечислены в таблице 10.4. Пока ребенок мал, врач взаимодействует в основном с его родителями; когда ребенок достаточно повзрослеет, врач может консультировать его непосредственно.

Процесс оценки сам по себе может иметь терапевтическое значение. Принимая на себя роль некритичного, внимательного слушателя, врач создает атмосферу доверия, позволяя семье выразить тяжелые или болезненные мысли и переживания. Выражение эмоций может позволить родителю или опекуну сделать шаг к пониманию и решению проблемы.

Для прояснения сути проблемы врач может использовать метод интервью. Предположения родителей о том, чтó может быть причиной нарушений развития ребенка, и их попытки справиться с ситуацией могут создать основу для выбора врачебных стратегий, которые реализуются более успешно, если будут, хотя бы отчасти, исходить от членов семьи. Врач должен с уважением относиться к мнению родителей ребенка, по возможности принимая их идеи; это позволяет повысить их самооценку и создает ощущение компетентности.

Информирование родителей о нормальном и аномальном развитии и поведении может предотвратить проблемы за счет их раннего выявления и перспективного консультирования, а также говорит о том, что врач не оставляет без внимания озабоченность родителей. Раннее выявление позволяет провести своевременные вмешательства, не допуская усугубления проблемы и развития осложнений.

Степень тяжести нарушений развития и поведения может варьировать от неадекватной реакции на стресс до явных заболеваний. Врач должен попытаться установить, насколько серьезны симптомы пациента, чтобы выбрать подходящие медицинские мероприятия.

ТАБЛИЦА 10.4	Консультативная помощь со стороны врача первичного звена
Привлечение к обсуждению	
Прояснение ситуации	
Оказание поддержки пациенту в решении проблемы	
Подбадривание, формирование уверенности	
Обучение	
Советы родителям	
Предложения о создании комфортных условий для пациента в доме	
Наблюдение за состоянием пациента	
При необходимости направление к специалистам	
Координация действий со специалистами, разъяснение их назначений	

Принципы консультирования

Необходимые изменения в поведении должны быть не просто рекомендованы ребенку, но выучены им. Заучивать их легче всего, если рекомендации просты, понятны, последовательны и даются в непринужденной манере, без шантажа и запугивания. Родители иногда пытаются внушить ребенку, как ему следует себя вести, в напряженной атмосфере, чаще всего тогда, когда ребенок сделал что-то не так. Врач может совершить аналогичную ошибку, давая советы родителям в спешке или в тот момент, когда их внимание занято чем-то другим.

Помимо стратегий, направленных на коррекцию проблемного поведения, необходимо регулярно находить время для позитивного общения с ребенком. Часто короткий эмоциональный физический контакт в течение дня создает возможность для закрепления желательного поведения и формирования ощущения компетентности у родителя и ребенка.

Большинство родителей чувствуют вину за проблемы в развитии и поведении ребенка. Эта вина может быть вызвана страхом, что проблема связана с собственным неадекватным поведением или озлобленной реакцией на поступки ребенка. Если это возможно и уместно, врачу следует постараться уменьшить это чувство, которое может стать серьезным препятствием в решении проблемы.

Действия междисциплинарной команды медиков

Во многих случаях для оказания качественной и всесторонней помощи детям с особыми потребностями необходимы действия профессиональной медицинской команды. Врач первичного звена отслеживает прогресс ребенка и постоянно контролирует соблюдение назначенного лечения.

Обучение маленького ребенка начинается со стимулирующих манипуляций, проводимых с ребенком дома, иногда с помощью специалиста (медсестры, физиотерапевта), а также с обучения родителей проведению таких стимулирующих манипуляций. По мере роста ребенка могут вводиться специальные обучающие программы, которые осуществляются в образовательный центрах. Для детей школьного возраста существует широкий выбор опций — от повышенного внимания в обычном классе до специальных автономных классов.

Психологическая помощь может предоставляться родителям или другим членам семьи пациента, но по мере взросления ребенка переключается на него. Это могут быть направляющие советы, поощрение самостоятельного поиска решения проблем, психотерапия, коррекция поведения, психофармакологические методы (назначаются психиатром) и когнитивно-поведенческая терапия.

Моторные вмешательства могут выполняться физиотерапевтом или трудотерапевтом. Наиболее распространенный метод, *нейроразвивающая терапия* (Бобат-терапия), основана на идее о том, что развитие нервной системы является иерархическим и характеризуется некоторой пластичностью. Эта терапия фокусирует внимание на тренировке хождения и моторном развитии, включая навыки повседневной жизни; перцепционных способностях, координации «глаз — рука», пространственной ориентировке. *Сенсорная интеграционная терапия* также используется трудотерапевтами для структурирования сенсорного опыта, полученного в результате взаи-

модействия тактильной, проприоцептивной и вестибулярной систем с целью выработки адаптивных моторных реакций.

Развитие языковых и речевых навыков осуществляется логопедами и является частью общей образовательной программы; в его основе лежит определение сильных и слабых сторон речи ребенка. Дети, нуждающиеся в помощи логопеда, могут испытывать трудности с чтением и другие проблемы в обучении, а также социальные и поведенческие проблемы, связанные с тем, что они плохо понимают других и их плохо понимают окружающие. **Коррекция слуха** осуществляется аудиологом (или отоларингологом) и включает мониторинг остроты слуха и, при необходимости, подбор слухового аппарата.

Социальная помощь обычно включает уход (медсестра) или помощь семье со стороны социального работника. Часто эти специалисты координируют работу всей междисциплинарной команды. Социальная помощь может предоставляться частным сектором, осуществляться за счет медицинской страховки или быть частью программы защиты детей.

ТАБЛИЦА 10.5 Хронические медицинские проблемы детей с нарушениями развития

ПРОБЛЕМЫ	НЕОБХОДИМО ЗАДАТЬ ВОПРОСЫ/ ПРОВЕРИТЬ
Моторные проблемы	Двигательный диапазон; наличие сколиоза; оценка подвижности; консультация ортопеда; физиотерапия и реабилитация (необходимы ли занятия с физиотерапевтом или трудотерапевтом)
Проблемы питания	История питания; контрольное кормление; измерение параметров роста и сравнение со среднестатистическими; при необходимости докармливание; оценка сосательной функции специалистом
Сенсорные нарушения	Скрининг нарушений зрения и слуха; консультация аудиолога, офтальмолога
Дерматологические проблемы	Осмотр кожных покровов для выявления пролежней и инфекций
Стоматологические проблемы	Осмотр зубов и десен; при необходимости — возможность лечения у стоматолога (предпочтительно с обезболиванием)
Поведенческие проблемы	Агрессивность, склонность к самоповреждениям, извращенный вкус; нарушения сна; использование психотропных препаратов и их побочные эффекты
Припадки	Моторные приступы, абсансы и другие подозрительные симптомы; мониторинг приема противосудорожных препаратов и их побочных эффектов
Инфекционные болезни	Инфекции уха, диарея, респираторные симптомы, аспирационная пневмония; прививки (в особенности против гепатита B и гриппа)
Желудочно-кишечные проблемы	Запоры; гастроэзофагеальный рефлюкс; желудочно-кишечные кровотечения (анализ кала на скрытую кровь)
Сексуальность	Сексуальное просвещение; профилактика насилия; гигиена; контрацепция; нарушения менструального цикла; генетическое консультирование
Другие синдром-специфические проблемы	Постоянная оценка физических проблем в зависимости от этиологии умственной отсталости/нарушений развития
Вопросы медицинского обслуживания и доступа к лечению	Образовательные программы; поддержка семей; финансовая помощь; юридическая помощь

Медицинские вмешательства, которые проводятся детям с нарушениями развития, включают обеспечение первичной помощи, а также специализированного лечения заболеваний, связанных с нарушениями развития. Хотя некоторые заболевания не поддаются излечению, функциональные нарушения могут быть минимизированы посредством адекватных медицинских вмешательств. Определенные медицинские проблемы обнаруживаются почти у всех детей с задержкой или нарушениями развития (см. таблицу 10.5), особенно если отставание в развитии является следствием известного синдрома. Дети с определенными заболеваниями имеют ограниченную продолжительность жизни. Поддержка семьи в такой ситуации, оказание паллиативной помощи, помещение ребенка в хоспис также входят в обязанности врача-педиатра первичного звена.

ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ПРОБЛЕМЫ: РЕБЕНОК С ОСОБЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ

Умственная отсталость

Умственная отсталость определяется как интеллектуальное функционирование, значительно отстающее от нормы для данной стадии развития и сочетающееся с дефицитом адаптивного поведения (самообслуживание, домашние обязанности, коммуникация, социальное взаимодействие). Статистически умственная отсталость оценивается как результат когнитивных тестов на два стандартных отклонения ниже среднего для общей популяции (примерно ниже третьего процентиля). По последним данным, примерно 2% населения США страдают умственной отсталостью. Уровень умственной отсталости по результатам двух типичных IQ-тестов показан в таблице 10.6. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они не отражают реальный уровень функционирования тестируемых лиц.

Этиология нарушений центральной нервной системы, приводящих к умственной отсталости, может включать генетические аномалии, воздействие тератогенных факторов, перинатальные повреждения, детские заболевания, влияние окружающей среды (таблица 10.7). Легкая степень умственной отсталости коррелирует с социоэкономическим статусом, тяжелая степень — нет. Хотя можно установить конкретную органическую причину умственной отсталости, функционирование индивида определяется взаимодействием окружающих факторов и органического субстрата. Поведенческие проблемы, являющиеся следствием как самой умственной отсталости

ТАБЛИЦА 10.6 Уровни умственной отсталости

УРОВЕНЬ УО	РЕЗУЛЬТАТЫ IQ-ТЕСТА ICD-10	РЕЗУЛЬТАТЫ IQ-ТЕСТА WISC-IV	ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КАТЕГОРИЯ
Легкая УО	50–69	От 50–55 до 70	УО, способен к образованию
Умеренная УО	35–49	От 35–40 до 50–55	УО, способен к обучению
Тяжелая УО	20–34	От 20–25 до 35–50	
Глубокая УО	< 20	< 20–25	

УО — умственная отсталость; ICD-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр; WISC-IV — Интеллектуальная шкала Векслера для детей, 4-е издание.

ТАБЛИЦА 10.7	Дифференциальная диагностика умственной отсталости
РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ	
Спорадические события, влияющие на эмбриогенез; обычно постоянно воздействующий фактор	
Хромосомные изменения (например, трисомия 21)	
Пренатальные воздействия (наркотики, тератогенные препараты, внутриутробные инфекции TORCH)*	
НЕИЗВЕСТНЫЕ ПРИЧИНЫ	
Не установлена определенная причина либо присутствуют множественные элементы, ни один из которых не является диагностическим (многофакторность)	
ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ	
Динамические воздействия, обычно связанные с другими проблемами	
Недостаток питания (пренебрежение со стороны родителей)	
Психические заболевания родителей	
Токсические факторы (например, воздействие свинца)**	
ПРОБЛЕМЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Ударные воздействия на нормально развивающийся плод; неврологические аномалии; проблемы постоянные либо периодически усугубляющиеся	
Недостаток питания плода, плацентарная недостаточность	
Перинатальные осложнения (недоношенность, асфиксия плода при родах, родовая травма)	
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Наличие заболеваний до зачатия; различные проявления у разных детей; множественные соматические проявления; прогрессирующие и дегенеративные заболевания	
Врожденные нарушения метаболизма (болезнь Тея — Сакса, болезнь Хантера, фенилкетонурия)	
Моногенные аномалии (нейрофиброматоз, туберозный склероз)	
Другие хромосомные нарушения (синдром хрупкой Х-хромосомы; делеции, например синдром Прадера — Вилли)	
Полигенные семейные синдромы (первазивные нарушения развития)	
ПРИОБРЕТЕННЫЕ ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ	
Острая модификация статуса развития; различный потенциал для функционального восстановления	
Инфекции (все в итоге могут привести к поражению мозга, но наиболее значимые — энцефалит и менингит)	
Черепно-мозговая травма (несчастный случай или побои)	
Несчастные случаи (утопление, электротравма)	
Токсические факторы окружающей среды (прототипом является отравление свинцом)	

* Инфекции TORCH (токсоплазмоз, врожденный сифилис, краснуха, цитомегаловирус и вирус простого герпеса) могут быть также приобретенными.
** Некоторые проблемы могут попадать в несколько категорий (например, отравление свинцом).

сти, так и реакции семьи на заболевание ребенка, встречаются довольно часто. Тяжелые формы умственной отсталости определяются биологическими факторами. Чем раньше у ребенка выявляется замедление когнитивного развития, тем более сильным, вероятно, будет отклонение от нормы.

Первым шагом в диагностике и лечении ребенка с умственной отсталостью является выявление сильных и слабых сторон его функционирования для определения медицинских и реабилитационных стратегий. История болезни и объективный осмотр могут навести на мысль о диагнозе, который должен быть подтвержден данными лабораторных и визуализационных исследований. Эти исследования часто включают хромосомный анализ и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Примерно у одной трети пациентов МРТ не выявляет очевидных аномалий, которые могут быть причиной умственной отсталости.

Нарушения зрения

Выраженные нарушения зрения являются проблемой многих детей. **Частичная потеря зрения** (острота зрения от 20/70 до 20/200) встречается у 1 из 500 детей школьного возраста в США. **Официальная слепота** определяется как острота зрения 20/200 или хуже; ею страдают 35 000 американских детей. Слепота может быть существенным препятствием для нормального развития.

Наиболее частой причиной тяжелых нарушений зрения у детей является ретинопатия недоношенных (см. главу 61). Врожденная катаракта может приводить к выраженной амблиопии. Катаракта также связана с другими нарушениями зрения и развития. **Амблиопия** — это патологическое изменение зрительной системы, характеризующееся снижением остроты зрения в одном или обоих глазах без клинически очевидных органических аномалий, приводящих к снижению зрения. Амблиопия обусловлена искажением нормального зрительного образа на сетчатке (либо вследствие врожденной катаракты, либо вследствие нарушения рефракции); аномалией бинокулярного взаимодействия глаз, при которой один глаз подавляет другой (страбизм); или сочетанием этих двух механизмов. Причинами слепоты у детей могут быть также альбинизм, гидроцефалия, врожденная цитомегаловирусная инфекция и асфиксия при рождении.

Дети с легкими или умеренными нарушениями зрения обычно имеют некорригируемые нарушения рефракции. Самым частым проявлением является миопия, или близорукость. Другие проявления включают гиперопию (дальнозоркость) и астигматизм (изменение формы роговицы, приводящее к искаженному зрению). У детей младше 6 лет нарушение рефракции в одном или обоих глазах может вызвать амблиопию, усугубляя зрительные проблемы.

Тяжелые нарушения зрения обычно диагностируются у младенцев 4–8 месяцев. Клинические подозрения основываются на наблюдениях родителей, заметивших необычное поведение, например отсутствие улыбки в ответ на определенный стимул, наличие нистагма или других блуждающих движений глаз; задержка моторного развития (ребенок не тянется к предметам). Фиксированный взгляд и слежение за предметом глазами обычно отмечается у младенцев в возрасте 6 недель. Эту функцию можно оценить, перемещая яркий предмет (или лицо врача) вдоль зрительного поля лежащего тихо, но не спящего ребенка на расстоянии примерно 30 см от его лица. Следует также оценить красный рефлекс и реакцию зрачка на свет. Зрительное выравнивание (бинокулярное зрение, при котором оба глаза регулярно фокусируются на одной и той же точке) появляется только после окончания периода новорожденности. Персистирую-

щий нистагм аномален в любом возрасте. Если зрительные нарушения установлены, ребенка следует направить к детскому офтальмологу.

В период новорожденности зрение можно проверить с помощью физикального осмотра и **вызванного зрительного потенциала**. Этот тест оценивает проводимость электрических импульсов от зрительного нерва к затылочной доле коры головного мозга. Глаз стимулируют с помощью яркой вспышки света или аналога шахматной доски с чередующимися белыми и черными квадратами, затем регистрируют электрический сигнал от электродов, прикрепленных к коже головы, как при электроэнцефалографии.

Зрительные нарушения имеют важные последствия для развития ребенка. Поскольку восприятие образов нарушено, имитационное поведение, например улыбка, развивается позднее. У детей с нарушенным от рождения зрением может наблюдаться задержка двигательного развития, хотя постуральное развитие (способность сидеть) обычно в норме. У таких детей часто отсутствует нормальная социальная связь с родителями.

Дети с нарушениями зрения могут получать различную помощь. Например, школьные классы могут быть оснащены учебными пособиями, представляющими материал в невизуальном формате. Развитие мелкой моторики, слуховых навыков, чтение с помощью шрифта Брайля являются необходимым условием успешного обучения детей с тяжелыми нарушениями зрения.

Нарушения слуха



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Потеря слуха

Клиническое значение потери слуха варьирует в зависимости от ее типа (кондуктивная или нейросенсорная), частоты и тяжести, измеряемой числом слышимых или, наоборот, не слышимых децибел. Наиболее частой причиной легкой или умеренной потери слуха у детей являются кондуктивные аномалии, вызванные заболеваниями среднего уха (острый или хронический отит). Потеря слуха может оказать существенное влияние на речевое развитие, особенно при наличии постоянной флуктуирующей жидкости в среднем ухе. Если нарушения слуха более тяжелые, можно подозревать нейросенсорную тугоухость. Причины нейросенсорной тугоухости включают врожденные инфекции (краснуха, цитомегаловирус), менингит, асфиксия при родах, ядерная желтуха, ототоксические препараты (особенно аминогликозидные антибиотики), опухоли и их лечение. Генетическая глухота наследуется по доминантному или рецессивному типу; этот тип является основным в школах для глухих детей. При синдроме Дауна существует предрасположенность к кондуктивной тугоухости, вызванной инфекциями среднего уха, или нейросенсорной тугоухости, вызванной заболеванием ушной улитки. Любая потеря слуха становится препятствием для формирования у ребенка навыков коммуникации, которые влияют на все сферы когнитивного и последующего профессионального развития (таблица 10.8).

Иногда трудно распознать отсутствие слуха у младенцев или маленьких детей. Расспросы родителей о том, как ребенок реагирует на звуки, или даже наблюдение такой реакции в кабинете врача не являются надежным методом распознавания дефицита слуха. Универсальный скрининг новорожденных перед выпиской из роддома включает следующие процедуры.

1. **Слуховая реакция ствола головного мозга** измеряет реакцию мозга на звук. Звуки подаются на мягкие наушники, а три электрода на голове младенца фиксируют ответ мозга.
2. **Отоакустическая эмиссия** измеряет звуковые волны, продуцируемые во внутреннем ухе. Крошечный зонд вводится в ушной канал младенца. Он измеряет ответ (эхо) при генерировании звуков в наушники.

Оба эти теста занимают мало времени (5–10 минут), безболезненны и могут быть выполнены, когда младенец спит или лежит спокойно. Эти тесты чувствительны, но не так специфичны, как окончательные тесты. Младенцы, не прошедшие эти тесты, направляются на более тщательное обследование. Многие из них, как показывает окончательное тестирование, имеют нормальный слух. Если выясняется, что у ребенка присутствуют нарушения слуха, он немедленно направляется к специалисту для установления причины и проведения необходимых вмешательств.

Дети, которым не проводился соответствующий скрининг после рождения (например, дети иммигрантов), или дети с подозрением на приобретенные нарушения слуха могут пройти такие тесты позднее и получить надлежащую медицинскую помощь.

Слух можно проверить с помощью аудиографии в кабинете врача, однако для маленьких детей, детей с неразвитой нервной системой и детей с поведенческими нарушениями необходимы другие тесты (слуховая реакция ствола мозга, поведенческая аудиология). Обычная аудиологическая оценка включает аудиометрию с использованием чистого тона с разными звуковыми частотами, особенно с частотами, характерными для обычной речи. **Пневматическая отоскопия** и **тимпанометрия** используются для оценки функции среднего уха и реакции барабанной перепонки на патологии среднего уха, например наличие жидкости, патологию слуховых косточек и дисфункцию евстахиевой трубы (см. главу 9).

Лечение кондуктивной тугоухости (в основном обусловленной отитом или наличием выпота в среднем ухе) обсуждается в главе 105. Лечение нейросенсорных нарушений слуха может быть медикаментозным или хирургическим. Если возможна амплификация звука, слуховые аппараты должны настраиваться на усиление того диапазона частот, для которого утрачена острота слуха. Образовательные мероприятия обычно включают языковую и речевую терапию и обучение языку жестов. Даже при наличии усилителей многие дети испытывают трудности с обработкой аудиальной информации, и им требуется специальная помощь при обучении чтению и приобретении других учебных навыков. **Кохлеарные импланты** — это хирургически имплантируемые устройства, обеспечивающие звуковую чувствительность у детей с тяжелой или глубокой потерей слуха. Они предназначены для компенсации утраченной

ТАБЛИЦА 10.8 Неврологические и поведенческие последствия потери слуха

СТЕПЕНЬ ПОТЕРИ СЛУХА	ВЕРОЯТНАЯ ЭТИОЛОГИЯ	ОСЛОЖНЕНИЯ			ВИД ТЕРАПИИ
		ЯЗЫКОВЫЕ И РЕЧЕВЫЕ	ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ	ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ	
Незначительная 15–25 дБ (AOA)	Хронический средний отит/выпот в среднем ухе Перфорация барабанной перепонки Нейросенсорная потеря слуха Тимпаносклероз	С трудом слышит отдаленную или тихую речь	Возможные трудности при обучении с опорой на слух Может обнаруживаться легкий вербальный дефицит	Обычно отсутствуют	Создание благоприятных условий в школе, речевая терапия, аудиальные тренировки. Возможность использования слухового аппарата или операции Благоприятные условия в школе
Легкая 25–40 дБ (AOA)	Хронический средний отит/выпот в среднем ухе Перфорация барабанной перепонки Нейросенсорная потеря слуха Тимпаносклероз	С трудом слышит речь на расстоянии 1–1,5 м Имеет ограниченный словарный запас и речевые нарушения	Пропускает до 50% классных дискуссий Трудности при обучении с опорой на слух	Психологические проблемы Неправильные действия из-за неправильно услышанных инструкций Внешнее выражение подсознательных процессов Неадекватное самосознание	Специальные образовательные программы, операция Слуховой аппарат, операция Благоприятные условия обучения Обучение чтению по губам Речевая терапия
Умеренная 40–65 дБ (AOA)	Хронический средний отит/выпот в среднем ухе Аномалии среднего уха Нейросенсорная потеря слуха	Понимает только громкую речь Дефекты речи Дефицит языка и восприятия речи	Не способен к обычному обучению Трудности при групповом обучении Невозможность обработки информации на слух Ограниченный словарный запас	Эмоциональные и социальные проблемы Детские поведенческие реакции Внешнее выражение подсознательных процессов Неадекватное самосознание	Специальные образовательные программы, специальные классы, операция Помощь специалиста по речевому развитию Слуховой аппарат или чтение по губам Речевая терапия
Тяжелая 65–96 дБ (AOA)	Нейросенсорная потеря слуха Тяжелые заболевания среднего уха	Может слышать громкий голос на расстоянии 0,5 м от уха Дефицит языка и речи Если глухота появилась до 1 года жизни, спонтанное развитие речи отсутствует	Выраженное отставание в учебе Выраженная неспособность к обычному обучению, скудный словарный запас	Эмоциональные и социальные проблемы из-за инвалидности Неадекватное самосознание	Специальное обучение глухих детей, кохлеарный имплант Специальное обучение глухих детей, слуховой аппарат, чтение по губам, речевая терапия, кохлеарный имплант
Глубокая > 95 дБ (AOA)	Нейросенсорная или смешанная потеря слуха	Полагается на зрение, а не на слух Дефицит языка и речи Если глухота появилась до 1 года жизни, спонтанное развитие речи отсутствует	Выраженная неспособность к обучению из-за непонимания речи	Врожденная или доречевая глухота связана с серьезными эмоциональными проблемами	Специальное обучение глухих детей, слуховой аппарат, чтение по губам, речевая терапия, кохлеарный имплант

AOA — Акустическое общество Америки.
Модифицировано и обновлено; источник *Gottlieb MI Otitis media, in Levine MD, Carey WB, Crocker AC et al. eds*. Developmental-Behavioral Pediatrics. *Philadelphia; WB Saunders; 1983.*

функции среднего уха, вызывая механические колебания улитки и сенсорных клеток, трансформирующих звуковую энергию в электрическую, инициирующую импульсы в слуховом нерве. Кохлеарная имплантация выполняется детям старше 1 года с тяжелой или глубокой нейросенсорной потерей слуха, для которых неэффективны слуховые аппараты и которые не прогрессируют при попытках развить слуховые навыки, а также не имеют медицинских и радиологических противопоказаний к проведению операции. Раннее проведение имплантации позволяет создать для таких детей звуковую среду, благоприятную для развития языковых и речевых навыков.

Языковые и речевые нарушения

Родители часто выражают озабоченность по поводу отставания своих детей в речевом развитии, когда сравнивают их с другими детьми того же возраста (см. таблицу 10.9). Наиболее частыми причинами задержки речевого развития являются умственная отсталость, нарушения слуха, социальная изоляция, аутизм и аномалии речевого аппарата. Если на основании результатов скрининговых тестов (например, «Возраст и стадии» или «Родительская оценка развития ребенка» [см. главу 8]), а также других стандартных тестов («Шкала развития языковых навыков») можно заподозрить наличие проблемы, ребенок направляется в специальный

ТАБЛИЦА 10.9	Признаки того, что ребенок с нарушениями коммуникации нуждается в помощи
0–11 МЕСЯЦЕВ	
Ребенок до 6 месяцев не вздрагивает, не моргает и не меняет занятие в ответ на внезапный громкий звук	
Ребенок до 6 месяцев не реагирует на человеческий голос и не успокаивается в ответ на голос матери	
Ребенок до 6 месяцев не гулит и не имитирует булькающие или воркующие звуки	
Ребенок до 10 месяцев не отзывается на свое имя	
В 10 месяцев звукопроизношение ребенка ограничено вскриками, ворчанием или постоянным продуцированием гласных звуков	
12–23 МЕСЯЦА	
В 12 месяцев ребенок только гулит или его речь ограничена гласными звуками	
В 15 месяцев ребенок не реагирует на слова «нет», «до свидания», «бутылочка»	
К 15 месяцам ребенок не имитирует звуки и слова	
К 18 месяцам ребенок не использует по крайней мере шесть слов, понимая их значение	
К 21 месяцу ребенок не реагирует адекватно на команды «Дай мне…», «Сядь», «Иди сюда», произносимые без сопровождения жестами	
К 23 месяцам ребенок не продуцирует фразы из двух слов, произносимые слитно, как одно слово («ктотам», «досвиданья», «онушел»)	
24–36 МЕСЯЦЕВ	
К 24 месяцам до 50% речи ребенка непонятны близким родственникам	
К 24 месяцам ребенок не показывает части тела, если называть их, не сопровождая жестами	
К 24 месяцам ребенок не соединяет слова во фразы («иду домой», «ехать машина», «хотеть печенье»)	
К 30 месяцам ребенок не демонстрирует понимания пространственных понятий (на, в, под, над, спереди, сзади)	
К 30 месяцам ребенок не говорит короткими предложениями («Папа ушел»)	
К 36 месяцам ребенок не начал задавать вопросы (что, где, почему)	
К 36 месяцам речь ребенка непонятна незнакомым слушателям	
ЛЮБОЙ ВОЗРАСТ	
Ребенок не владеет беглой речью, для него характерны речевые повторы и паузы; он прилагает усилия, чтобы сказать слово; эти усилия могут сопровождаться гримасами, морганием или жестами	

Модифицировано и обновлено, источник: *Weiss CE, Lillywhite HE,* Communication Disorders: A Handbook for Prevention and Early Detection. *St Louis: Mosby*; 1976

центр развития слуха и речи. Во время ожидания результатов тестирования или до начала речевой терапии родителям следует разговаривать с ребенком медленно и четко, а также избегать «детской» речи. Ребенку с отставанием в речевом развитии полезно много читать вслух.

Нарушения речевого развития включают нарушения **артикуляции, беглости** и **гнусавость**. Нарушения артикуляции включают трудности при произнесении звуков в слогах или искаженное произношение слов, которое делает их непонятными для окружающих. Нарушения беглости речи включают такие проблемы, как **заикание**, состояние, при котором поток речи прерывается аномальными остановками, повторами (*за-за-заикание*) или удлинением звуков и слогов (*за-а-а-икание*). Гнусавость включает такие проблемы, как изменение тембра или качества голоса, отвлекающие слушающих от того, что говорит ребенок.

Языковые нарушения могут быть рецептивными или экспрессивными. Рецептивные нарушения относятся к трудностям понимания или обработки языка. Экспрессивные нарушения включают трудности при складывании слов в предложения, ограниченный вокабуляр или неспособность использовать язык для целей коммуникации.

Специалисты по нарушениям языка и речи (логопеды) оценивают языковые, речевые навыки, навыки коммуникации, когнитивный уровень и глотательную функцию детей; определяют тип проблемы и оптимальный вид терапии. Логопеды, имеющие опыт работы с маленькими детьми, должны также обучить родителей (а иногда и детей) другим навыкам, в которых участвует ротовой аппарат, например кормлению детей, родившихся с расщелиной верхней губы или нёба.

Языковая и речевая терапия включает занятия с логопедом индивидуально или в малых группах, а также работу непосредственно в учебном классе, для того чтобы преодолеть специфические недостатки с помощью разнообразных стратегий. Языковая коррекция включает взаимодействие логопеда с ребенком в форме игры или беседы с использованием картинок, книжек, предметов или действий для постоянного стимулирования развития языковых навыков. Артикуляционная терапия включает моделирование логопедом правильного произношения звуков и слогов, как правило, в процессе игры.

Дети, которым терапию начинают проводить в раннем возрасте (до 3 лет), имеют лучшие результаты по сравнению с теми, кто начинает терапию позже. Более старшие дети могут добиться прогресса, однако этот процесс идет медленнее из-за того, что у ребенка уже сформированы модели, которые необходимо исправлять. Участие родителей играет решающую роль в успехе языковой и речевой терапии.

Церебральный паралич



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Походка пальцами внутрь (косолапость), пальцами наружу, ходьба на цыпочках
Варусное колено и Х-образные ноги
Гипотонус и слабость

Церебральный паралич (ЦП) относится к группе непрогрессирующих, но часто изменчивых моторных синдромов, возникающих до или после рождения, вторичных по отношению к аномалиям или поражениям головного мозга. Распространенность ЦП среди 8-летних детей в США составляет 1,5–4 на 1000; эта цифра гораздо выше для недоношенных детей и близнецов. Причинами ЦП, диагностируемого при рождении, являются недоношенность, низкая масса тела новорожденного (перинатальная асфиксия), врожденные мальформации и ядерная желтуха. Около 10% детей имеют приобретенный ЦП, развивающийся в более позднем возрасте. Менингит и травмы головы (случайные

ТАБЛИЦА 10.10	Факторы риска развития церебрального паралича
БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ	
Низкий социально-экономический статус	
Недоношенность	
Низкая масса тела/задержка роста плода (< 1500 г при рождении)	
Судорожные заболевания матери	
Лечение матери тиреоидными гормонами, эстрогеном или прогестероном	
Осложнения беременности:	
Многоводие	
Эклампсия	
Кровотечение в третьем триместре (включая угрозу выкидыша и предлежание плаценты)	
Многоплодная беременность	
Неправильное предлежание плода	
Жар у матери	
Врожденные мальформации/синдромы	
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденных	
Билирубин (ядерная желтуха)	
ПОСЛЕ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ	
Менингит	
Травмы головы	
Автомобильные аварии	
Избиения	
Неполное утопление	
Инсульт	

и не случайные) являются наиболее частыми причинами приобретенного ЦП (таблица 10.10). Примерно 50% детей с ЦП не имеют идентифицируемых факторов риска. По мере развития геномной медицины многие причины идиопатического ЦП, вероятно, будут установлены.

Большинство детей с ЦП, за исключением легких форм заболевания, обычно диагностируются в первые 18 месяцев жизни, когда обнаруживается отставание ребенка от нормальных показателей развития или проявляются такие аномалии, как асимметрия моторной функции, гипертонус или гипотонус. ЦП может далее характеризоваться по пораженной части тела (таблица 10.11) и описанию преобладающего типа моторной дисфункции (таблица 10.12). Сопутствующие заболевания у таких детей часто включают эпилепсию, проблемы с обучением, поведенческие проблемы и сенсорные нарушения. Многие из этих детей имеют только моторный дефект, а некоторые могут быть интеллектуально одаренными.

Лечение зависит от паттерна дисфункции. Физиотерапия и трудотерапия часто облегчают нахождение оптимального положения тела и моделей движения, улучшая функции пораженных частей. Лечение спастичности может включать назначение пероральных препаратов (дантролен, бензодиазепины и баклофен), инъекции ботулинового токсина и имплантацию интратекальных баклофеновых помп. Лечение судорожных приступов, спастичности, ортопедических и сенсорных нарушений может помочь в получении такими детьми полноценного образования. ЦП неизлечим, однако медицинские вмешательства могут улучшить функциональные способности, обеспечить социальную интеграцию и повысить качество жизни. Как и для всех детей, для детей с ЦП важна оценка и развитие их сильных сторон, особенно это касается больных с сохраненным интеллектом и одаренных детей, имеющих только моторные дефициты.

ТАБЛИЦА 10.11	Описание ЦП в соответствии с локализацией и вовлечением органов
Гемипарез (гемиплегия): преимущественно одностороннее нарушение функции руки и ноги на одной и той же (правой или левой) стороне	
Диплегия: моторное нарушение в первую очередь функции ног (иногда с ограниченным вовлечением рук; некоторые авторы считают, что этот тип не отличается от квадриплегии)	
Квадриплегия: нарушена функция всех четырех конечностей (всего тела)	

ТАБЛИЦА 10.12	Классификация ЦП по типу моторных нарушений
Спастический церебральный паралич: наиболее распространенная форма ЦП, составляет 70–80% случаев. Является результатом повреждения высших мотонейронов пирамидального тракта. Иногда может быть билатеральным. Он характеризуется по крайней мере двумя из следующих факторов: аномальные паттерны движения, повышенный тонус или патологические рефлексы (рефлекс Бабинского, гиперрефлексия)	
Дискинетический церебральный паралич составляет 10–15% случаев. Характеризуется аномальными двигательными паттернами и непроизвольными неконтролируемыми повторяющимися движениями	
Атаксический церебральный паралич составляет менее 5% случаев. Эта форма является результатом повреждения мозжечка и характеризуется постуральными и двигательными нарушениями и потерей координации движения мышц, иногда тем и другим	
Дистонический церебральный паралич встречается редко. Характеризуется сниженной активностью, скованностью движений (гипокинезией) и гипотонусом	
Хореоатетотический церебральный паралич является редким, поскольку сейчас ведется активная профилактика и лечение гипербилирубинемии. Эта форма характеризуется повышенной подвижностью (гиперкинезией) и гипотонусом	
Смешанные формы церебрального паралича составляют 10–15% случаев. Этот термин используется, когда присутствуют разные моторные паттерны, при этом ни один не является доминирующим. Обычно эти формы связаны с большим количеством осложнений, включая сенсорные дефициты, судорожные приступы и когнитивно-перцептивные нарушения	

Рекомендуемая литература

Brosco J, Mattingly M, Sanders L. Impact of specific medical interventions on reducing the prevalence of mental retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 302–309.

Gardner HG; American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Office-based counseling for unintentional injury prevention. *Pediatrics*. 2007; 119(1): 202–206.

Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.

Kliegman R, Behrman R, Jenson H, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.

McCrindle B, Kwiterovich P, McBride P, et al. Guidelines for lipid screening in children and adolescents: bringing evidence to the debate. *Pediatrics*. 2012; 130(2): 353–356.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 5

Нормальный рост

- Для оценки используются стандартные таблицы роста; доступны таблицы Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC):
  - 0–2 года — таблицы ВОЗ для роста и веса; длина тела измеряется в положении лежа и сравнивается с таблицами, проводится оценка соответствия веса длине тела, измеряется окружность головы;
  - старше 2 лет — таблицы роста CDC; измеряется вес и рост стоя, вычисляется индекс массы тела (ИМТ). Все параметры отображаются графически.
- Эмпирические правила:
  - вес при рождении удваивается к 4–5 месяцам;
  - длина тела при рождении удваивается к 4 годам.

ГЛАВА 6

Нарушения роста

- При оценке могут помочь паттерны снижения роста:
  - Сначала снижается вес, затем рост, затем окружность головы: дефицит калорий;
    - причина может быть органической (усиленная работа дыхания при застойной сердечной недостаточности);
    - часто причина неорганическая (недокармливание, депрессия матери).
  - Все параметры роста ниже 5-го процентиля;
    - нормальные варианты: семейная низкорослость, конституциональная задержка;
    - эндокринные нарушения (особенно дисфункция гипофиза).
  - Снижение процентилей, в остальном норма в 16–18 месяцев: «догоняющий рост».

ГЛАВА 7

Нормальное развитие

- Отдельные проблемы в определенном возрасте:
  - Для оценки новорожденного используются неонатальные рефлексы: Моро, поисковый, сосательный, асимметричный тонический шейный.
  - При контрактурах суставов, если сустав можно привести в нужное положение, необходимо наблюдение; при фиксированных деформациях необходима консультация детского ортопеда.
  - Не позднее 1 года необходимо оценить бинокулярное зрение с помощью проверки светового рефлекса и теста закрытого глаза.
  - Более старшие дети и подростки, занимающиеся спортом, должны проходить регулярную оценку риска сердечно-сосудистых и ортопедических проблем.
- Основные показатели развития:
  - Грубая моторика, мелкая моторика, речь и личностно-социальное развитие чаще всего используются для сравнения.
  - Отдельные проблемы в определенном возрасте:
    - связь с родителями и привязанность в младенчестве являются определяющими для успешного развития;
    - развитие автономии в раннем возрасте: ребенок самостоятельно исследует, но должен находиться под контролем взрослых.
      - о Боязнь чужих развивается в возрасте 9 месяцев; поддерживайте ребенка, когда он интересуется новым, но не оставляйте без присмотра.
      - о Подкрепляйте желательное поведение и гасите нежелательное (не обращая на него внимания).
      - о Важность раннего обучения: раннее обучение повышает шансы на успех, лучше начинать его до 3-летнего возраста.
    - Для достижения лучших результатов обучения готовность ребенка к школе необходимо реально оценивать, а не просто допускать.
    - Развитие подростков делится на три фазы:
      - о ранний подростковый возраст: «Я нормальный?»
      - о средний подростковый возраст: рискованное поведение и проверка родительских и культурных ценностей;
      - о поздний подростковый возраст: «Был там, сделал то»; последствия рискованного поведения, планирование взрослой жизни.

ГЛАВА 8

Нарушения развития

- Наблюдение при каждом визите к педиатру, более тщательное наблюдение при плановых визитах для оценки развития.
- Скрининг с использованием утвержденных тестов:
  - проводится в возрасте 9, 18 и 30 месяцев как минимум;
  - наиболее часто используются тесты «Возраст и стадии» или «Родительская оценка развития ребенка»;
  - отклонения требуют более направленного тестирования.
- Скрининг на аутизм с использованием утвержденных тестов проводится в возрасте 18 и 24 месяцев:
  - чаще всего используют M-CHAT-R;
  - отклонения требуют более направленного тестирования.
- Языковое развитие является определяющим в раннем детстве:
  - оно четко коррелирует с когнитивным развитием;
  - даже если новорожденному проводилась проверка слуха, повторная проверка может потребоваться в любом возрасте;
  - речевая терапия более эффективна, если начинать ее раньше.

- После 6-летнего возраста оцениваются школьные успехи; если есть проблемы с учебой или поведением, необходима оценка психолога, психиатра, специалиста по развитию или эксперта в области образования.
- Контекст поведенческих проблем:
  - родительские факторы: несоответствие ребенка ожиданиям родителей; депрессия, другие проблемы со здоровьем;
  - социальные детерминанты здоровья:
    - стресс, недостаток поддержки со стороны родителей, предрассудки, расизм;
    - бедность: плохие жилищные условия, отсутствие доступа к качественному образованию, отсутствие возможностей для здорового питания («продуктовая пустыня»); влияние токсических факторов;
  - подростки представляют особую проблему: необходимо правильное поведение и открытая коммуникация;
  - подростки могут согласиться на помощь сексолога, психиатра или нарколога:
    - на получение вышеупомянутых услуг необходимо согласие подростков, за исключением случаев склонности к убийству, самоубийству или неспособности дать информированное согласие;
    - необходимо соблюдать конфиденциальность, за исключением случаев, когда это может повредить самому подростку или другим людям.

ГЛАВА 9

Оценка здорового ребенка

- Стандартизированная Американской академией педиатрии программа *Bright Futures*; рекомендации по профилактической педиатрической помощи были обновлены в 2015 году.
- Элементы плановых посещений педиатра:
  - измерения: рост, давление, сенсорный скрининг (зрение и слух);
  - оценка развития и поведения:
    - в новом 4-м издании скрининг депрессии обязателен с возраста 11 лет; анкеты «Оценка здоровья пациента» PHQ2 и PHQ9 доступны на сайте *Bright Futures;*
  - физикальный осмотр;
  - процедуры:
    - скрининг новорожденных, скрининг на наличие критических врожденных пороков сердца;
    - в определенном возрасте или при наличии факторов риска: скрининг на анемию, свинец, туберкулез;
    - липидный скрининг в возрасте 9–11 лет, при наличии факторов риска — в любом возрасте;
    - скрининг на инфекции, передаваемые половым путем, и ВИЧ в возрасте 16–18 лет (или раньше для подростков, ведущих половую жизнь);
    - здоровье полости рта: осмотр стоматолога, начиная с 1 года; обработка фторсодержащим лаком каждые 3–6 месяцев с возраста 6 месяцев до 6 лет;
  - профилактическое консультирование соответственно возрасту:
    - информационные листки *Bright Futures* в соответствии с возрастом.
- Обеспечение оптимального развития:
  - дисциплина означает обучение, а не наказание;
  - наиболее эффективной мерой является поощрение и закрепление положительного поведения;
  - метод паузы оптимален для отучения от нежелательного поведения; телесные наказания учат детей, что драка является нормой;
  - установление границ, соблюдаемых всеми взрослыми членами семьи, — залог оптимального результата.

ГЛАВА 10

Оценка ребенка с особыми потребностями

- Дети с особыми потребностями здоровья часто испытывают трудности в школе и стресс в семье; 19% американских детей имеют особые потребности здоровья.
- Цель состоит в том, чтобы максимально использовать потенциал для лечения основного заболевания и помочь семье и пациенту справиться со стрессом и вторичными нарушениями.
- Оптимальная помощь:
  - педиатр первичного звена обеспечивает общий надзор, оценивает обеспокоенность семьи и ставит диагноз, заботится о профилактике;
    - Наличие узких педиатров с узкой специализацией;
    - Наличие физиотерапевтов, трудотерапевтов, логопедов;
    - Социальный работник или специалист по навигации в здравоохранении может помочь найти необходимые социальные службы (например, для детей с врожденной хрупкостью костей).
  - оценка развития ребенка до 3 лет проводится бесплатно; оценка развития ребенка старше 3 лет проводится по школьным округам;
  - оценка психологического статуса, образования, социальной среды.
- Отдельные особые потребности здоровья:
  - умственная отсталость — множество причин, которые необходимо исследовать: дети могут вполне превзойти ожидаемые результаты при надлежащей поддержке;
  - нарушения зрения:
    - могут выявляться у новорожденных с помощью метода вызванных зрительных потенциалов;
    - диагностируются в возрасте от 4 до 8 месяцев; признаки: ребенок не реагирует на улыбку родителей, имеет блуждающий взгляд, не тянется к предметам;
  - нарушение слуха:
    - новорожденные проходят тестирование слуха, однако может потребоваться повторное тестирование при наличии подозрений;
    - нарушения могут быть кондуктивными и нейросенсорными, для каждого вида существует свое лечение;
  - нарушения речи:
    - множество причин: умственная отсталость, нарушения слуха, изоляция или недостаточное исполь-

зование языка родителями, аутизм, аномалии речевого аппарата;
  - немедленная оценка языкового и речевого развития, а также слуха;
  - начало речевой терапии, как только выявлена причина; чем раньше начато лечение, тем лучше результат;
  - могут быть выявлены такие дефекты, как нарушение артикуляции и беглости речи, заикание, гнусавость; необходима помощь логопеда;
- церебральный паралич: непрогессирующие двигательные нарушения;
  - множество причин; в 50% случаев причина не установлена;
    - — врожденные: недоношенность, низкая масса тела при рождении, врожденные мальформации, ядерная желтуха в прошлом;
    - — приобретенные: менингит/энцефалит, травмы головы (аварии, побои);
  - может быть связан с другими дефицитами в зависимости от причины, однако основным является моторный дефицит; дети могут быть интеллектуально одаренными;
  - междисциплинарный подход для достижения лучшего результата:
    - — врачи выписывают препараты против спастичности;
    - — домашний уход и надлежащее медицинское оборудование;
    - — помощь физиотерапевта/трудотерапевта/логопеда;
    - — помощь социального работника/специалиста по навигации в здравоохранении.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Кэролайн Р. Пол | Колин М. Уоллес

ГЛАВА 11

Плач и колики

Плач младенца может быть признаком боли, дистресса, голода или усталости и интерпретируется родителями (ухаживающими лицами) в соответствии с возможными причинами. Плач сразу же после рождения означает, что ребенок родился здоровым и жизнеспособным. Крики того же младенца 6 недель спустя могут быть проявлениями болезни, «трудного» темперамента или плохого ухода. Плач означает пробуждение ребенка под влиянием окружающих факторов и интерпретируется через призму семейных, социальных и культурных представлений.

НОРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

Значение плача можно понять, опираясь на такие его характеристики, как время, длительность, частота, интенсивность и модифицируемость (рис. 11.1). Младенцы обычно мало плачут в первые две недели жизни; постепенно время плача увеличивается, и к 6 неделям составляет в среднем 3 часа в день, а затем снижается до 1 часа в день к возрасту 12 недель.

Длительность плача отличается в разных культурах и при разном уходе. Например, младенцы племени кунг сан, живущего в пустыне Калахари, которых постоянно носят на руках и кормят 4 раза в час, плачут на 50% меньше, чем младенцы в Соединенных Штатах. Плач может быть связан с состоянием здоровья и гестационным возрастом младенца. Недоношенные дети мало плачут до 40 недель гестационного возраста, но в возрасте 6 недель начинают плакать больше, чем дети того же возраста, рожденные в срок. На плач у недоношенных детей могут влиять проблемы со здоровьем, такие как бронхолегочная дисплазия, нарушения зрения, трудности с кормлением. Длительность плача можно модифицировать, используя определенные стратегии.

Частота плача менее вариабельна, чем длительность. В возрасте 6 недель средняя частота плача и хныканья составляет около 10 эпизодов в сутки. Суточные вариации являются нормой; дети чаще плачут во второй половине дня и вечером.

Интенсивность плача варьирует от хныканья до криков. Интенсивный плач (по тону и громкости) гораздо чаще вызывает озабоченность и даже тревогу родителей, чем тихий. Крики младенцев, вызванные болью, могут быть очень громкими: 80 дБ на расстоянии 30,5 см от рта ребенка. Хотя от боли младенцы плачут громче, чем от голода, если на них не обращать внимания в течение продолжительного времени, голодный плач становится похож на плач от боли. К счастью, в основном младенческий плач имеет невысокую интенсивность и чаще представляет собой хныканье.

КОЛИКИ

Колику часто диагностируют, используя **правило трех**, предложенное Весселем, — плач более 3 часов в день, по крайней мере 3 дня в неделю, более 3 недель. Ограничения этого определения включают недостаток специфичности слова «плач» (т. е. включает ли это хныканье?) и необходимость ждать 3 недели для постановки диагноза. Плач, вызванный коликами, часто описывается как пароксизмальный и может характеризоваться гримасами, сгибанием ног и выделением газов.

Этиология

Менее 5% младенцев, которых обследуют по поводу частого плача, имеют органическую причину, не связанную с методом кормления или семейной историей пищевой аллергии и атопии. Этиология колик неизвестна и, вероятно, является многофакторной. При дифференциальной диагностике необходимо исключить серьезные заболевания.

Эпидемиология

Кумулятивная распространенность колик варьирует от 5 до 28% в различных исследованиях в зависимости от опреде-

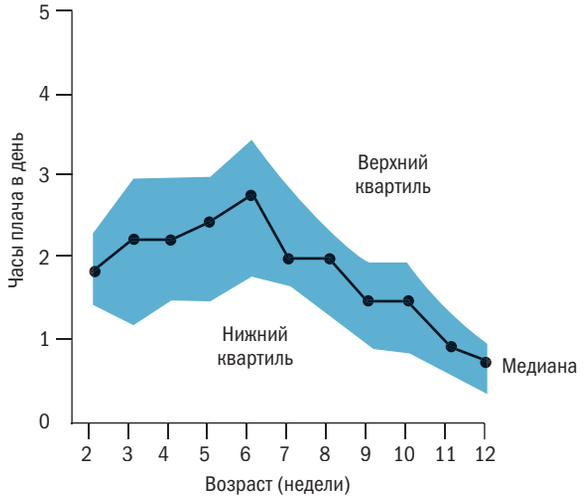


РИС. 11.1 Распределение времени плача у 80 младенцев, наблюдавшихся со 2-й по 12-ю неделю жизни. Данные получены из «дневников плача», заполняемых матерями.
(Источник: Brazelton TB. Crying in infancy. Pediatrics. 1962; 29:582.)

ления колики и метода сбора данных. Не выявлено ассоциации с полом ребенка или социоэкономическим статусом. Озабоченность по поводу плача ребенка также варьирует в зависимости от культурных традиций, и это может повлиять на то, что́ считается плачем или хныканьем.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Раздражительный ребенок

Врач, обследующий плачущего младенца, должен в первую очередь исключить наличие серьезных заболеваний и травм, которые могут быть похожи на кишечные колики. **Анамнез** должен включать описание плача (начало, длительность, частоту, суточную картину, интенсивность, периодичность, облегчающие или усугубляющие факторы), а также сопутствующие симптомы, такие как сгибание ног, гримасы, рвота и выгибание спины. Обзор систем может помочь идентифицировать или исключить серьезные заболевания, а история родов — выявить перинатальные проблемы, которые могут повысить вероятность неврологических причин плача. Подробная история кормления может обнаружить проблемы, связанные с питанием ребенка, включая голодание, заглатывание воздуха (усугубляемое плачем), гастроэзофагеальный рефлюкс и непереносимость определенной пищи. И наконец, вопросы, касающиеся того, как семья справляется со стрессом, вызванным постоянным плачем ребенка, и какие стратегии они используют, чтобы его успокоить, могут помочь врачу оценить психическое здоровье родителей и разработать план мероприятий, подходящих для данной семьи.

Диагноз колики ставится только тогда, когда **физикальный осмотр** не выявляет органических причин чрезмерного плача. Ребенок, которого нельзя успокоить, считается раздражительным и требует дальнейшего обследования. Осмотр начинается с витальных признаков, измерения длины тела, веса и окружности головы, оценки влияния системных заболеваний на рост ребенка. Тщательный визуальный осмотр важен для установления возможных источников боли, включая повреждения кожи, **абразию (царапины) роговицы**, **волосяные жгуты** или признаки жестокого обращения с ребенком, такие как **синяки** и **переломы** (см. главы 22 и 98). Другими причинами боли могут быть острый отит среднего уха, инфекции мочевого тракта, язвы во рту и укусы насекомых. Неврологический осмотр может выявить ранее не замеченные неврологические заболевания, такие как перинатальное повреждение мозга. Наблюдение за ребенком во время эпизода плача (или просмотр записи эпизода) может быть чрезвычайно важным для оценки возможных успокаивающих стратегий, а также соответствующих навыков родителей.

Лабораторные и визуализационные исследования показаны, когда данные анамнеза или осмотра заставляют предположить органические причины чрезмерного плача. Алгоритм врачебной оценки ребенка, если его плач не соответствует диагнозу колики, представлен на рис. 11.2.



РИС. 11.2 Алгоритм врачебной оценки ребенка с чрезмерной плаксивостью. (Источник: Barr RG, Hopkins B, Green JA, ed. Crying complaints in the emergency department. In Crying as a Sign, a Symptom, and a Signal. London: MacKeith Press; 2000: 99.)

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз колики достаточно широкий и может включать любое заболевание или состояние, вызывающее боль или дискомфорт у ребенка, включая все упомянутые выше, а также состояния, ассоциирующиеся с неболезненным дистрессом, такие как усталость или сенсорная перегрузка. Непереносимость белка коровьего молока, гастроэзофагеальный рефлюкс, использование матерью наркотических веществ и никотина, аномалия левой венечной артерии также могут служить причинами упорного плача. Кроме того, ситуации, связанные с неправильным режимом, включая усталость, голод, нервное состояние родителей, беспорядок, могут повышать риск чрезмерного плача. В большинстве случаев причина плача ребенка необъяснима. Если это состояние началось до 3-недельного возраста (скорректированного для недоношенных), имеет суточный паттерн, характерный для колики (ребенок чаще плачет во второй половине дня и вечером), при этом ребенок растет и развивается, и не выявлено никакой органической причины, может быть поставлен диагноз кишечной колики.

Перспективные рекомендации и лечение

Лечение колики начинается с разъяснения и демистификации. Если врач и семья уве-

рены, что ребенок здоров, следует проинформировать родителей о суточных ритмах плача. Профилактические инструкции должны быть даны на случай нетипичного плача, который требует дальнейшей медицинской оценки. Родителей должен успокоить тот факт, что средняя длительность плача начинает снижаться в возрасте 6 недель, и к 12 неделям снижается вдвое. Колики часто проходят к 3 месяцам. Примерно у 15% младенцев с коликами плач продолжается после достижения этого возраста.

Полезно помочь семьям разработать стратегии успокаивания ребенка в этот нелегкий период. Эти стратегии включают «5П» доктора Харви Карпа (английский вариант — "5S"): **п**еленание, **п**оложение на боку, **п**ривычный шум (шиканье, пение, «белый шум»), **п**окачивание (или медленные ритмичные движения, например, езда в коляске) и **п**устышка. Совет оставить малыша одного в безопасном месте (например, в кроватке), когда успокаивающие стратегии не работают, может снизить перевозбуждение ребенка, помочь родителям избавиться от чувства вины и расширяет диапазон реакций на плач. Для родителей важно не стесняться просить помощи и поддержки у окружающих, когда они слишком измучены: это лучше, чем пытаться успокоить ребенка методами, которые могут быть для него вредными (например, класть ребенка на вибрирующую сушилку для белья). Родителям необходимо объяснять опасность тряски для ребенка.

Использование **лекарственных препаратов**, включая фенобарбитал, дифенгидрамин, алкоголь, симетикон, дицикломин и лактазу, не имеет доказанной эффективности и может привести к серьезным побочным эффектам, а следовательно, не рекомендуется. Некоторые ранние исследования продемонстрировали пользу пробиотиков, однако результаты были противоречивыми и требуют подтверждения. Растительные средства, такие как чаи с ромашкой, укропом, вербеной, лакрицей и мелиссой, не рекомендуются для младенцев из-за потенциальных побочных эффектов, таких как гипонатриемия и анемия.

Некоторые рекомендации по питанию могут помочь уменьшить симптомы колики. Родителей необходимо проинструктировать по поводу признаков голода младенца, правильного питания кормящей матери (отказ от кофеина и алкоголя), использования удобной соски для бутылочки и опасности перекармливания. В большинстве случаев более серьезные **изменения в питании** неэффективны для облегчения колики, однако могут рассматриваться в некоторых обстоятельствах, например если есть подозрения на аллергию/непереносимость белка коровьего молока или дефицит лактазы.

Прогноз

Самым серьезным последствием колики являются физические меры воздействия, которые измученные родители (или лица, осуществляющие уход) могут применить к плачущему ребенку. Важно убедить родителей, что нет данных о длительных неблагоприятных последствиях колик для здоровья ребенка после того, как этот период закончится. Кроме того, младенческие колики не влияют на психическое здоровье матери, так как обеспокоенность родителей обычно исчезает после исчезновения колик у малыша.

ГЛАВА 12

Истерики

Истерики часто случаются у детей и обычно вызывают беспокойство родителей, заставляя их обращаться к педиатру и консультанту по поведенческим расстройствам.

Истерики можно определить, как эпизоды крайнего проявления расстройства и гнева, которые проявляются целым рядом признаков: от воя, криков, топанья, ударов, битья головой о твердые поверхности и падений до более тяжелых проявлений, таких как задержка дыхания, рвота, и агрессия, включая укусы. Истерики чаще всего случаются у детей в моменты сильного огорчения, гнева или просто неспособности справиться с ситуацией. Такое поведение не соответствует ситуации, и ребенок часто выходит из-под контроля.

ЭТИОЛОГИЯ

Полагают, что истерики являются нормальным проявлением на определенной стадии развития. Истеричное поведение может определяться темпераментом ребенка.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истерики считаются частью типичного поведения ребенка от 1 до 4 лет. В США у 50–80% детей в возрасте 2–3 лет регулярно случаются истерики, а у 20% они случаются ежедневно. Пик истеричного поведения приходится на 3-й год жизни; однако примерно 20% детей 4-летнего возраста продолжают регулярно устраивать истерики, а 10% делают это по крайней мере один раз в день. Взрывной характер встречается примерно у 5% детей школьного возраста. В дошкольном возрасте мальчики и девочки подвержены истерикам примерно одинаково.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Важно понимать, что нет определенного набора признаков, отличающих типичную истерику от патологической. Однако некоторые признаки, которые должны насторожить родителей, приведены в таблице 12.1 в сравнении с характеристиками типичной истерики. Атипичные истерики (особенно сопровождающиеся насильственными, деструктивными, агрессивными и травмоопасными проявлениями) могут свидетельствовать о серьезных поведенческих или медицинских проблемах. Частота истерик обычно снижается с возрастом (рис. 12.1), в то время как их длительность возрастает (рис. 12.2). Однако в рамках нормального диапазона могут быть вариации, и у 5–7% детей в возрасте от 1 до 3 лет истерики могут продолжаться более 15 минут с частотой три или более раз в неделю.

Оценка ребенка с истерическими припадками начинается с исключения других объяснений его поведения. Необходим тщательный сбор анамнеза, включая перинатальный, семейный, социальный анамнез и историю развития ребенка, а также обзор систем для оценки его состояния и оказа-

ТАБЛИЦА 12.1 Нормальные и патологические истерики

	НОРМАЛЬНАЯ ИСТЕРИКА	ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ИСТЕРИКА
Возраст	12 месяцев — 4 года	После 4 лет
Поведение во время приступа	Плачет, размахивает руками и ногами, падает на пол, толкается, тянет, кусается	Может нанести травму себе или окружающим во время истерики
Длительность	До 15 минут	Более 15 минут
Частота	Менее 5 раз в день	Более 5 раз в день
Настроение	Возвращается к норме после приступа	Сохраняется плохое настроение между приступами

Источник: *Daniels E., Mandleco B., Luthy KE. Assessment, management and prevention of childhood temper tantrums. J Amer Acad Nurse Pract. 2012; 24 (10): 569–573 (Table 1).*

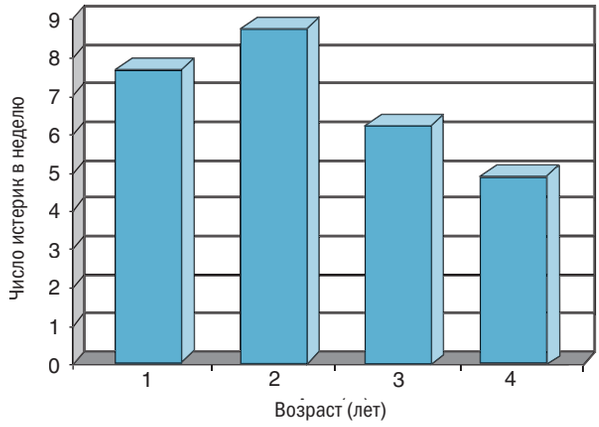


РИС. 12.1 Средняя частота истерик в неделю. У детей в возрасте от 1 до 4 лет обычно наблюдается 4–9 истерик в неделю

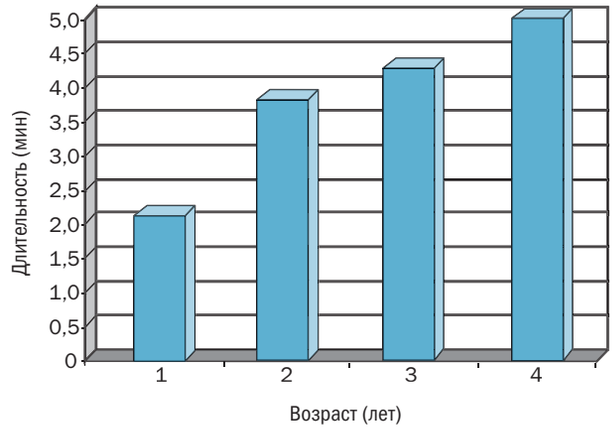


РИС. 12.2 Средняя длительность истерик. Типичная длительность истерики возрастает с возрастом ребенка

ния помощи в лечении истерик. Особенно важен социальный анамнез, включающий описание прошлых и настоящих стрессовых факторов, которые могут усугубить или продлить то, что начинается как нормальная фаза развития. В целом психическая гигиена родителей является необходимым условием контроля истерик. Признаки атипичных истерик или их сосуществование с другими поведенческими отклонениями или проблемами, такими как нарушения сна, трудности в обучении, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, расстройства настроения, могут быть симптомами более серьезных психических заболеваний.

Заполнение родителями анкет с описанием истерик ценно как для оценки, так и для лечения истерического поведения. Важно помочь родителям определить, что предшествует истерике, чтобы найти способ предотвратить ее. Например, подход к ребенку, который устраивает истерики, если не пропускает обычный дневной сон, должен отличаться от подхода к ребенку, у которого истерики случаются в ответ на малейшие трудности или разочарования. Наблюдение за ребенком в течение дня может помочь выявить проблемы, связанные с голодом, усталостью, неадекватной физической активностью или перевозбуждением.

Физикальный осмотр должен быть направлен на выявление заболеваний, симптомы которых могут напоминать истерические вспышки или снижать способность ребенка к самоконтролю. Полный осмотр включает проверку зрения и слуха, а также оценку развития. Задержка языкового и речевого развития может расстраивать ребенка и усугублять истерики. Общее наблюдение за ребенком важно, так как дает более ясную картину его поведения: способность следовать инструкциям; играть с игрушками, соответствующими возрасту; взаимодействовать с родителями и врачом. Изучение внимания ребенка может быть особенно важным для диагностики расстройств аутистического спектра. Дисморфизм лица может помочь диагностировать генетические синдромы, а осмотр кожи — выявить нейрокожные симптомы, а также признаки жестокого обращения с ребенком (см. главу 22). Неврологический осмотр включает общую оценку состояния ребенка, когнитивную оценку и выявление неврологических дефицитов, которые могут быть признаком опухоли мозга или других серьезных заболеваний.

Лабораторные тесты включают скрининг железодефицитной анемии, нарушений сна (беспокойный сон), а также скрининг на отравление свинцом. Другие лабораторные и визуализационные исследования проводятся в ситуациях, когда есть подозрения на определенные заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Большинство детей, которые устраивают истерики, не имеют медицинских проблем. Дифференциальный диагноз атипичных истерик включает потерю слуха и задержку речевого развития, которые могут способствовать усилению истерик. Дети с травмами головы и заболеваниями мозга склонны к более длительным истерикам. Это могут быть недоношенные дети, дети с расстройствами аутистического спектра, травматическими поражениями мозга, когнитивными нарушениями и синдромами Прадера — Вилли и Смит — Магенис. У детей с редкими заболеваниями, такими как врожденная гиперплазия надпочечников и преждевременное половое созревание, также могут наблюдаться тяжелые и упорные истерики. Дети с задержкой интеллектуального развития могут демонстрировать истерическое поведение в тот период, когда их развитие соответствует 3–4-летнему возрасту.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ЛЕЧЕНИЕ

Медицинская помощь начинается с информирования родителей о природе типичных истерических вспышек и заверения в том, что истерики являются нормальным проявлением определенной фазы развития. Важно подчеркнуть, что в истериках нет ничего страшного. Профилактические консультации лучше начать с возраста 12 месяцев, если ребенок здоров, чтобы помочь родителям выработать стратегии для регулирования эмоционального развития ребенка, а также подчеркнуть важность соблюдения режима дня, времени кормления, чередования сна и физической активности.

Врач должен помочь родителям осознать их роль в регулировании поведения ребенка, необходимость последовательного поощрения позитивного и блокирования негативного поведения, а также правильной организации среды, в которой растет ребенок. Анализ ежедневного поведения поможет понять, являются ли истерики результатом каких-либо неудовлетворенных потребностей малыша. Родители должны быть проинструктированы о том, как создать дома благоприятные условия, а также о том, что не следует предъявлять к ребенку требований, не соответствующих его возрасту, и необходимо реагировать на такие причины капризов как голод, усталость, одиночество или перевозбуждение. Если ребенок хорошо ведет себя в течение дня в яслях или детском саду, а вечером дома устраивает истерики, возможно, это проявления усталости или потребности в родительском внимании. Установление источников стресса является ключевым, поскольку многие из них можно устранить.

В некоторых случаях родители невольно усугубляют истеричное поведение, удовлетворяя требования ребенка. Непоследовательность родителей в отношении приемлемого поведения может привести к неадекватным ожиданиями и ограничениям. Необходимо точно определить, какое поведение ребенка допустимо, а какое выходит за установленные рамки, чтобы помочь родителям избежать соблазна пойти у ребенка на поводу, когда он устраивает истерики, особенно в общественном месте. Для родителей важно подавать пример правильного поведения и самим избегать истерических вспышек (например, резкого крика), а также телесных наказаний, которые, в свою очередь, могут поощрять физическую агрессию ребенка. Другие полезные стратегии включают предоставление ребенку выбора из приемлемых альтернатив, обучение его различным способам выражения своих желаний или недовольства (словесно, жестами и т. д.) и предупреждение ребенка заранее о неприятных для него событиях (например, о необходимости покинуть место, в котором ему нравится).

Отвлечение является эффективным способом предупреждения надвигающейся истерики. Иногда может помочь физическое изъятие ребенка из среды, провоцирующей его на истерику. Дальнейшие поведенческие вмешательства рекомендуются только после выполнения всех вышеупомянутых стратегий. Они включают модификацию поведения с помощью позитивного и негативного подкрепления или погашения. В первую неделю после начала поведенческих вмешательств истерики могут даже усилиться. Применяя такие методы, как погашение или предотвращение истерик, родители не должны забывать о подкреплении положительного поведения.

ГЛАВА 13

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (attention-deficit/hyperactivity disorder — ADHD) представляет собой нейроповеденческое расстройство, характеризующееся такими симптомами, как невнимательность, гиперактивность, импульсивность, или сочетанием этих симптомов. Обычно синдром диагностируется в детстве, но часто имеет долговременные последствия, включая сниженную вероятность окончания школы или получения послешкольного образования, а также отсутствие нормальных отношений с ровесниками.

ЭТИОЛОГИЯ

СДВГ является многофакторным расстройством, в патогенез которого вовлечены генетические, нервные и внешние причины. Во многих исследованиях изучалась связь генетических факторов с СДВГ, однако однозначной четкой ассоциации между ними установлено не было. Близнецовые и семейные исследования показали высокую вероятность наследования (0,8) и повышенный риск развития СДВГ у родственников первой линии, особенно в тех случаях, когда синдром сохраняется в подростковом и взрослом возрасте. Предположительно, за синдром отвечают гены дофаминергической и норадренергической систем мозга. Нейровизуализационные исследования (функциональная магнитно-резонансная томография и позитронная эмиссионная томография) показали структурные и функциональные отличия, особенно в лобных долях, нижней теменной коре, базальных ганглиях, мозолистом теле и черве мозжечка. Эти исследования продемонстрировали задержку кортикального созревания и заставляют предположить, что патофизиологические особенности синдрома включают крупные нейрональные сети, в том числе связи между лобной и теменной корой. Внешние причины включают пренатальное воздействие целого ряда веществ: алкоголь, никотин, некоторые лекарственные препараты и наркотики. Влияние свинца, органофосфатных пестицидов или полихлорированных бифенилов также является фактором риска. Кроме того, риск СДВГ повышается при поражениях нервной системы (травмы, инфекции).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность СДВГ в США варьирует в зависимости от используемых критериев и изучаемого населения; сегодня примерно 11% американских детей имеют диагноз СДВГ. Соотношение мальчиков и девочек 2–6 : 1, причем у мальчиков преобладают гиперактивно-импульсивный и смешанный типы. У девочек чаще наблюдается невнимательность, поэтому у них синдром часто не распознается или диагностируется с запозданием. Симптомы СДВГ, особенно импульсивность и невнимательность, могут сохраняться после детского возраста; примерно 80% пациентов имеют симптомы в подростковом возрасте, и 40% — во взрослом.

Клинические проявления

Многие из симптомов СДВГ похожи на проявления нормального развития, поэтому важно понять, выходят ли эти симптомы за рамки того, что можно считать нормой для данной стадии развития. Проявления невнимательности (ребенок не фиксирует внимание на деталях, не слушает, когда к нему обращаются), гиперактивности (ребенок непоседлив, неугомонен, вскакивает с места, когда должен сидеть), импульсивности (выкрикивает ответ, не дослушав вопроса) могут указывать на диагноз СДВГ (таблица 13.1).

Диагноз и оценка

Клинический диагноз СДВГ ставится на основе **анамнеза**. Сведения, сообщенные родителями, учителями, другими взрослыми, а также самоотчеты подростков являются ключевыми для постановки диагноза. Сбор анамнеза должен осуществляться с помощью открытых вопросов (насколько это возможно), чтобы изучить особенности поведения ребенка и их влияние на его учебу в школе, отношения с членами семьи и ровесниками, безопасность, самооценку и повседневную жизнь. Однако в итоге установление диагноза требует количественного измерения симптомов с помощью утвержденных рейтинговых шкал.

Клинические рекомендации требуют использования *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders, 5-е издание)* со специфическими критериями для диагностики СДВГ (http://www/cdc/gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html). Симптомы должны проявиться до возраста 12 лет и повлечь за собой значительные проблемы в учебе, работе и социальной жизни, при этом должны быть исключены другие психические заболевания. Изменения, внесенные в 5-е издание, включают *возраст*, до которого должны появиться симптомы (чтобы исключить более старших детей [в основном девочек], которые проявляют невнимательность, но у которых серьезные функциональные нарушения не фиксировались в раннем детстве); проявление симптомов *более чем в одной обстановке* и *снижение числа симптомов до пяти* для подростков 17 лет и старше.

Физикальный осмотр необходим для установления медицинских (неврологических, генетических) проблем или нарушений развития (когнитивные нарушения, языковой дефицит, неспособность к обучению, расстройства аутистического спектра), которые могут лежать в основе, сопутствовать или служить альтернативным объяснением поведения ребенка. Наблюдение за ребенком, родителями и их взаимодействием является частью оценки. Стоит отметить, что некоторые дети с СДВГ способны сохранять внимание без гиперактивности в обстановке, где мало отвлекающих или возбуждающих факторов (например, в кабинете врача).

Лабораторные и визуализационные исследования проводятся с целью исключения других заболеваний. Следует рассмотреть анализ функции щитовидной железы, уровень свинца в крови, генетическое тестирование, скрининг анемии и визуализационные исследования мозга, если история болезни, данные об окружающей среде или физикальный осмотр дают для этого основания.

ТАБЛИЦА 13.1 Ключевые диагностические симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности

СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ
Не замечает деталей и делает небрежные ошибки
С трудом удерживает внимание во время выполнения заданий или игры
Не слушает, когда с ним разговаривают
Не следует инструкциям и оставляет незаконченными школьные задания, работу по дому, поручения по работе
Испытывает проблемы в организации какой-либо деятельности
Старается избегать, не любит или с неохотой выполняет задания, требующие продолжительных умственных усилий
Теряет вещи, необходимые для выполнения заданий
Легко отвлекается
Проявляет забывчивость в повседневной жизни
СИМПТОМЫ ГИПЕРАКТИВНОСТИ/ИМПУЛЬСИВНОСТИ
Непоседлив, сидя на стуле, постоянно сучит руками и ногами, вертится
Встает со стула без разрешения, когда надо сидеть
Бегает или залезает куда-либо в неположенном месте (может проявляться как нетерпеливость у подростков и взрослых)
Не способен играть или заниматься чем-либо тихо
Действует так, как будто у него «включен мотор»
Слишком много говорит
Выкрикивает ответ до того, как дослушает вопрос до конца
С трудом дожидается своей очереди
Перебивает других, вмешивается в разговор

Источник: *Thapar A., Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2016; 387 (10024): 1240–1250.*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз может быть затруднен из-за того, что сопутствующие СДВГ заболевания накладываются друг на друга, затушевывая клиническую картину. Диагностический процесс должен включать оценку следующих вероятных причин гиперактивности и рассеянности: нарушения сна, судорожные состояния, употребление наркотиков, гипертиреоз, отравление свинцом, сенсорные нарушения и проблемы со зрением и слухом. Невнимательность и гиперактивность могут быть проявлениями генетических нарушений, таких как хрупкая Х-хромосома, синдром делеции 22q11.2 и нейрофиброматоз I типа. Психологический стресс (запугивание, жестокое обращение) и неблагоприятная среда могут также способствовать развитию у ребенка гиперактивности, импульсивности и невнимательности, которые можно принять за симптомы СДВГ. Дети, у которых симптомы СДВГ проявляются только в одной определенной обстановке, могут иметь проблемы из-за когнитивных нарушений, эмоциональной незрелости или ощущения дискомфорта в данном окружении. Вообще, полезно оценить ситуацию в целом, включая сон ребенка, гигиену питания, режим дня, прежде чем начинать диагностику СДВГ.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания присутствуют у 60% детей с СДВГ и включают тревожность, проблемы с обучением, языковые нарушения, тики, расстройства настроения, проблемы с координацией, оппозиционное поведение и другие поведенческие расстройства. Известно, что синдром Туретта и синдром хрупкой Х-хромосомы связаны с СДВГ. Важно разграничивать симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями, и симптомы, вызванные СДВГ.

Лечение

Лечение начинается с признания СДВГ хроническим заболеванием и информирования пациента и его родителей о диагнозе, терапевтических возможностях и прогнозе. При надлежащем лечении, включающем коррекцию поведения и помощь в учебе в сочетании с медикаментозным вмешательством, у 80% пациентов наблюдается положительный ответ. Профилактические советы важны и включают стратегии, направленные на смягчение последствий заболевания и его влияния на учебу, социальные отношения, семейную жизнь и самооценку.

Поведенческая терапия является основной для детей всех возрастов с СДВГ и должна быть ядром лечения. **Коррекция поведения** включает установление четких правил и последовательность реакции взрослых на поведение ребенка; постановку адекватных целей. Совместная работа родителей, врача и учителей для удовлетворения потребностей ребенка также оказывает благоприятное влияние. Регулярное заполнение карточек-отчетов и другие формы документирования поведения могут помочь ребенку в организации его деятельности в определенной обстановке, например в школе.

Педиатр должен настаивать на создании **оптимальных условий обучения** в школе. Детям может подойти индивидуальный учебный план с участием школьного психолога. Развитие социальных навыков и другие психологические вмешательства могут помочь ребенку изменить поведение или самооценку, особенно при наличии сопутствующих нарушений развития или психических проблем, также требующих лечения.

Стимулирующие препараты (метилфенидат или амфетамины) являются препаратами первой линии для фармакотерапии СДВГ благодаря многочисленным свидетельствам их эффективности и безопасности. Кратковременные исследования показали существенную клиническую пользу стимулирующих препаратов для снижения невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Эти препараты доступны в формах краткосрочного, промежуточного и длительного действия. Врачи часто предпочитают препараты пролонгированного действия, однако данных о том, что такие препараты имеют преимущество перед препаратами краткосрочного действия, нет. Препараты выпускаются в виде жидкостей, жевательной резинки, таблеток, капсул, кожных пластырей, что позволяет врачу выбрать форму, наиболее подходящую для ребенка. Хотя в краткосрочных исследованиях и была показана польза стимулирующих препаратов для детей дошкольного возраста, стандартом лечения для этой возрастной группы остается поведенческая терапия.

Препараты, не являющиеся стимуляторами, включая атомоксетин (ингибитор обратного захвата норадреналина), гуанфацин или клонидин (α-агонисты), могут использоваться при отсутствии ответа на стимуляторы, по предпочтению семьи, из-за беспокойства по поводу привыкания или утечки лекарств, а также при наличии противопоказаний для использования стимуляторов.

По мере накопления знаний об эффективности и побочных эффектах препараты совершенствуются, и авторитетные источники, такие как Центры по контролю и профилактике заболеваний и Американская академия педиатрии (ААП), могут предоставить самую современную информацию по доступным препаратам, дозировке и противопоказаниям, а также другие сведения, необходимые для оптимизации лечения.

Побочные эффекты отмечаются примерно у одной трети пациентов и бывают достаточно серьезными: замена препарата или прекращение лечения требуются 15% детей. Наиболее частые побочные эффекты включают подавление аппетита и нарушения сна при использовании стимуляторов, желудочно-кишечные симптомы при лечении атомоксетином и седацию при α-агонистах. Побочные эффекты можно оценить, пока ребенок проходит лечение, при этом необходим тщательный контроль его роста и веса во время каждого визита к врачу. Врач должен корректировать дозу препарата и время приема, чтобы минимизировать побочные действия и добиться оптимального терапевтического эффекта. При лечении стимуляторами следует контролировать состояние сердечно-сосудистой системы пациента, особенно если есть подозрения на наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

ОСЛОЖНЕНИЯ

СДВГ может быть связан с неудачами в школе, трудностями в установлении межличностных отношений и низкой самооценкой. Эти осложнения могут иметь долговременные последствия в виде низкого уровня образования и проблем с устройством на работу. Подростки с СДВГ, особенно при отсутствии лечения, имеют склонность к высокорискованному поведению. Несмотря на беспокойство родителей по поводу использования наркотиков и формирования зависимости от стимулирующих препаратов, правильное лечение фактически снижает риск наркомании у детей и подростков с СДВГ.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Воспитательные меры, в том числе обеспечение спокойного окружения и возможностей для соответствующих возрасту занятий, требующих повышенного внимания, могут быть полезными для модификации поведения ребенка. Следует ограничить время, проводимое перед телевизором и за компьютерными играми, поскольку эти виды деятельности могут усугубить проблемы с концентрацией внимания.

Чем раньше начинают применяться методы коррекции, тем больше вероятность, что проблемное поведение удастся взять под контроль, прежде чем оно приведет к серьезным нарушениям, тем лучше результаты ребенка в школе и выше его самооценка. Информирование медицинских работников и учителей о симптомах СДВГ и адекватные своевременные поведенческие и медикаментозные вмешательства могут помочь справиться с СДВГ. Совместная работа врачей, учителей, психологов и семей способствует раннему выявлению, лечению и предоставлению необходимых услуг детям с СДВГ.

ГЛАВА 14

Контроль выделительной функции

ФОРМИРОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПРИВЫЧЕК

Приучение ребенка к контролю за мочеиспусканием и дефекацией требует его физической и психологической зрелости и зависит от культурных норм, социоэкономического статуса и практики, распространенной в США и по всему миру. В первой половине XX века овладение туалетными навыками к 18 месяцам считалось в США нормой. Введение Бразелтоном «*подхода, ориентированного на ребенка*» и изобретение памперсов способствовало более позднему формированию туалетных навыков. Социальные изменения, такие как работа матерей вне дома, воспитание ребенка в яслях, также повлияли на более позднее начало приучения ребенка к горшку. Приучение к туалету сейчас обычно начинается после двух лет и достигается к 3 годам среди белых американских семей среднего класса. Более раннее приучение к туалету (от 12 до 18 месяцев) продолжает практиковаться в семьях с низким уровнем дохода.

Предпосылки для отправления ребенком естественных надобностей в туалете включают его способность распознавать позывы к мочеиспусканию и дефекации, возможность добраться до туалета (горшка), понимание последовательности требуемых действий, способность терпеть и гордость за собственный успех. Весь процесс приучения к туалету может занять около 6 месяцев, и его нельзя затягивать. Успешное взаимодействие между родителями и ребенком в этом процессе может стать началом следующего этапа в обучении ребенка другим необходимым навыкам (хорошим манерам, вежливости, соблюдению правил и установлению ограничений).

ЭНУРЕЗ

Энурез — это недержание мочи у ребенка, достаточно зрелого, чтобы контролировать мочеиспускание. Энурез классифицируется как дневной и ночной. В США считается, что ребенок должен оставаться сухим в течение дня и ночи в возрасте 4 и 6 лет соответственно. Энурез также подразделяется на **первичный** (ребенок никогда не достигал полной сухости) и **вторичный** (недержание, которое проявляется после периода сухости не менее 6 месяцев).

Этиология

Энурез может быть вызван множеством причин, включая задержку в развитии, органические заболевания или психологический дистресс. Первичный энурез часто связан с семейной историей запоздалого достижения контроля над мочеиспусканием. Высказывались предположения о его генетической этиологии, и были идентифицированы семейные группы с аутосомными доминантными фенотипическими паттернами ночного энуреза. Хотя большинство детей с энурезом не страдает психическими заболеваниями, стрессовые жизненные ситуации могут привести к потере контроля над мочевым пузырем. Физиология сна может играть роль в этиологии ночного энуреза, при котором часто отмечается высокий порог пробуждения. У части детей с энурезом ночная полиурия связана с отсутствием ночного пика секреции вазопрессина. Еще одной возможной причиной является нарушение функции детрузора с тенденцией к непроизвольному сокращению даже тогда, когда мочевой пузырь содержит небольшое количество мочи. Уменьшение емкости мочевого пузыря также может быть связано с энурезом и часто наблюдается у детей с хроническими запорами, у которых значительно расширен дистальный отдел толстой кишки, который начинает давить на мочевой пузырь.

Эпидемиология

Энурез является наиболее распространенной урологической проблемой у детей. По имеющимся данным, ночным энурезом страдают 15% детей в возрасте 5 лет, 7% детей в 8-летнем возрасте, и 1% — в возрасте 15 лет. Показатель спонтанной ремиссии составляет 15% в год. Соотношение ночного энуреза у мальчиков и девочек 1,4:1. Дневной энурез встречается реже и преобладает у девочек (1,5:1 в возрасте 7 лет). Из детей, страдающих энурезом, 22% имеют непроизвольные мочеиспускания только днем; 17% — и днем, и ночью; и 61% — только ночью.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Энурез

Анамнез должен содержать описание паттерна мочеиспускания, в том числе частоту, время (дневное, ночное недержание), сопутствующие состояния или стрессовые события (страшные сны; употребление напитков, содержащих кофеин; утомительный день и т. д.), а также сведения о том, является ли энурез первичным или вторичным. В обзор систем необходимо включить историю развития и подробную информацию о состоянии нервной, мочевой и пищеварительной систем (включая паттерн дефекации). Важны также сведения о характере сна, в том числе о таких проявлениях, как храп, парасомния, а также о времени ночного мочеиспускания. Семейный анамнез часто показывает, что один или оба родителя в детстве страдали энурезом. Хотя энурез редко ассоциируется с жестоким обращением, психосоциальный анамнез должен включать сведения об эпизодах физического или сексуального насилия над ребенком. Многие семьи пытались использовать различные методы борьбы с энурезом прежде чем обратиться к врачу. Описание этих методов помогает понять состояние ребенка и его место в семье.

Физикальный осмотр начинается с общего наблюдения за ребенком и матерью для получения информации о его развитии и характере взаимоотношений с родителями. Особое внимание следует уделить обследованию брюшной полости, гениталий и неврологическому осмотру. Если есть жалобы на запоры, рекомендуется ректальное исследование. Следует также обратить внимание на характер мочеиспускания, если у ребенка есть проблемы, например слабая или прерывистая струя. Необходимо также провести обследование пояснично-крестцового отдела позвоночника для

выявления спинальной дизрафии или синдрома «фиксированного» спинного мозга.

Для большинства детей с энурезом единственный рекомендованный лабораторный тест — это анализ мочи для выявления хронических инфекций мочевого тракта, заболеваний почек и сахарного диабета. Дальнейшие исследования, такие как посев мочи, проводятся по результатам анализа мочи. Детям с осложненным энурезом, например с инфекциями мочевого тракта, тяжелыми нарушениями мочеиспускания или неврологическими проблемами, необходимо выполнить ультразвуковое исследование почек и цистоуретрографию. При выявлении везикоуретерального рефлюкса, гидронефроза или задних клапанов уретры ребенок направляется к урологу для дальнейшего обследования и лечения.

Дифференциальный диагноз

Единой установленной причины энуреза не существует, и в большинстве случаев к подростковому возрасту он проходит без лечения. Дети с первичным ночным энурезом с большей вероятностью имеют семейную предрасположенность, и у них реже всего выявляется определенная причина. Дети с вторичным дневным и ночным энурезом чаще имеют органические причины, объясняющие их симптомы, такие как инфекции мочевых путей, сахарный и несахарный диабет. Дети с первичным дневным и ночным энурезом могут иметь психомоторные нарушения или проблемы с функцией мочевого пузыря. Факторами, предрасполагающими к вторичному ночному энурезу, могут быть психосоциальный стресс или нарушения сна.

Лечение

Лечение начинается с органической причины энуреза. Устранение хронического запора часто приводит к излечению. Для ребенка с энурезом без установленной причины следует рассмотреть различные виды терапии с учетом всех факторов: стоимости, времени на лечение, возможного нарушения ритма жизни, показателей эффективности терапии и вероятности самопроизвольного излечения. Наиболее часто используются **режимная терапия** и **фармакотерапия**. Врачу следует совместно с семьей разработать план, помогающий ребенку справляться с проблемой, пока она не разрешится. Многим детям приходится жить с энурезом месяцы и годы, а у некоторых симптомы сохраняются и во взрослой жизни. Следует приучить ребенка к смене мокрой одежды и постельного белья, не ругая его и не унижая. Ребенок должен по возможности убирать за собой сам; его обязанности должны определяться возрастом, уровнем развития и семейными традициями.

Наиболее распространенный метод **режимной терапии** для лечения ночного энуреза — использование мочевых алармов (будильников). Первоначальная эффективность этого метода составляет 30–60%, при этом наблюдается высокий уровень рецидивов. Будильник носится на запястье или прикрепляется к пижаме и имеет датчик, соединенный с нижним бельем на уровне уретры. Он начинает звенеть, как только на белье появятся первые капли мочи. Ребенку объясняют, что по сигналу будильника нужно встать и закончить мочеиспускание в туалете.

Фармакотерапия ночного энуреза включает десмопрессин ацетат и, редко, трициклические антидепрессанты. **Десмопрессин** снижает выработку мочи и обладает доказанной безопасностью при лечении энуреза. Пероральный прием начинается с дозы 0,2 мг (однократный прием перед сном), в последующие ночи доза повышается до 0,4 мг; при необходимости — до 0,6 мг. Это лечение считается симптоматическим, а не куративным и имеет показатель рецидива 90% после прекращения лечения. **Имипрамин**, сейчас редко используемый для лечения энуреза, снижает частоту ночного недержания; первоначальный результат составляет 50%. Имипрамин эффективен только во время лечения, при прекращении приема рецидив составляет 90%. Наиболее важным противопоказанием является риск передозировки, которая может привести к фатальной сердечной аритмии.

Осложнения

Психологические последствия энуреза могут быть тяжелыми. Семья в состоянии минимизировать влияние проблемы на самооценку ребенка, избегая наказаний и воспитывая у ребенка привычку самостоятельно обеспечивать собственный комфорт, гигиену и надлежащий внешний вид.

Профилактика

Совет родителям заключается в том, чтобы спокойно отнестись к проблеме, поскольку недержание мочи в раннем детстве является достаточно распространенным явлением.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР И НЕДЕРЖАНИЕ КАЛА

Запор представляет собой снижение частоты опорожнения кишечника, обычно связанное с твердой консистенцией стула. При запорах дефекация часто сопровождается болью. Хотя запоры могут быть вызваны желудочно-кишечными, эндокринологическими и неврологическими нарушениями, *функциональный запор* означает отсутствие очевидных органических причин. **Энкопрез** — это регулярное произвольное или непроизвольное опорожнение кишечника в местах, не предназначенных для этого, после 4-летнего возраста. Энкопрез без запора наблюдается редко и может быть проявлением вызывающего оппозиционного расстройства или другого психиатрического заболевания. *Недержание кала* — это непроизвольная дефекация, часто сопровождаемая каловыми пробками. Нормальная частота дефекации у ребенка снижается с рождения до 4 летнего возраста, начинаясь с более 4 актов дефекации в день и постепенно доходя до одного.

Этиология

Причины функциональных запоров и недержания включают низкое содержание пищевых волокон в рационе, медленное прохождение пищи по желудочно-кишечному тракту из-за неврологических или генетических нарушений, хроническое сдерживание позывов из-за прошлого опыта болезненной дефекации. Около 95% детей, направляемых к специалисту по поводу энкопреза, не имеют других нарушений.

Эпидемиология

В США от 16 до 37% детей в возрасте от 5 до 12 лет страдают запорами. Запоры с недержанием кала встречаются у 1–2% детей дошкольного возраста и 4% школьников. Частота запоров и недержания примерно одинакова у мальчиков и девочек дошкольного возраста, но в школьном возрасте чаще наблюдается у мальчиков.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Запор
Раздражительный ребенок

Обычной жалобой при запоре с пачканьем белья является жалоба на неконтролируемую дефекацию. Родители могут сообщить, что у ребенка диарея, поскольку он пачкает белье. Дефекация может быть частой или постоянной. Дети младше 3 лет часто страдают от болезненной дефекации, каловых пробок и пытаются удерживать стул. Анамнез таких детей должен включать полный обзор систем для установления любых желудочно-кишечных, эндокринных и неврологических нарушений, а также подробную историю развития и психосоциальный анамнез.

Каловые пробки можно определить при пальпации живота примерно у 50% пациентов. Наличие плотных каловых масс в прямой кишке свидетельствует о каловых пробках. Ректальный осмотр позволяет оценить тонус сфинктера и размер свода прямой кишки. Оценка расположения анального отверстия и наличия анальных трещин может помочь определить этиологию и тяжесть проблемы. Неврологический осмотр, включающий оценку рефлексов нижних конечностей, анального и кремастерного рефлексов, может выявить аномалии спинного мозга.

Рентгеновское исследование брюшной полости не требуется. Можно проинформировать семью пациента о степени растяжения толстой кишки и наличии каловых пробок. Дальнейшие исследования, такие как бариевая клизма и ректальная биопсия, показаны только при наличии органических причин запора, которые можно предположить, исходя из истории болезни и результатов физикального осмотра (см. главу 129). Хотя некоторые эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз, могут вызвать запоры, лабораторные исследования необходимы только в случае подозрений на такие нарушения на основании истории болезни или данных осмотра.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз функционального запора и недержания включает органические причины (нейрогенные, анатомические, эндокринологические, желудочно-кишечные и фармакологические). У ребенка с хроническим запором и недержанием, у которого плотный сфинктер и нет скопления кала в прямой кишке, а ранее отмечалась запоздалая эвакуация мекония, можно заподозрить болезнь Хиршпрунга (см. главу 129). Хронический запор может быть симптомом поражения спинного мозга, например опухоли или синдрома «фиксированного» спинного мозга: измененные рефлексы нижних конечностей, отсутствие анального рефлекса, наличие крестцового дермального синуса или волосяного пучка могут дать ключ к постановке диагноза. Хронический запор может быть связан с гипотиреозом; при этом он сопровождается нарушением роста и брадикардией. К хроническому запору может привести анальный стеноз. Причиной хронического запора может быть использование опиоидов, фенотиазина, антидепрессантов и антихолинергических препаратов. Нарушения развития, умственная отсталость и аутизм также ассоциируются с хроническими запорами.

Лечение

Лечение начинается с объяснения ребенку и его родителям причин хронического запора с недержанием и разрушения мифов. При этом следует подчеркнуть хронический характер проблемы и хороший прогноз при оптимальном лечении. Объяснение физиологической основы запора с недержанием снимает чувство вины, настраивает на сотрудни-

ТАБЛИЦА 14.1 Что нужно знать о хроническом запоре и недержании

Запором страдают 16–37% детей
От 1 до 4% детей имеют функциональный запор с недержанием кала
Функциональный запор с недержанием или без начинается в раннем возрасте вследствие сочетания факторов:
— некомфортный/болезненный стул
— удержание стула из-за боязни боли и дискомфорта
— рацион, содержащий продукты, вызывающие запор; нехватка в рационе пищевых волокон; недостаточное потребление жидкости*
— использование препаратов, вызывающих запор
— определенные черты развития — повышенная самостоятельность; возможно, нежелание посещать туалет
— возможная генетическая предрасположенность — медленная эвакуация содержимого кишечника
При образовании каловой пробки физиологические изменения в прямой кишке снижают возможность контролировать дефекацию
Растянутый ректальный свод приводит к снижению ощущения стандартного фекального объема, вызывающего позыв на дефекацию
Восстановление функций и силы ректальной мускулатуры требует нескольких месяцев. До этого растянутая прямая кишка не способна эффективно эвакуировать стул
При позыве на дефекацию могут происходить парадоксальные сокращения анального сфинктера, что приводит к неполной эвакуации стула во время дефекации
Многие дети не распознают запах стула при недержании, так как привыкают к нему
У детей с хроническим запором часто бывает низкая самооценка и проблемы с поведением. Обычно это проходит при правильном объяснении сути проблемы и надлежащем лечении
Эффективное лечение функционального запора требует неуклонного соблюдения режима терапии в течение 6–24 месяцев
Степень приверженности лечению является предиктором его эффективности

* Переход на твердую еду после грудного вскармливания является периодом высокого риска развития запора, так как в этот период сокращается потребление жидкости, продолжается высокое потребление молочных продуктов, появляется разборчивость в еде.

ТАБЛИЦА 14.2	Освобождение от каловых пробок
МЕТОД	**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ/КОММЕНТАРИЙ**
МЛАДЕНЦЫ	
Свечи с глицерином	Нет побочных эффектов
Клизма — 6 мл/кг до 135 мл	Если клизма ставится впервые, это должно происходить в кабинете врача
ДЕТИ	
Быстрое опорожнение	
Клизма — 6 мл/кг до 135 мл каждые 12–24 часа × 1–3	Инвазивный метод, риск механической травмы При крупных пробках за масляной клизмой через 1–3 часа ставится клизма с нормальным солевым или фосфатным раствором Небольшая пробка: клизма с нормальным солевым или фосфатным раствором
Минеральное масло	Может не подействовать
Нормальный солевой раствор	Боли в животе; может быть менее эффективен, чем фосфатный раствор
Гипертонический раствор фосфата натрия	Боли в животе; риск гиперфосфатемии, гипокалиемии, гипокальциемии, особенно при болезни Хиршпрунга, или почечной недостаточности, или при задержке раствора в организме. Не рекомендуется некоторыми экспертами для детей младше 4 лет, другими — младше 2 лет
Молоко с мелассой (соотношение 1:1)	Для упорных пробок
Сочетание клизмы, свечей и пероральных слабительных препаратов	
День 1: клизма каждые 12–24 часа	См. выше
День 2: свеча с бисакодилом (10 мг) каждые 12–24 часа	Боли в животе; диарея; гипокалиемия
День 3: таблетка с бисакодилом (5 мг) каждые 12–24 часа	Боли в животе; диарея; гипокалиемия
При необходимости повторить 3-дневный цикл 1–2 раза	
Оральная/назогастральная трубка: раствор полиэтиленгликоля (GoLYTELY или NuLYTELY) — 25 мл/кг/час до 1000 мл/час × 4 часа/день	Тошнота, спазмы в животе, рвота, вздутие, аспирация. Большой объем. Обычно назогастральная интубация проводится в стационаре
Медленное опорожнение	
Высокая доза минерального масла перорально 15–30 мл на каждый год возраста в день до 230 г × 3–4 дня	При аспирации — липоидная пневмония. Давать охлажденным
Препарат сенны: 15 мл каждые 12 часов × 3	Боли в животе. Может не действовать до 2–3 доз
Цитрат магния: 30 г на каждый год возраста, максимум 280 г/день, 2–3 дня	Гипермагниемия
Поддерживающие препараты также могут использоваться для очищения	

Для более высоких доз данные ограничены.

чество в лечении и может улучшить соблюдение пациентом долговременного терапевтического режима (таблица 14.1). От 50 до 70% детей с функциональным запором полностью выздоравливают и в дальнейшем не нуждаются в лекарствах. Чем раньше диагностирована проблема и начато лечение, тем выше вероятность успеха. Лечение включает сочетание поведенческой терапии и использования слабительных средств. Для достижения успеха требуется от 6 до 24 месяцев. Следующим шагом является адекватное освобождение кишечника и устранение пробок. Методы освобождения включают только клизмы или клизмы в сочетании с суппозиториями и пероральными слабительными средствами. Пероральный прием больших доз минерального масла представляет собой медленный метод опорожнения. Выбор метода зависит от возраста ребенка, предпочтений семьи и опыта врача в использовании того или иного подхода. Методы лечения и их побочные эффекты приведены в таблице 14.2. Ребенок и его семья должны участвовать в выборе способа освобождения кишечника. Поскольку клизмы могут быть болезненными, а пероральные препараты неприятными на вкус, важно, чтобы выбор был совместным: это облегчает соблюдение режима и контроль за ребенком. Следует хвалить ребенка за любые проявления сотрудничества.

Поведенческая терапия важна при лечении хронического запора. Ребенка и его родителей обычно просят следить за стулом и отмечать каждый акт дефекации. Время посещения туалета должно составлять 5–10 минут, 3–4 раза в день. Ребенка просят продемонстрировать правильную позу на туалетном сиденье, с легким наклоном вперед и стопами, стоящими на полу или подставке. Необходимо хвалить ребенка за соблюдение правил и избегать наказаний и пристыживания. По мере исчезновения симптомов число посещения туалета следует сократить до двух в день, а затем до одного.

После избавления от каловых пробок начинается поддерживающая фаза лечения. Эта фаза включает обеспечение регулярности стула и профилактику образования пробок. Особое внимание следует уделять рациону питания, контролю туалетного поведения, а также приему препаратов, способствующих регулярному опорожнению кишечника.

ТАБЛИЦА 14.3 Поддерживающие препараты

ПРЕПАРАТ	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ/КОММЕНТАРИИ
МЛАДЕНЦЫ	
Пероральные препараты/другое	
Соки с сорбитолом	Чернослив, грушевый, яблочный
Лактулоза или сорбитол: 1–3 мл/кг/день ÷ дозы дважды в день	См. ниже
Кукурузный сироп (светлый или темный): 1–3 мл/кг/день ÷ дозы дважды в день ректально	Риск заражения спорами *Clostridium botulinum* не рассматривается
Свечи с глицерином	Нет побочных эффектов
ДЕТИ	
Пероральные препараты	
Лубриканты	Смягчает стул и облегчает эвакуацию
Минеральное масло: 1–3 мл/кг/день однократно или дважды в день	При аспирации — липоидная пневмония
	Давать охлажденным или с соком
	Проблемы с соблюдением режима
	Подтекание: слишком большая доза или препятствует пробка
Осмотические средства	Задерживают воду в стуле, придают объем и мягкость
Лактулоза: 10 г / 15 мл, 1–3 мл/кг/день ÷ дозы дважды в день	Синтетический дисахарид; боли в животе, вздутие
Гидрохлорид магния: 400 мг / 5 мл, 1–3 мл/кг/день ÷ дважды в день 800 мг / 5 мл, 0,5 мл/кг ÷ дважды в день	Риск гипермагниемии, гипофосфатемии, вторичной гипокальциемии при передозировке или почечной недостаточности
MiraLAX (порошок полиэтиленгликоля): 17 г / 240 мл воды или сока; 1,0 г/кг/день ÷ дозы дважды в день (15 мл/кг/день)	Титрование доз с 3-дневным интервалом для достижения мягкого стула. Можно делать раствор на 1–2 дня
	Хорошее соблюдение режима лечения
Сорбитол: 1–3 мл/кг/день ÷ дозы дважды в день	Не такой дорогой, как лактулоза
Стимулянты[1]	Улучшают сократимость мышц толстой и прямой кишки
Сенна: сироп — 8,8 г сеннозида / 5 мл	Идиосинкразический гепатит, меланоз толстой кишки, гипертрофическая остеоартропатия, анальгетическая нефропатия, боли в животе
2–6 лет: 2,5–7,5 мл/день ÷ дозы дважды в день	—
6–12 лет: 5–15 мл/день ÷ дозы дважды в день (доступны таблетки и гранулы)	Меланоз толстой кишки проходит после прекращения приема препарата
Бисакодил: 5 мг таблетки, 1–3 таблетки / дозу 1–2 раза в день	Боли в животе, диарея, гипокалиемия
Ректальные препараты	
Свечи с глицерином	Нет побочных эффектов
Бисакодил: 10 мг свечи, 0,5–1 свеча 1–2 раза в день	Боли в животе, диарея, гипокалиемия

* Одного средства может быть достаточно для достижения ежедневного комфортного стула.
[1] Стимулянты должны применяться краткосрочно.

Рекомендуется включать в рацион продукты, содержащие пищевые волокна, а также потреблять больше жидкости. Для детей с хроническим запором дневная норма волокон должна составлять 10 г плюс возраст ребенка в годах (например, десятилетний ребенок должен потреблять 20 г волокон в день). Кроме того, необходимо потреблять по крайней мере 60 г жидкости на каждый грамм пищевых волокон. Соки на сорбитоле, например чернослив, грушевый и яблочный, повышают содержание воды в кишечнике и улучшают перистальтику. Лубриканты и осмотические слабительные средства используют для облегчения дефекации. Препараты поддерживающей фазы и их побочные действия приведены в таблице 14.3. Порошок полиэтиленгликоля хорошо переносится благодаря приятному вкусу и консистенции. Некоторым детям могут потребоваться лубриканты в дополнение к осмотическим слабительным; дети с тяжелыми запорами могут нуждаться в стимулирующих слабительных препаратах. Эффекта не удается добиться примерно в одном из каждых пяти случаев, в основном из-за несоблюдения режима или неадекватного лечения, приводящего к рецидивам.

Осложнения

Хронический запор и недержание ухудшают социальную функцию ребенка и снижают самооценку. Дискомфорт и страх могут отвлекать детей от занятий в школе и других важных дел. У детей могут развиться необычные пищевые привычки в ответ на хронический запор и своеобразные представления о своей проблеме. Есть публикации с описанием случаев жестокого обращения с детьми в связи с недержанием кала.

Профилактика

В качестве профилактических мер врач первичного звена может рекомендовать родителям включать в рацион всех детей достаточное количество пищевых волокон и воспи-

тывать у них привычку к регулярному посещению туалета с раннего возраста. Своевременное выявление хронического запора может предотвратить вторичные проблемы и сократить время лечения.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Эта глава появилась в предыдущем издании и была написана докторами Шейлой Гахаган, Йи Ху Лю и Скоттом Дж. Брауном.

ГЛАВА 15

Нормальный сон и нарушения сна у детей

Сон — универсальное явление и имеет важнейшее значение для здоровья, развития и нормального функционирования ребенка. Представления и привычки, связанные со сном, широко варьируют и должны интерпретироваться в контексте каждой семьи и культуры. По полисомнографическим паттернам сон делится на быстрый, или сон с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement — REM), и медленный (non-REM, NREM). Быстрый сон (REM-сон) характеризуется активным электроэнцефалографическим (ЭЭГ) паттерном, подобным бодрствованию, и атонией мышц. Медленный сон (NREM-сон) подразделяется на три стадии. Стадия 1 (N1) — самый легкий сон с низкоамплитудной высокочастотной ЭЭГ активностью. Стадия 2 (N2) подобна стадии 1, хотя движения глаз отсутствуют. На ЭЭГ регистрируются медленные волны с отдельными вспышками быстрых волн (так называемые *сонные веретена,* или *К-комплексы*). Стадия 3 (N3), также известная как *глубокий*, или *медленноволновой* сон, характеризуется низкочастотными высокоамплитудными дельта-волнами. Циклы быстрого и медленного сна чередуются на протяжении ночи.

Архитектура сна меняется на протяжении младенчества и детства, и ее изменения проходят параллельно физическому созреванию и развитию. Новорожденные младенцы нуждаются в продолжительном сне, и их сон характеризуется «рваным» паттерном; цикл сна у них продолжается примерно 60 минут, затем постепенно удлиняется до 90 минут у детей и взрослых. У новорожденных сон начинается с быстрой фазы, в то время как у более старших детей и взрослых — с медленной. Быстрый сон составляет до 50% всего времени сна у новорожденных, но постепенно сокращается до 25–30% к подростковому возрасту.

Медленноволновой сон не наблюдается у детей младше 3–6 месяцев. Начиная с 6–12 месяцев и на протяжении взрослой жизни REM-сон сдвигается к последней трети ночи, а NREM-сон преобладает в первой трети. Младенцы способны спать всю ночь без кормления с 6-месячного возраста, однако этот возраст может варьировать в зависимости от многих факторов, включая гестационный возраст, тип кормления (например, дети на грудном вскармливании просыпаются ночью чаще, чем дети, которых кормят смесями), семейных факторов и общекультурного контекста.

Время и продолжительность сна также меняются с возрастом. Продолжительность сна постепенно снижается с возрастом (0–12 лет), в то время как наиболее долгий период сна увеличивается (0–2 года); число ночных пробуждений сокращается в первые два года жизни; количество эпизодов дневного сна снижается (до возраста 2 лет). Паттерны сна становятся более упорядоченными. Доношенные младенцы спят в среднем 16–18 часов в сутки отдельными интервалами на протяжении дня и ночи, а дети от 1 до 3 лет спят в среднем 10–16 часов. Число эпизодов дневного сна сокращается с двух до одного к 15–18 месяцам. Биологическая потребность в дневном сне снижается после 2 лет; постоянная потребность в дневном сне после этого возраста связана с поздним отходом ко сну, плохим качеством и недостаточной длительностью ночного сна. Однако около 50% детей в возрасте 3 лет все еще спят днем. Дневной сон у более старших детей и подростков означает недостаток сна или его нарушение.

СОН У ПОДРОСТКОВ

У подростков развивается физиологически обоснованная потребность позже ложиться спать и позже вставать по сравнению с более ранним возрастом. Большинство экспертов рекомендует подросткам спать 9–10 часов каждую ночь. Однако только 14–27% подростков во всем мире выполняют эту норму. В среднем подростки спят 7,5 часа, а примерно четверть из них — не более 6 часов за ночь. Недостаток ночного сна у подростков связан с утренней усталостью, сонливостью в течение дня и отрицательным влиянием на когнитивную функцию, настроение и мотивацию. Кроме того, длительное засыпание (период времени, который требуется, чтобы заснуть) ассоциируется с усталостью, расстройствами настроения и тревожностью. Раннее время начала занятий в школе связано с негативным профилем сна у подростков. В целом подросткам следует рекомендовать сократить время, проводимое перед сном у компьютера или телевизора, для того, чтобы достичь оптимального качества сна, хотя для выяснения точных нейрофизиологических механизмов этих ассоциаций требуются дальнейшие исследования. Кроме того, некоторые химические вещества (табак, кофеин, алкоголь) также оказывают влияние на профиль сна.

НАРУШЕНИЯ СНА

Проблемы со сном — одна из наиболее частых жалоб в педиатрической практике. Существует множество видов расстройств сна, включая поведенческую бессонницу (отказ ложиться спать, поздний отход ко сну, ночные пробуждения), парасомнии, нарушения циркадного ритма (таблица 15.1). Следует также рассмотреть обструктивное ночное апноэ и расстройства сна, связанные с психическими и физическими заболеваниями.

Эпидемиология

Проблемы со сном наблюдаются в том или ином возрасте почти у 50% детей. Наиболее распространенное последствие плохого сна — дневная сонливость. Другие последствия включают раздражительность, поведенческие проблемы,

ТАБЛИЦА 15.1 Нарушения сна

	ПРИЧИНА	КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ	ДИАГНОЗ (МЕТОД)	ЛЕЧЕНИЕ	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
ОРГАНИЧЕСКИЕ					
Обструктивное ночное апноэ	Гипертрофия миндалин, аденоиды Избыточный вес Аллергический ринит Аномалии лица и черепа Нейромышечные заболевания	Частый храп, необычные позы во сне, увеличение миндалин, аденоиды, сопение, хрипы, дыхание ртом, эпизоды апноэ, затрудненное дыхание, дневная сонливость, проблемы с вниманием, учебой, поведением	ПСГ	Аденотонзилэктомия Снижение веса Неинвазивное положительное давление в дыхательных путях (CPAP/BiPAP)	Для раннего диагноза апноэ во сне часто необходим подробный анамнез
Болезнь	Любое хроническое заболевание, вызывающее боль и раздражение (острый средний отит, атопический дерматит, ИМТ, ГЭР, астма) Острые и хронические триггеры	Нарушенный сон, вариантные паттерны сна из-за дискомфорта и боли	Анамнез и ФО	Лечение основного заболевания	Следует рассмотреть возможность болезни, если у здорового ребенка появляются острые нарушения сна Атипичный паттерн сна может сохраняться после лечения; для восстановления могут потребоваться поведенческие меры
Нарушения развития ЦНС	Разные, может потребоваться исключение судорожных приступов, апноэ	Различные нарушения сна	Анамнез и ФО Могут потребоваться: ПСГ, ЭЭГ, визуализация	Оценка окружающей среды Гигиена сна Лекарственные средства в зависимости от заболевания	Снотворные средства Консультация невролога
Синдром беспокойных ног	Не полностью определены, но, возможно, генетические или дефицит железа	Неприятные ощущения в ногах; потребность двигать ногами; трудности с засыпанием; недостаток внимания / гиперактивность, усталость днем	Анамнез, семейный анамнез, ПСГ, уровень ферритина	Если ферритин < 50 мкг, препараты железа, повторный анализ через 3 месяца Стандартных препаратов для детей нет Возможно снотворное	Диагноз может быть затруднен
ПАРАСОМНИИ					
Снохождение, ночные страхи	Нестабильность стадии 3 (глубокого сна) Генетические причины	Пробуждение через 1–3 часа после засыпания с характерным поведением	Анамнез	Психологическая поддержка Благоприятная среда	—
Спутанность сознания при ночном пробуждении	Неправильный паттерн сна (ночные смены, стресс)	Пробуждение в первую треть ночи; спутанное сознание; медленная речь	Анамнез, ПСГ	Гигиена сна, лечение других расстройств сна	—
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ВНЕШНИЕ					
Бессонница у детей (может включать смешанные подтипы): — связанная с трудностью засыпания; — связанная с установлением ограничений	10–30% детей Неспособность или нежелание засыпать в отсутствии особых условий (укачивание) Тревожность родителей, нежелание/неспособность обеспечить правила отхода ко сну или установить ограничения (разрешить ребенку спать в комнате родителей)	Частые и длительные ночные пробуждения, требующие вмешательства Отказ ложиться спать Чрезмерные «потребности» ребенка, капризы	Анамнез	Информирование и профилактика Кладите ребенка в постель полусонным для быстрого засыпания Минимальное вмешательство родителей ночью Модификация поведения родителей, установление ограничений; позитивное подкрепление	Тщательный сбор анамнеза, учет семейных и культурных традиций Разработка совместно с родителями оптимального плана укладывания ребенка
Социальные нарушения	Семейные стрессоры	Ночное бодрствование; отказ ложиться спать	Анамнез	Режим дня Консультирование родителей по поводу важности сна для ребенка	Следует уважать семейные устои и не обвинять родителей
Ночное беспокойство / страхи	Тревожность, стресс, травмирующие события, нарушения привычной среды (переезд, смена кровати), хотя не всегда можно четко определить причину	Отказ ложиться спать Ребенок плачет, цепляется за родителей, не хочет оставаться один	Анамнез	Успокаивание ребенка Обучение, как справляться со страхами Ночник, успокаивающие игрушки Избегать паники при ночных пробуждениях ребенка Не игнорировать проблему, обучать ребенка копинг-стратегиям	Обратить внимание на изменения в окружении ребенка, признать нормальные детские страхи

ТАБЛИЦА 15.1 Нарушения сна *(окончание)*

	ПРИЧИНА	КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ	ДИАГНОЗ (МЕТОД)	ЛЕЧЕНИЕ	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДНОГО РИТМА					
Неправильный паттерн сна и бодрствования	Нет четкого режима дня	Варьирование периодов сна и бодрствования	Анамнез	Соблюдение режима дня	
Запаздывание фазы сна	Сдвиг цикла сон-бодрствование в связи с изменением циркадного ритма Отмечается у 7–16% подростков из-за удлиненного циркадного ритма в сочетании с повышенной социальной активностью (поздний отход ко сну)	Ребенок не хочет спать в положенное время Постоянно поздно ложится Утренняя и дневная сонливость	Анамнез	Зависит от триггера, вызывающего проблему Гигиена сна Избегать яркого света, убрать яркие лампы Мелатонин	Подробный анамнез и консультирование родителей Ведение дневника сна

Сокращения: ПСГ — полисомнография, ФО — физикальный осмотр, ИМТ — инфекции мочевого тракта, ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс, ЭЭГ — электроэнцефалография, CPAP/BiPAP — постоянное/двухуровневое положительное давление в дыхательных путях.

трудности в учебе и дорожно-транспортные происшествия. Установлена четкая связь между нарушениями дыхания во сне и академической успеваемостью детей школьного возраста.

Поведенческие нарушения сна встречаются часто и во всех возрастных группах, однако преобладают в младенчестве и дошкольном возрасте. Распространенность детской поведенческой бессонницы, по оценкам, составляет 10–30%. Отказ ложиться спать встречается у 10–15% маленьких детей, а 15–30% детей предшкольного возраста испытывают проблемы с засыпанием и/или поддержанием сна. Парасомнии, например хождение во сне (17% детей vs 4% взрослых) или ночные страхи с внезапным пробуждением (1–6%), довольно часто встречаются у маленьких детей, хотя обычно не вызывают тяжелых последствий. Пик снохождения приходится на возраст от 8 до 12 лет; оно имеет семейную предрасположенность и чаще отмечается у мальчиков. Парасомнии обычно проходят спонтанно к подростковому возрасту, а ночное апноэ отмечается у 1–5% детей. Нарушения циркадного ритма встречаются у 7–16% подростков.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Судорожные приступы и другие пароксизмальные расстройства
Нарушения сна

Нарушения сна проявляются разнообразными симптомами и часто не распознаются. У некоторых детей в дневное время вместо типичной сонливости возникают такие проблемы, как невнимательность, гиперактивность или раздражительность. Скрининг нарушений сна рекомендуется всем детям как часть первичной педиатрической помощи. Врач должен расспросить о проблемах, связанных с укладываем ребенка спать, чрезмерной дневной сонливости, ночных пробуждениях, регулярности и продолжительности сна, наличии храпа или других нарушений дыхания во сне.

Оценка жалоб, связанных со сном, начинается с документирования привычек: времени отхода ко сну, быстроты засыпания, времени пробуждения. Подробное описание обстановки, в которой спит ребенок, может помочь понять проблемы, препятствующие оптимальному качеству сна, и найти возможности для их решения. Рекомендуется спросить о типе кровати, с кем спит ребенок, есть ли в комнате свет, шум, какова температура, каков ритуал отхода ко сну. Качество жилья, заведенный порядок дома, культурные традиции могут влиять на время и быстроту засыпания (работа родителей, вечерние занятия, число членов семьи). Пищевые привычки, такие как время ужина и прием кофеина, также могут играть роль. Если у ребенка есть ночное апноэ, необходимо спросить, как оно проявляется (сопение, хрипы, паузы в дыхании и т. д.). Недавно появившиеся проблемы со сном могут быть результатом психологической травмы. Если тщательно собранный анамнез не позволяет установить причину расстройства сна, может помочь дневник сна. Для среднего и старшего подросткового возраста актуальны вопросы о времени сна, времени пробуждения, использовании перед сном электронных средств, наличии света в спальне.

Полный **физикальный осмотр** важен для исключения таких причин нарушений сна, как боль, неврологические заболевания с судорожными приступами и расстройства центральной нервной системы. Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и алкогольным синдромом плода имеют повышенный риск нарушений сна. Обследование верхних дыхательных путей и легких может выявить увеличенные миндалины, аденоиды или другие причины обструкции.

Полисомнограмма используется для диагностики ночного апноэ, чрезмерных движений конечностей во сне, судорожных приступов и других нарушений. Метод включает наблюдение ребенка во сне и запись параметров сна с использованием компьютерной техники. Полисомнография не рекомендуется детям с первичной бессонницей (трудности засыпания и поддержания сна), нарушениями циркадного ритма, неосложненными парасомниями или поведенческими проблемами.

Дифференциальный диагноз

Поведенческая бессонница у детей делится на три подтипа. *Подтип, связанный с трудностью засыпания*, проявляется частыми и длительными пробуждениями у младенцев и маленьких детей. Во время обычных кратковременных ночных пробуждений, связанных с циклами сна, ребенок просыпается в условиях, отличных от тех, в которых он засыпал. Поэтому он не может самостоятельно вернуться ко сну. *Подтип, связанный с установлением ограничений*, часто встречается у детей дошкольного и младшего школьного возраста и характеризуется нежеланием ложиться спать или отказом, который становится результатом неумения родителей установить четкие правила отхода ко сну. Ночные страхи являются частой причиной отказа ложиться спать.

Парасомнии включают хождение во сне, ночные страхи и ночные пробуждения в спутанном сознании. Они случаются во время NREM-сна (медленного сна), чаще всего в первую треть ночи. Парасомнии распространены у детей дошкольного возраста и обычно проходят со временем. Снохождение встречается нередко, обычно оно не имеет последствий, но иногда может ассоциироваться с возбуждением или опасным поведением. Ночные страхи представляют собой внезапные пробуждения ребенка с громким криком или в состоянии возбуждения, в котором он не реагирует на попытки взрослых его успокоить. Ночные страхи отличаются от кошмаров, которые случаются во второй половине ночи и являются результатом пробуждения в фазе REM-сна (быстрого сна) или во время сновидения. В отличие от ночных страхов дети обычно помнят свои кошмары. Пробуждения в спутанном сознании похожи на ночные страхи, но обычно менее сильные и длятся дольше.

Нарушения циркадного ритма чаще встречаются в подростковом возрасте, хотя могут случаться в любом. Они заключаются в позднем отходе ко сну, что приводит к неспособности проснуться утром и хроническому недосыпанию. Многие подростки пытаются восполнить недостаток сна в выходные дни. В результате депривация сна приводит к проблемам с когнитивной и эмоциональной регуляцией.

Обструктивное ночное апноэ в детстве не всегда легко диагностируется. Оно обычно вызвано гипертрофией миндалин и аденоидов; ожирение (избыточный вес) также является фактором риска. Обычно апноэ проявляется храпом и у некоторых детей может быть связано с сонливостью днем. У маленьких детей апноэ связано с нарушением роста, который возвращается к норме после устранения проблемы с помощью тонзилэктомии и аденэктомии. Многие дети с обструктивным ночным апноэ испытывают когнитивные проблемы и трудности в школе; кроме того, у таких детей чаще наблюдается гиперактивность по сравнению с их ровесниками.

Первичные расстройства сна необходимо отличать от расстройств, связанных с психическими и другими заболеваниями. К нарушениям сна могут привести психозы, тревожные расстройства и наркомания. Врач должен также учитывать возможность эпилепсии и нарушений развития.

Профилактика и лечение

Формирование здоровых привычек сна важно для профилактики и лечения расстройств сна в любом возрасте. Рекомендации включают четкий режим дня, постоянное время сна, определенный ритуал отхода ко сну, а также внимание к гигиене сна (таблица 15.2). Ритуал отхода ко сну должен длиться не более 30 минут и включать 3–4 вида деятельности, успокаивающей ребенка, а также сигнал о том, что пора спать; эти действия могут включать ванну, чистку зубов, чтение книги или пение колыбельной. Даже более старшим детям и подросткам необходим устоявшийся ритуал отхода ко сну. Теплое одеяло или мягкая игрушка могут формировать положительные ассоциации со сном и создают ощущение безопасности. Время отхода ко сну должно быть достаточно ранним, чтобы обеспечить надлежащую продолжительность сна. Ребенок должен научиться ложиться спать и вставать в определенное время, в том числе в выходные. Телевизор, компьютер и телефон следует удалить из спальни, поскольку они часто мешают ребенку вовремя лечь спать и могут вызвать ненужные переживания.

Нарушения засыпания в младенчестве можно предотвратить, если понимать физиологию сна, соотносить ожидания с возрастом ребенка и планировать его сон таким образом, чтобы он оптимально вписывался в жизненный уклад семьи. При консультировании родителей важно учитывать и с уважением относиться к культурным и семейным традициям. Следует укладывать ребенка в постель, когда он уже сонный, но еще не спит, после смены подгузников, кормления и успокаивающего ритуала. Толерантное отношение к плачу необходимо для того, чтобы младенец научился сам регулировать свой сон. Важно также обеспечить безопасность сна. Родители должны понимать, что для ребенка нормально часто просыпаться ночью в первые 6 недель жизни, пока он не привыкнет просыпаться к кормлению каждые 3–4 часа. Младенцы обычно не могут спать всю ночь до 6-месячного возраста, а некоторые — до возраста 12–18 месяцев. Иногда родители охотно кладут ребенка в свою постель, поскольку это удобно и обеспечивает тесный контакт с ним, однако делать этого не следует из-за риска неожиданной смерти.

Поведенческие меры являются основными при лечении поведенческих расстройств сна. Кроме тщательного соблюдения постельной гигиены и ритуала отхода ко сну трудности засыпания у маленьких детей лечатся с помощью особых поведенческих стратегий. *Систематическое игнорирование* заключается в том, что родители не реагируют на капризы ребенка перед сном. *Немодифицированное погашение* («пусть выплачется») включает укладывание ребенка в постель и игнорирование его требований до следующего утра. *Постепенное погашение* включает выжидание (с увеличивающимися периодами), прежде чем подойти к ребенку. Эти методы эффективны для преодоления нежелания ложиться спать и позволяют детям научиться засыпать самостоятельно, однако результаты зависят от нескольких факторов. Стратегии позитивного подкрепления используются для детей дошкольного и младшего школьного возраста. Они включают поощрения (например, стикеры) за пра-

вильное поведение перед сном и в постели. Награда должна даваться сразу же (первое, что нужно сделать на следующее утро), чтобы повысить эффективность и закрепить связь между правильным поведением и вознаграждением. Детям, испытывающим ночные кошмары, может принести пользу поведенческая терапия, направленная на усиление чувства безопасности.

Редкие и неопасные парасомнии не требуют лечения за исключением информирования родителей и психологической поддержки. При ночных страхах можно ограничиться минимальным вмешательством, поскольку во время эпизода разговор с ребенком бесполезен, а попытки его успокоить, скорее всего, будут безуспешными. Можно попробовать будить ребенка заранее, перед типичным проявлением парасомнии: это поможет предотвратить эпизод. Дети с частыми и длительными эпизодами парасомнии должны быть осмотрены неврологом для выявления возможных сопутствующих расстройств сна и ночных судорожных приступов. В тяжелых случаях показаны препараты, подавляющие медленноволновой сон.

Нарушения циркадного ритма лучше всего лечатся обеспечением нормального режима сна и постепенной перестройкой биологических часов. Корректировка времени отхода ко сну должна строиться следующим образом: сначала ребенку позволяют лечь спать, когда он действительно устал, а затем время постепенно сдвигается вперед в течение нескольких недель.

Довольно редко для лечения детской бессонницы используются фармакологические методы. Мелатонин обладает снотворным действием и полезен при лечении синдрома задержки фазы сна (позднего засыпания). Он успешно использовался как у детей с нормальным развитием, так и у детей с задержкой развития; однако его назначают только после тщательного обследования и под наблюдением врача. Альфа-агонист клонидин действует преимущественно на пресинаптические α_2 нейроны, подавляя норадренергическую активность. Побочным эффектом клонидина является сонливость, которую можно использовать в случаях рефрактерных нарушений засыпания; хотя подобное использование препарата у детей не указано в его аннотации. Есть данные о лечении клонидином детей 4-летнего возраста. В конце лечения рекомендуется отмена клонидина. В идеале его использование у детей должно проходить под контролем сомнолога или невролога.

Рекомендуемая литература

Austerman J. ADHD and behavioral disorders: assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleve Clin J Med*. 2015; 82(11 suppl 1): S2–S7.

Bartel KA, Gradisar M, Williamson P. Protective and risk factors for adolescent sleep: a meta-analytic review. *Sleep Med Rev*. 2015; 21: 72–85.

Carter KA, Hathaway NE, Lettieri CF. Common sleep disorders in children. *Am Fam Physician*. 2014; 89(5): 368–377.

Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014; 370(9): 838–846.

Galland B, Meredith-Jones K, Gray A, et al. Criteria for nap identification in infants and young children using 24-h actigraphy and agreement with parental diary. *Sleep Med*. 2016; 19: 85–92.

Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD002911.

National Sleep Foundation (NSF). Normal sleep. In: NSF, Kram JA, Kryger MH, et al, eds. *The Sleep Disorders*. NSF, 2017. Available at: http://sleepdisorders.sleepfoundation.org/chapter-1-normal-sleep/stages-of-human-sleep/.

Potegal M, Davidson RJ. Temper tantrums in young children: 1. Behavioral composition. 2. Tantrum duration and temporal organization. *J Dev Behav Pediatr*. 2003; 24: 140–154.

Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 128(5): 1007–1022.

Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016; 387(10024): 1240–1250.

Thorpe K, Staton S, Sawyer E, et al. Napping, development and health from 0 to 5 years: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2015; 100(7): 615–622.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 11

Плач и колики

- Колика часто диагностируется с помощью «правила трех», введенного Весселом: плач более 3 часов в день не менее 3 дней в неделю в течение 3 недель.
- Колика диагностируется методом исключения; важно исключить другие причины на основании анамнеза и физикального осмотра.
- Лечение состоит в информировании родителей о естественном характере и самопроизвольном купировании колики; а также обучении родителей методам успокаивания ребенка (метод «5П»).
- Серьезным последствием колики может быть преднамеренное нанесение травмы.

ГЛАВА 12

Истерики

- Истерики часто случаются у детей младшего возраста и характеризуются эпизодами крайнего проявления отчаяния и гнева, не соответствующими ситуации.
- Оценка должна включать подробный анамнез и физикальный осмотр для исключения таких причин, как задержка развития или нарушения зрения и слуха.
- Атипичные истерики, особенно сопряженные с деструктивным и травмоопасным поведением, могут иметь более серьезную причину; следует оценить вероятность расстройств сна, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройств настроения или наличия стрессовых факторов в семье.

- Перспективные рекомендации для родителей включают советы о том, как реагировать на истерики (например, оставаться спокойным, использовать отвлекающие маневры, методы «охлаждения»; не выполнять требования ребенка, игнорировать неадекватное поведение) или предотвращать истерические приступы (например, установить четкие ограничения, не нарушать запреты, обучать ребенка методам коммуникации, предоставлять выбор, использовать ролевое моделирование, а также положительное и отрицательное подкрепление).

ГЛАВА 13

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

- СДВГ является многофакторным расстройством, в патогенез которого вовлечены генетические, нервные и внешние причины. Синдром характеризуется невнимательностью, гиперактивностью и/или импульсивностью, которые продолжаются шесть и более месяцев, начинаются до 12-летнего возраста и проявляются в разной обстановке.
- Диагноз ставится на основании анамнеза, опросов пациента, его родителей и учителей; для подтверждения диагноза требуется количественное измерение симптомов с помощью утвержденных рейтинговых шкал.
- Следует рассмотреть вероятность других диагнозов и коморбидностей, включая неспособность к обучению, расстройства настроения, тревожность и расстройства аутистического спектра.
- Модификация поведения является стандартом лечения СДВГ у детей дошкольного возраста.
- Лечение СДВГ у детей школьного возраста и подростков должно включать поведенческие меры, а также обучение родителей и соответствующие мероприятия в школе.
  - Стимулирующие препараты эффективны в лечении СДВГ в этих возрастных группах. Необходимо отслеживать побочные эффекты и титровать дозы препарата для их минимизации и достижения оптимального терапевтического эффекта.

ГЛАВА 14

Контроль выделительной функции

- Предпосылки формирования гигиенических привычек включают способность ребенка распознавать позывы к мочеиспусканию и дефекации; возможность добраться до туалета; понимание последовательности действий, которые необходимо выполнить; а также умение терпеть и испытывать гордость за собственный успех.
- Энурез классифицируется как дневной и ночной.
  - В США принято считать, что дневная и ночная сухость достигается к возрасту 4 и 6 лет соответственно.
  - Распространенность ночного энуреза составляет 15% среди детей в возрасте 5 лет, 7% в возрасте 8 лет и 1% среди пятнадцатилетних подростков.
- Энурез подразделяют на первичный (недержание у ребенка, который никогда не достигал полной сухости) и вторичный (недержание у ребенка, который до этого оставался сухим не менее 6 месяцев).
- Наиболее часто используемыми видами лечения энуреза являются режимная терапия и фармакотерапия (обычно десмопрессин).
- Энкопрез представляет собой регулярную произвольную или непроизвольную дефекацию вне туалета после 4-летнего возраста.
  - Энкопрез без запора встречается редко.
  - Почти 95% детей, которых направляют к специалисту по поводу энкопреза, не имеют других патологий.
- Лечение запора/энкопреза включает сочетание поведенческой терапии и использования слабительных средств. Для успешного лечения требуется от 6 до 24 месяцев.

ГЛАВА 15

Нормальный сон и нарушения сна у детей

- Архитектура сна меняется на протяжении младенчества и детства параллельно с физическим созреванием и развитием.
- Время отхода ко сну и продолжительность сна изменяется с возрастом.
- Формирование с раннего детства привычек здорового сна играет важную роль в профилактике и лечении нарушений сна в любом возрасте.
- Нарушения сна включают детскую бессонницу, парасомнии, нарушения циркадного ритма и обструктивное ночное апноэ. Для установления диагноза важен тщательный сбор анамнеза, включая дневник сна, и полный физикальный осмотр, чтобы исключить медицинские причины нарушений сна.
- У подростков развивается физиологический сдвиг в сторону более позднего отхода ко сну и позднего пробуждения по сравнению с детьми младшего возраста. Депривация сна часто наблюдается у подростков и ассоциируется с негативным воздействием на когнитивную функцию, настроение и мотивацию.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Грей М. Бучанан

ГЛАВА 16

Соматические симптоматические и ассоциированные с ними расстройства

Соматические симптоматические и ассоциированные с ними расстройства (ССАР) составляют новую категорию в 5-м издании *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM-5)*; это название заменило прежнее — соматоформные расстройства (*DSM-4*), чтобы устранить возможное взаимное наложение диагнозов. Если в *DSM-4* акцент делался на симптомах, необъяснимых с медицинской точки зрения, то новая версия включает как необъяснимые симптомы, так и симптомы, сопутствующие установленным заболеваниям. ССАР включают физические симптомы (боль или потерю функции), могут сопровождать физические заболевания и диагностируются на основании симптомов, непропорциональных ожидаемой патофизиологии и влияющих на школьную и повседневную жизнь ребенка и его отношения со сверстниками. ССАР часто связаны с психосоциальным стрессом, который продолжается после исчезновения источника стресса, что может привести к неправильным представлениям ребенка и его семьи о невозможности установить диагноз.

Распространенность ССАР неизвестна, и обращения к педиатру по поводу этих расстройств составляют небольшой процент визитов в поликлиники. Девочки-подростки вдвое чаще жалуются на функциональные соматические симптомы по сравнению с мальчиками, хотя до начала пубертата соотношение мальчиков и девочек примерно одинаково. Дети с ССАР часто воспитываются в неблагополучных семьях, подвергаются эмоциональному, сексуальному или физическому насилию, имеют физические заболевания и испытывают затруднения с выражением своего эмоционального состояния. В раннем детстве симптомы часто включают рецидивирующие боли в животе; позже преобладают неврологические симптомы, головная боль, бессонница и усталость.

Объяснимые симптомы и ССАР (например, судорожные приступы и псевдоприступы) могут сосуществовать примерно у 50% пациентов, представляя собой сложную диагностическую дилемму. Список системных заболеваний, которые могут сопровождаться необъяснимыми физическими симптомами, включает синдром хронической усталости (СХУ), рассеянный склероз, миастению гравис, эндокринные нарушения, хронические системные инфекции, дисфункцию голосовых связок, периодический паралич, острую перемежающуюся порфирию, фибромиалгию, полимиозит и другие миопатии.

Депрессия часто встречается при ССАР и может предшествовать соматическим симптомам. Соматические жалобы могут сочетаться с тревожностью и паникой. ССАР включают такие расстройства, как соматическое симптоматическое расстройство (ССР); тревожное расстройство, связанное с заболеванием; конверсионное расстройство; симулятивное расстройство; и психологические факторы, влияющие на другие заболевания. Диагностические критерии ССАР установлены только для взрослых, и необходимы дальнейшие исследования для установления их в педиатрии.

ССР обычно включает один или несколько симптомов, которые вызывают страдания и нарушают повседневную жизнь. Критерии, используемые для диагностики ССР, приведены в таблице 16.1. Большинство пациентов с ССР ранее имели соматоформные расстройства и ипохондрию. Ключевыми симптомами являются постоянные мысли, ощущения и поведение, касающиеся соматических симптомов (например, чрезмерной усталости или боли). Распространенность ССР среди детей неизвестна, однако этим расстройством страдают от 5 до 7% взрослых людей, в большинстве женщины.

Тревожное расстройство, связанное с заболеванием (illness anxiety disorder) (таблица 16.2), характеризуется навязчивым страхом болезни. Обычно соматические симптомы отсутствуют, но дети испытывают сильное беспокойство о своем здоровье. Ребенок может быть встревожен болезнью других, при этом он не реагирует на уверения в том, что он сам здоров. Пациенты с таким расстройством часто злоупотребляют лекарствами и постоянно обсуждают с родными, друзьями и врачами свое здоровье. Примерно 25% тех, у кого ранее диагностировалась ипохондрия, попадают в эту категорию; их основное отличие от пациентов с ССР — повышенная тревожность и отсутствие соматических симптомов. Распространенность среди детей неизвестна из-за новой классификации DSM; однако, по-видимому, она одинакова среди мальчиков и девочек.

Конверсионное расстройство характеризуется симптомами, затрагивающими произвольную моторную и сенсорную функцию, и может свидетельствовать о неустановленном неврологическом заболевании (таблица 16.3). Оно часто связано с трудностями адаптации, недавним стрессовым событием в семье, пережитым горем и наследственной психопатологией. Физическое заболевание и конверсион-

ТАБЛИЦА **16.1**	Диагностические критерии соматического симптоматического расстройства
А. Один или более соматических симптомов, приводящих к дистрессу или значимым нарушениям повседневной жизни	
Б. Чрезмерная озабоченность, переживания по поводу соматических симптомов и другие переживания по поводу здоровья, проявляющиеся по крайней мере одним из следующих симптомов:	
1. Непропорциональные и навязчивые мысли о серьезности своего заболевания	
2. Постоянно высокий уровень тревожности по поводу своего здоровья	
3. Чрезмерные время и энергия, направляемые на эти симптомы, и озабоченность здоровьем	
В. Хотя любой из соматических симптомов может исчезать, ощущение того, что они присутствуют, сохраняется более 6 месяцев	
Уточните, являются ли симптомы:	
болевыми (для тех, у кого соматические симптомы проявляются преимущественно болью);	
персистирующими (персистирующее течение характеризуется выраженными симптомами, существенными функциональными нарушениями и длительностью более 6 месяцев)	
Уточните тяжесть расстройства:	
легкое (присутствует только один из симптомов критерия Б);	
умеренное (присутствуют два и более симптомов критерия Б);	
тяжелое (присутствуют два и более симптомов критерия Б наряду со множественными соматическими жалобами или одной, но очень серьезной жалобой)	

ТАБЛИЦА **16.2**	Диагностические критерии тревожного расстройства, связанного с заболеванием
А. Навязчивые идеи о наличии или потенциальной возможности тяжелого заболевания	
Б. Соматические симптомы отсутствуют, а если присутствуют, то в легкой форме. При наличии или высоком риске развития заболевания (например, при семейной предрасположенности) мысли о нем непропорционально преувеличены	
В. Высокий уровень тревожности по поводу здоровья; беспокойство о здоровье по малейшему поводу	
Г. Поведение, связанное с преувеличенным беспокойством о здоровье (например, постоянный осмотр тела в поисках признаков заболевания), или, наоборот, упорное избегание врачебных осмотров и больниц	
Д. Озабоченность здоровьем присутствует более 6 месяцев, однако заболевания, вызывающие навязчивый страх, могут меняться в течение этого периода	
Е. Озабоченность болезнью не объясняется другим психическим заболеванием, например соматическим симптоматическим расстройством, паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, бредовым расстройством, соматическим типом	
Уточните, являются ли симптомы:	
стремлением получить медицинскую помощь (частые визиты к врачу, тесты или процедуры);	
уклонением от медицинской помощи (отказ от визитов или редкие визиты к врачу)	

ное расстройство (например, приступы эпилептического и неэпилептического характера) могут сосуществовать у одного и того же пациента. Существует несколько подтипов конверсионных расстройств, выделяемых на основании симптомов, которые могут быть моторными, сенсорными, неврологическими или смешанными.

ТАБЛИЦА **16.3**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии конверсионного расстройства или расстройства, связанного с функциональными неврологическими симптомами
А. Один или более симптомов измененной произвольной моторной или сенсорной функции	
Б. Клинические данные свидетельствуют о несоответствии симптомов установленным неврологическим или другим заболеваниям	
В. Симптом или дефицит не объясняется другими физическими или психическими заболеваниями	
Г. Симптом или дефицит вызывает клинически значимый дистресс или нарушения в социальной, деятельностной или другой важной функциональной сфере или требует врачебной оценки	
Уточните тип симптомов: слабость или парез, аномальные движения, глотательные симптомы, речевые симптомы, судорожные приступы или потеря чувствительности, особые сенсорные симптомы (зрительные, обонятельные, слуховые) или смешанные	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 322.* Все права сохранены.

ТАБЛИЦА **16.4**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии психологических факторов, влияющих на другие заболевания
А. Присутствует симптом или состояние, отличное от психического расстройства	
Б. Психические или поведенческие факторы оказывают неблагоприятный эффект на течение заболевания одним из следующих способов:	
1. Существует близкая временна́я связь между психологическим фактором и обострением заболевания или замедлением процесса выздоровления	
2. Факторы влияют на ход лечения (например, несоблюдение режима)	
3. Факторы представляют дополнительный установленный риск для пациента	
4. Факторы влияют на патофизиологию основного заболевания, провоцируя, или усугубляя симптомы, или требуя врачебного вмешательства	
В. Психические и поведенческие факторы критерия Б не объясняются другим психическим расстройством (например, паническим расстройством, большим депрессивным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством)	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 322*. Все права сохранены.

Симптомы проявляются после воздействия психологического стрессового фактора и могут длиться от нескольких часов до недель, часто доставляя больше проблем окружающим, чем самому пациенту. Это недостаточное внимание пациента к потенциально серьезным симптомам получило название *la belle indifference* («прекрасное равнодушие»). Симптомы иногда проходят сами по себе, но могут приводить и к серьезным последствиям, таким как контрактуры или ятрогенная травма.

Психологические факторы, влияющие на другие заболевания, в последней версии DSM претерпели минимальные изменения и определяются как психосоциальные и поведенческие факторы, негативно отражающиеся на состоянии пациента, повышая риск страданий, смерти или не-

трудоспособности (таблица 16.4). Эти факторы препятствуют лечению основного заболевания (например, усугубление астмы из-за тревожности, несоблюдение режима лечения). Этот диагноз чаще ставится детям до подросткового возраста и может потребовать участия родителей и школьных учителей в сборе анамнеза. Распространенность неясна. По некоторым данным, это расстройство может быть более распространенным, чем ССР.

Симулятивное расстройство — это состояние, при котором физические и психические симптомы вызываются намеренно и часто с целью изобразить больного (таблица 16.5). Диагноз ставится на основании наблюдений или посредством исключения других причин. Фальсификация физических и психических симптомов может проявляться также в виде придумывания болезней и травм другому человеку (симулятивное расстройство в отношении другого лица, ранее «делегированный синдром Мюнхгаузена»). Обычно это делают взрослые (родители) после госпитализации ребенка или другого уязвимого члена семьи. У многих пациентов улучшение наблюдается после того, как их фантазии бывают разоблачены или они сами признают симулятивный характер симптомов. Неточные ответы на вопросы во время оценки психического состояния пациента чаще всего встречаются при симулятивных расстройствах (например, пациент отвечает «13» на вопрос «Сколько будет 20 – 3?»). Распространенность симулятивного расстройства среди детей неизвестна. По оценкам, это состояние наблюдается примерно у 1% пациентов в больницах. Симулятивное расстройство взрослых в отношении детей считается разновидностью жестокого обращения и обычно отмечается в отношении новорожденных и детей дошкольного возраста.

Скрининговые инструменты для ССАР сейчас находятся в стадии разработки. Ранее соматоформные расстройства диагностировались с помощью *Опросника о детских соматических симптомах* (Children's Somatization Inventory) (использовались версии для детей и родителей) и *Шкалы отношения к болезни с анкетой для соматической оценки* (Illness Attitude Scales and Soma Assessment Interview) (анкеты для родителей). Опросники по поводу функциональной недостаточности могут помочь в оценке тяжести симптомов.

В лечении ССАР используют интегративный подход, сочетающий фармакологические и психотерапевтические методы. Цели включают установление сопутствующих психических расстройств, исключение физических заболеваний, улучшение функционирования и минимизацию необязательных инвазивных тестов и визитов к врачу. Наиболее успешной психиатрическая оценка оказывается тогда, когда она проводится как часть общего обследования: таким образом минимизируется стигматизация и недоверие.

Антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, циталопрам и кломипрамин) могут оказаться полезными в лечении некоторых симптомов, таких как необъяснимые головные боли, фибромиалгия, телесное дисморфическое расстройство, болевой синдром, синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Трициклических антидепрессантов (например, кломипрамина) следует избегать у подростков с функциональными болями в животе из-за отсутствия доказанной эффективности в лечении боли и расстройств настроения и опасности в случае передозировки. При синдроме хронической усталости (СХУ) с коморбидной депрессией и тревожностью требуется более активный антидепрессант, такой как бупропион. При СХУ также могут помочь стимулирующие средства.

ТАБЛИЦА 16.5 Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии симулятивного расстройства

СОБСТВЕННОЕ СИМУЛЯТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО
А. Фальсификация физических или психических признаков и симптомов или искусственное провоцирование болезни/нанесение травмы при разоблачении обмана
Б. Пациент разыгрывает роль больного, страдающего, травмированного
В. Обманное поведение очевидно даже в отсутствие каких-либо выгод для пациента
Г. Поведение не объясняется другими психическими расстройствами, такими как бредовое или иное психотическое расстройство
СИМУЛЯТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО В ОТНОШЕНИИ ДРУГОГО ЛИЦА (РАНЕЕ ДЕЛЕГИРОВАННОЕ СИМУЛЯТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО)
А. Фальсификация физических или психических признаков и симптомов у другого лица или искусственное провоцирование болезни/нанесение травмы другому лицу при разоблачении обмана
Б. Пациент представляет другого члена семьи (жертву) как больного, страдающего или травмированного
В. Обманное поведение очевидно даже в отсутствие каких-либо выгод для пациента
Г. Поведение не объясняется другими психическими расстройствами, такими как бредовое или иное психотическое расстройство
Примечание. Диагноз симулятивного расстройства ставится инициатору симулятивного поведения, а не жертве

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 324*. Все права сохранены.

Такие методы, как когнитивно-поведенческая терапия, при которой вознаграждается здоровое поведение и не поощряются жалобы на плохое самочувствие и невозможность деятельности, помогают в лечении рецидивирующих болей, СХУ, фибромиалгии и функциональных болей в животе. Кроме того, методы саморегуляции, такие как самонаблюдение, релаксация, гипноз и биологическая обратная связь, обеспечивают некоторое облегчение симптомов и позволяют использовать более активные копинг-стратегии. Может помочь также семейная терапия. Домашнего обучения следует избегать. Посещение школы и школьные успехи должны подчеркиваться как важные индикаторы адекватного функционирования. Родители должны обращать меньше внимания на болевые симптомы (головные боли, боли в желудке), активно поощрять нормальный режим дня (например, посещение школы), помогать ребенку устанавливать источники стресса дома и в школе, уделять больше внимания ребенку и обеспечивать ему интересные занятия в те дни, когда у него нет симптомов, и ограничивать взаимодействие в те дни, когда он начинает жаловаться. Родителей и других людей, работающих с детьми, следует проинформировать о том, что не стоит обсуждать с ребенком его симптомы и жалобы. Самого ребенка и лиц, осуществляющих уход за ним, следует обучить методам контроля физиологических и когнитивных реакций на дискомфорт, например релаксационным техникам и медитации.

Симуляция отнесена в DSM-5 к V-коду и включает намеренную фальсификацию или преувеличение физических и/или психологических симптомов с целью получения выгоды (например, денег, разрешения пропустить школу, работу и т. д.). Ключевым признаком симуляции является именно стремление получить выгоду от своего состояния. Симптомы обычно проходят после получения желаемого. Симуляцию трудно доказать, если пациент сам не признается или не будет прямо уличен в обмане.

ГЛАВА 17

Тревожные расстройства

Тревожные расстройства характеризуются беспокойством, излишними размышлениями и опасениями относительно будущего. Эти состояния имеют тенденцию к хронизации и рецидивам; их интенсивность варьирует в разное время. Тревожными расстройствами страдают от 5 до 10% детей и подростков (таблица 17.1), а их распространенность среди людей всех возрастов составляет около 30%. Некоторые часто встречающиеся тревожные расстройства обсуждаются в дальнейших разделах. В DSM-5 обсессивно-компульсивные и посттравматические стрессовые расстройства не относятся к категории тревожных расстройств, хотя и разделяют с ними общие черты.

Паническое расстройство характеризуется повторяющимися неожиданными паническими атаками. **Паническая атака** представляет собой внезапный приступ необъяснимого страха, связанного с ощущением надвигающейся угрозы в отсутствие реальной опасности, и может происходить в контексте любого тревожного расстройства. Во время атаки человек должен испытывать четыре или более симптомов (например, потливость, учащенное сердцебиение, ком в горле, боль в груди, дрожь, озноб, парестезии, страх смерти, страх потери контроля, ощущение нереальности, головокружение, тошноту или одышку). Для постановки диагноза требуется по крайней мере один месяц беспокойства по поводу возможности следующей атаки и/или значительное изменение поведения после атаки (например, попытки не допустить следующего эпизода, избегание триггеров, таких как физические упражнения).

Паническое расстройство часто начинается в подростковом возрасте или в юности. Тяжесть симптомов значительно варьирует. У детей чаще всего наблюдаются одышка, учащенное сердцебиение, боль в груди, ощущение кома в горле и страх потерять контроль или сойти с ума. Симптомы могут быть короткими или достаточно продолжительными; однако они редко длятся более 15 минут. Пациенты могут думать, что у них серьезная медицинская проблема (например, сердечный приступ).

Агорафобия связана с боязнью обстановки, в которой трудно скрыться или в которой к человеку привлечено нежелательное внимание. Обычно это две или более из пяти следующих ситуаций: боязнь общественного транспорта, открытых пространств, нахождения в закрытом пространстве, в шеренге или в толпе, страх оказаться одному вне дома. Агорафобия часто бывает стойкой и привязывает человека к дому. Хотя агорафобия часто сосуществует с паническим расстройством, достаточно большое число людей испытывает агорафобию без панических симптомов. Агорафобия редко начинается в детстве; ее дебют обычно приходится на подростковый период. У девочек это расстройство встречается вдвое чаще, чем у мальчиков. Агорафобия носит хронический характер. У детей чаще всего встречаются такие проявления, как страх выходить из дома без сопровождения и страх потеряться.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) характеризуется шестью и более месяцами устойчивого непреходящего беспокойства по поводу разных ситуаций или видов деятельности. Беспокойство должно быть не направленным, не пароксизмальным, не сфокусированном на одной теме и вызывать существенные нарушения. Тревожность обычно сопровождается одним из следующих симптомов: нервозность, усталость, трудности с концентрацией внимания, раздражительность, мышечное напряжение или нарушения сна. Часто присутствуют физиологические симптомы, такие как дрожь, тремор и боли в мышцах. Могут отмечаться также желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея) и вегетативные (тахикардия, одышка) симптомы. У детей и подростков специфические вегетативные симптомы обычно менее выражены. Симптомы могут влиять на школьные и спортивные успехи. Пациенты нередко озабочены пунктуальностью и имеют склонность к перфекционизму. Дети с ГТР часто чересчур застенчивы, имеют заниженную самооценку и чаще страдают нарушениями сна, чем пациенты с другими видами тревожных расстройств. Необходимо своевременно выявлять симптомы негативного самовосприятия (ощущение безнадежности, беспомощности, собственной никчемности и суицидальные мысли), а также проблемы, касающиеся отношений с другими людьми (смущение, застенчивость), связанные с тревожностью. Также следует расспросить о пищевых привычках, изменениях веса, энергии и интересов, чтобы исключить расстройства настроения. В детстве ГТР слегка преобладает у мальчиков, но к подростковому возрасту ситуация меняется на противоположную.

Неспецифическое тревожное расстройство часто встречается в клинической практике. Этот диагноз используют при наличии тревожности или фобических симптомов, которые не отвечают всем критериям других тревожных расстройств.

Сепарационное тревожное расстройство (СТР) характеризуется дистрессом или беспокойством при разлуке с близкими (таблица 17.2). Чаще всего у детей и подростков оно проявляется неспецифическими соматическими симптомами (головные боли, боли в животе, усталость), возникающими при необходимости посещения школы или вообще ухода из дома. У пациентов возникает тревожность, имеющая реальную или воображаемую подоплеку, которая может быть связана со страхом за родителей или с неприятным опытом в школе, вследствие чего перспектива возвращения в школу провоцирует развитие тревоги и эскалацию симптомов. Дети могут категорически отказываться идти в школу или покидать дом. Такие дети требуют постоянного внимания и не хотят расставаться с родителями даже на ночь. СТР является выраженным фактором риска (78%) развития проблем во взрослом возрасте, таких как паническое расстройство, агорафобия и депрессия. СТР может наследоваться, и выборки пациентов по месту жительства продемонстрировали высокий показатель генетических причин (до 73%).

ТАБЛИЦА 17.1 Распространенные тревожные расстройства: характеристики

ХАРАКТЕРИСТИКА	ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО	СЕПАРАЦИОННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО	СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФОБИИ
Эпидемиология	Распространенность 0,2–10% В 8 раз чаще встречается и имеет ранний дебют при наличии в семейном анамнезе	Распространенность 2–4% Соотношение полов: одинаковое до пубертата, после пубертата выше у женщин. Генетические факторы играют умеренную роль	Распространенность 2–4% среди подростков и взрослых. Соотношение мужчин и женщин примерно равное. Наследственное СТР чаще у девочек	Распространенность 5% среди детей и 16% среди подростков. Соотношение женщин и мужчин 2:1. Повышенный риск фобий у родственников первой линии
Дебют	Средний возраст 20–24 года; < 0,4% до 14 лет	Средний возраст 10 лет	Средний возраст 7 лет	Различный возраст
Дифференциальный диагноз	Тревожное расстройство как результат общего заболевания Зависимость от кофеина и других стимуляторов	Другие тревожные расстройства; ОКР и ПТСР; депрессивное, биполярное, психотическое расстройство Расстройства, связанные с веществами (отмена кофеина и седативных препаратов)	Другие тревожные расстройства, расстройства поведения; импульсивное или агрессивное поведение	Агорафобия, ОКР и ПТСР
Сопутствующие заболевания	Сепарационное расстройство (часто) Агорафобия Употребление веществ; большая депрессия, ОКР и другие тревожные расстройства Панические атаки при астме	Однополярная депрессия и другие тревожные расстройства	ГТР и специфические фобии	Депрессия и другие тревожные расстройства
Прогноз	Частая хронизация; относительно высокий процент суицидальных попыток и самоубийств	По данным одного исследования, у 65% детей проходит через 2 года	Различный. У большинства детей диагноз во взрослом возрасте отсутствует	Социальные фобии в детстве связаны со злоупотреблением алкоголем в подростковом возрасте

Сокращения: СТР — сепарационное тревожное расстройство, ГТР — генерализованное тревожное расстройство, ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство.

Селективный мутизм наблюдается у 1% детей, которые не могут говорить в одной или более чем в одной социальной обстановке, несмотря на адекватные рецептивные и экспрессивные языковые навыки. Симптомы присутствуют по крайней мере в течение 1 месяца и препятствуют нормальной учебной или социальной активности. Дети с селективным мутизмом часто говорят дома, в присутствии близких родственников, но могут отказываться говорить при незнакомых или малознакомых людях. От 25 до 50% детей с селективным мутизмом имели задержку речевого развития или речевые нарушения в прошлом. Селективный мутизм обычно выявляется в детском саду или в первом классе школы, когда ребенок сталкивается с возросшей необходимостью говорить и взаимодействовать со многими людьми. В эту категорию часто попадают дети иммигрантов, плохо владеющих английским языком, и дети родителей, имеющих проблемы с речью или страдающих тревожным расстройством.

Специфические фобии — это выраженные постоянные страхи определенных предметов или ситуаций, которые часто приводят к избегающему поведению. Такие люди ощущают тревогу почти всегда, когда сталкиваются с предметом своей фобии. Чем ближе этот предмет и чем труднее избежать встречи с ним, тем сильнее тревога. Многие фобии имеют реальную подоплеку: пациенты пережили неприятный опыт, связанный с этим предметом или ситуацией (травмирующее событие). Реакция на страх может варьировать от ограниченных симптомов тревожности до полномасштабной панической атаки. Дети, в отличие от подростков и взрослых, могут не осознавать, что их страхи непропорциональны обстоятельствам, и выражать свою тревогу плачем, истериками, ступором, цеплянием за родителей. Многие страхи в детстве естественны, поэтому при постановке диагноза принимаются во внимание только фобии, длящиеся более 6 месяцев. Специфические фобии могут быть связаны с животными/насекомыми, природными явлениями (бури, наводнения), процедурами, связанными с кровью (уколы, иглы), определенными событиями (эскалатор, самолет) или другими обстоятельствами (громкие звуки, клоуны).

Социальное тревожное расстройство (ранее — социофобия) является распространенным (около 7%; преобладают девочки) видом фобии, которая характеризуется выраженным и постоянным страхом выполнения каких-либо действий на публике (таблица 17.3). У детей этот страх может проявляться в присутствии ровесников, а не только взрослых людей. Большинству пациентов диагноз ставится до 15-летнего возраста. Дети имеют более низкие показатели негативного самовосприятия (смущение, чрезмерная озабоченность, застенчивость), чем взрослые. Если оставить социальное тревожное расстройство без внимания, оно может привести к значительной заболеваемости и функциональным расстройствам; тем не менее примерно у трети пациентов в течение одного года ремиссия наступает без лечения.

При лечении тревожных расстройств важно исключить заболевания, имеющие схожие симптомы, в том числе гипертиреоз, побочные эффекты лекарств, пищевые расстройства, тики, и агрессивное неконтролируемое поведение. Важно тщательно собрать анамнез, используя все источники информации, поскольку ребенок может быть неспособен адекватно описать свои симптомы. Полезным является скрининг с использованием утвержденных шкал для измерения уровня тревожности.

ТАБЛИЦА **17.2**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии сепарационного тревожного расстройства
А. Непропорциональный и чрезмерный страх или тревога при разлуке с людьми, к которым человек привязан, характеризующийся по крайней мере тремя из следующих признаков:	
1. Повторяющийся, выраженный дистресс при ожидании разлуки или фактической разлуке с близкими или отъезде из дома	
2. Постоянная, чрезмерная боязнь потери близкого человека или несчастья с близким человеком (болезнь, травма, несчастный случай, смерть)	
3. Постоянная, чрезмерная боязнь несчастья, которое может разлучить с близким человеком (боязнь потеряться, быть похищенным, заболеть и т. п.)	
4. Постоянное нежелание или отказ покидать дом (идти в школу, на работу и т. д.) из-за страха разлуки	
5. Постоянный, чрезмерный страх или нежелание оставаться одному (без близкого человека) дома или в другой обстановке	
6. Постоянное нежелание или отказ спать вне дома или без близкого человека рядом	
7. Повторяющиеся ночные кошмары на тему разлуки	
8. Повторяющиеся жалобы на физические симптомы (головные боли, боли в желудке, тошноту, рвоту) при реальной или ожидаемой разлуке с близким человеком	
Б. Страх, тревога, избегание длятся более 4 недель у детей и подростков и более 6 месяцев у взрослых	
В. Беспокойство является клинически значимым и приводит к нарушениям социальной, учебной, трудовой или другой деятельности	
Г. Беспокойство не объясняется другими причинами, например отказ покидать дом может быть связан с расстройствами аутистического спектра; бред и галлюцинации на тему разлуки — с психотическими расстройствами; отказ выходить из дома — с агорафобией; беспокойство по поводу несчастий с собой или близкими — с генерализованным тревожным расстройством; беспокойство по поводу болезней — с тревожно-нозофобическим расстройством	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 190–191*. Все права сохранены.

ТАБЛИЦА **17.3**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии социального тревожного расстройства (социофобии)
А. Выраженный страх или тревога в одной или более социальной ситуации, в которой к человеку привлечено внимание посторонних лиц. Примеры включают социальные взаимодействия (разговор, встречи с незнакомыми людьми), наблюдение со стороны (еда, питье в присутствии посторонних), публичные выступления	
Примечание. У детей страх должен присутствовать при взаимодействии не только со взрослыми, но и с ровесниками	
Б. Человек боится, что его поведение или проявления тревоги будут негативно восприняты окружающими (он будет испытывать неловкость, унижение; это приведет к его отторжению или обидит окружающих)	
В. Социальные ситуации почти всегда провоцируют страх и тревогу	
Примечание. У детей страх и тревога могут проявляться плачем, истериками, заторможенностью, цеплянием за родителей, робостью, невозможностью говорить в социальных ситуациях	
Г. Человек старается избегать социальных ситуаций или с трудом их переносит, испытывая при этом напряжение и страх	
Д. Страх и тревога непропорциональны реальной угрозе в данной ситуации или не соответствуют социокультурному контексту	
Е. Страх, тревога, избегающее поведение длятся шесть и более месяцев	
Ж. Страх, тревога, избегающее поведение вызывают клинически значимый дистресс и нарушения социальных, трудовых или других важных функций	
З. Страх, тревога, избегающее поведение не объясняются физиологическими эффектами наркотических веществ или лекарственных препаратов или какими-либо другими медицинскими причинами	
И. Страх, тревога, избегающее поведение не объясняются другими психическими заболеваниями или расстройствами, такими как паническое расстройство, дисморфическое расстройство или расстройства аутистического спектра	
К. При наличии другого заболевания (болезнь Паркинсона, ожирение, видимые ожоги или шрамы) страх или тревога не связаны с этими заболеваниями или непропорциональны им	
Уточните:	
связан ли страх только с публичными выступлениями	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 202–203*. Все права сохранены.

Фармакотерапия является наиболее распространенным методом лечения тревожных расстройств. При легких и умеренных формах в первую очередь рекомендуется использование методов психотерапии и психологического тренинга. Комбинированный подход обычно более эффективен, чем только психотерапия или медикаментозная терапия. Когнитивно-поведенческая терапия (например, систематическая десенсибилизация, экспозиционная терапия, реабилитационная психотерапия, моделирование ситуаций, когнитивная реструктуризация) может помочь при целом ряде тревожных расстройств. Дети с тревожными расстройствами часто менее толерантны к побочным эффектам лекарств. Поддерживающая терапия может помочь в соблюдении режима лечения.

Взаимодействие со школьными учителями является необходимым элементом терапии. Пациента необходимо убедить в том, что у него нет заболевания, угрожающего жизни. Другие психосоциальные методы, продемонстрировавшие эффективность, включают управление стрессом, поддерживающую терапию и биологическую обратную связь. Акцент делается на улучшении самочувствия с помощью адекватного лечения. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами выбора. СИОЗС, одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) для детей, включают флуоксетин, сертралин и флувоксамин. Они могут на первом этапе увеличивать тревожность и даже вызывать панические симптомы. Эффективность продемонстрировали также трициклические антидепрессанты. Использование бензодиазепинов (алпразолама и клоназепама) у детей включает риск расторможенности. Агонисты альфа-2а (гуанфацин и клонидин) могут быть эффективны при вегетативных симптомах. Противосудорожные препараты (габапентин, топирамат и окскарбазепин) используются, если другие препараты не оказывают эффекта; бета-блокаторы помогают при боязни выступлений.

Сосуществование синдрома дефицита внимания и гиперактивности (подтипа, характеризующегося невнимательно-

ностью) и тревожного расстройства встречается довольно часто. При использовании стимулирующих препаратов следует начинать с низкой дозы, увеличивая ее постепенно, чтобы минимизировать риск повышения тревожности. Кроме того, важен тщательный мониторинг сна.

ГЛАВА 18

Депрессивные и биполярные расстройства

Депрессивные, биполярные и связанные с ними расстройства составляют новые категории в DSM-5 и в последнем издании выделены в особые разделы. В каждую главу включено несколько новых диагнозов для внесения большей ясности и ограничения гипердиагностики некоторых заболеваний, таких как биполярное расстройство у детей.

Большое депрессивное расстройство (БДР) характеризуется такими симптомами, как депрессивное настроение или потеря интереса практически ко всем видам деятельности как минимум в течение двух недель. Кроме того, необходимо наличие еще 4 симптомов (таблица 18.1). У детей и подростков вместо депрессивного настроения может отмечаться раздражительность и/или беспокойство. Многие дети и подростки жалуются на невыносимую скуку. Могут присутствовать изменения аппетита (обычно пониженный, но может и повышаться), тяга к углеводной пище с изменениями или без изменений веса, нарушения сна наряду с соматическими симптомами (утомляемость; слабые, неясные боли). Ключевым симптомом у детей может быть снижение успеваемости в школе. Психотические симптомы, наблюдаемые при тяжелых формах БДР, обычно связаны с настроением (уничижительные слуховые галлюцинации; бредовые мысли, связанные с чувством вины). Часто отмечаются суицидальные мысли и попытки, поэтому необходимо оценить их вероятность. Ранее предпринимавшиеся суицидальные попытки и мысли о самоубийстве, ощущение безнадежности являются факторами риска, потому такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением.

Для постановки диагноза БДР должны быть исключены пережитые травмирующие события (тяжелое горе). Современные данные свидетельствуют о том, что, хотя большинство людей испытывают негативные переживания после тяжелой потери (смерть близких, финансовый крах) без развития депрессии, у многих фактически присутствуют депрессивные симптомы. Данные говорят о том, что лечение как БДР, так и БДР вследствие перенесенного горя, часто помогает предупредить рецидив симптомов.

Распространенность БДР у детей до полового созревания составляет примерно 2% с равным соотношением полов. В подростковом возрасте эта доля увеличивается до 5%; соотношение девочек и мальчиков 2:1 (как и у взрослых). Без лечения БДР может стать хроническим у 10% пациентов.

Близнецовые исследования показали генетическую предрасположенность к БДР; наследственный риск составляет 40–65%. Кроме того, семейные исследования продемонстрировали увеличение риска депрессии в 2–4 раза у детей, родители которых страдают депрессией. Другие факторы, способствующие развитию депрессии, включают нарушение регуляции центральной серотонергической и/или норадренергической систем, дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и влияние половых гормонов в период пубертата. Стрессовые события, такие как плохое обращение или невнимание со стороны родителей, как было установлено, также являются факторами, провоцирующими БДР, особенно у маленьких детей.

БДР часто сопровождается тревожными расстройствами (до 80% пациентов), расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (до 30% пациентов), и поведенческими расстройствами (до 20% пациентов). Дебют БДР в детстве с большей вероятностью связан с биполярными симптомами, чем биполярное расстройство с дебютом во взрослом возрасте. Это особенно верно в случае наличия биполярного расстройства в семейном анамнезе.

Дифференциальная диагностика БДР включает широкий спектр расстройств. Прежде чем рассматривать диагноз БДР, следует исключить расстройства настроения, связанные с другими заболеваниями или употреблением психоактивных веществ. Дисфория и проблемы с концентрацией, связанные с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, могут быть ошибочно приняты за симптомы депрессии. Следует также исключить такие заболевания, как гипотиреоз, анемия, диабет, дефицит фолатов и витамина B_{12}.

Персистирующее депрессивное расстройство (ранее — дистимия и хроническое БДР) (распространенность 0,5–2%) является хронической формой депрессии, характеризующейся депрессивным или раздраженным состоянием (по описанию самого пациента или окружающих) в течение по крайней мере одного года. Для диагноза требуется также наличие двух из следующих симптомов: изменения аппетита, нарушения сна, утомляемость, низкая самооценка, плохая концентрация или трудности с принятием решений, ощущение безнадежности. Примерно у 70% детей и подростков с персистирующим депрессивным расстройством в дальнейшем развивается БДР.

Деструктивное расстройство дисрегуляции настроения (ДРДН) было добавлено в DSM-5 и включает детей в возрасте 6–18 лет с хронической (более 12 месяцев) картиной крайней раздражительности и поведенческих нарушений. Распространенность ДРДН неизвестна, однако, принимая во внимание основной признак — хроническую раздражительность, — можно предположить, что оно встречается у 2–5% детей. Обычно ДРДН проявляется в школьном возрасте и чаще встречается у мальчиков. Чтобы отличить биполярное расстройство у детей от ДРДН, следует обратить особое внимание на проявление симптомов (при ДРДН они хронические и постоянные, при биполярном расстройстве — эпизодические изменения настроения). Коморбидность при ДРДН довольно высокая, и следует оценить возможность поведенческих расстройств (деструктивное поведение, расстройства импульсного контроля). Кроме того, дети с ДРДН могут иметь симптомы и диагнозы других расстройств настроения, тревожных расстройств и расстройств аутистического спектра.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПДР) также было добавлено в DSM-5; оно характеризуется повторяющейся раздражительностью, тревожностью и лабильно-

стью настроения в предменструальный период; симптомы ослабевают с началом менструации. Около 1,8–5,8% взрослых женщин испытывают ПДР; примерно такой же показатель отмечается у девочек-подростков. Для установления диагноза необходимо наличие по крайней мере 5 физических (нарушения сна, болезненность молочных желез, мышечная/суставная боль, усталость, изменения аппетита) и/или поведенческих (аффективная лабильность, раздражительность, сниженное настроение, тревожность) симптомов. Симптомы обычно достигают пика незадолго до начала менструации. ПДР отличается от предменструального синдрома числом присутствующих симптомов и наличием аффективных проявлений. Наиболее частым сопутствующим расстройством является БДР; однако другие нарушения, такие как тревожность, аллергии, мигрень, расстройства пищевого поведения и расстройства, связанные с употреблением веществ, могут усугубляться в предменструальный период.

Диагноз **неспецифического депрессивного расстройства** ставится, если пациент с депрессивными симптомами, ведущими к функциональным нарушениям, не отвечает критериям других состояний.

Существуют также многочисленные **спецификаторы депрессивных расстройств**. Они включают описание дополнительных характеристик (вариантов) этих расстройств, например «с тревожным дистрессом», «со смешанными чертами» (повышенные симптомы, связанные с настроением/гипоманические симптомы), «с меланхолическими чертами» (потеря удовольствия/недостаточная реакция на приятные стимулы), «с психотическими чертами» и «с сезонными паттернами» (чаще в северных и крайних южных широтах, когда депрессивные симптомы наблюдаются поздней осенью и ранней зимой при сокращении светового дня).

Лечение депрессии включает психофармакологические методы и психотерапию. Независимо от выбранного метода необходимо провести тщательный опрос пациента и скрининговые мероприятия. Существуют разнообразные скрининговые инструменты, например опросник CDI (Children's Depression Inventory), разработанный М. Ковач. Фармакотерапия первой линии включает селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые продемонстрировали ответ 50–70%, несмотря на высокие показатели ответа на плацебо. Флуоксетин является единственным препаратом, одобренным FDA (Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) для лечения детей от 8 лет и старше. Однако многие другие препараты, такие как циталопрам, эсциталопрам, пароксетин и венлафаксин, продемонстрировали хорошие результаты в клинических исследованиях, несмотря на отсутствие подобных показаний в инструкции к препаратам. Антидепрессанты должны применяться в тестовом режиме (6 недель в терапевтических дозах), прежде чем продолжить их использование (если нет серьезных побочных эффектов) или отказаться от них. При первом депрессивном эпизоде у детей и подростков рекомендуется не прекращать лечение в течение 6–9 месяцев после исчезновения симптомов. Пациентам с рецидивирующей или персистирующей депрессией может понадобиться длительный прием антидепрессантов (в течение нескольких лет или, возможно, в течение всей жизни). Если в течение 6 недель не наблюдается ответа на два или более антидепрессанта, следует показать ребенка детскому психиатру. После тщательного обследования психиатр может порекомендовать усилить терапию такими препаратами, как литий, тиреоидные гормоны, ламотригин или бупропион.

ТАБЛИЦА 18.1 Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии большого депрессивного расстройства

A. Пять или более из следующих симптомов присутствуют в течение 2 недель и контрастируют с предшествующим поведением и самочувствием; по крайней мере одним из симптомов является либо (1) депрессивное настроение, либо (2) утрата интереса или удовольствия
Примечание. Не следует включать симптомы, которые очевидно обусловлены другим заболеванием/состоянием
1. Депрессивное состояние бóльшую часть дня, почти каждый день, по сообщениям самого пациента (ощущение печали, пустоты, безнадежности) или наблюдениям окружающих (плаксивое настроение). У детей и подростков может отмечаться раздражительность
2. Выраженное снижение интереса или удовольствия от любого (или почти любого) вида деятельности бóльшую часть дня, почти каждый день, согласно субъективной оценке или наблюдениям окружающих
3. Значительное снижение веса без диеты или набор веса (изменения веса более чем на 5% за месяц); снижение или повышение аппетита почти каждый день. У детей может отсутствовать ожидаемая прибавка веса
4. Бессонница или повышенная сонливость почти каждый день
5. Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (по наблюдениям окружающих, а не только по субъективным ощущениям беспокойства или вялости)
6. Усталость или отсутствие энергии почти каждый день
7. Ощущение собственной никчемности или чрезмерной/безосновательной вины (чаще воображаемой) почти каждый день (не просто упреки в свой адрес или ощущение вины из-за болезни)
8. Снижение мыслительных способностей и концентрации или нерешительность почти каждый день (по субъективной оценке или наблюдениям окружающих)
9. Постоянные мысли о смерти (не просто страх смерти), суицидальные идеи без конкретного плана, или попытка суицида, или планы по совершению самоубийства
Б. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс или нарушения социальной, трудовой и других важных функций
В. Эпизоды не вызваны физиологическими эффектами веществ или иным заболеванием

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 160–161.* Все права сохранены.

При острой депрессии показаны более частые посещения врача; следует постоянно обсуждать риски, связанные с приемом препаратов (попытки самоубийства и саморазрушительное поведение), с пациентом и его родителями (опекунами). Более тщательный мониторинг больных включает регулярные телефонные звонки и сотрудничество с психотерапевтом. Семью следует проинформировать об особенностях болезни и предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении новых симптомов. Наиболее тревожные побочные эффекты препаратов могут включать суицидальные мысли, повышенную возбудимость и беспокойство. К другим побочным эффектам относятся головные боли, головокружение, желудочно-кишечные сим-

птомы, нарушения сна, нарушения сексуальной функции, акатизия, серотониновый синдром и повышенное образование кровоподтеков (из-за ингибирования тромбоцитов).

В 2004 году FDA выпустило специальное предупреждение о потенциальном риске суицидальных мыслей и/или поведения при приеме антидепрессантов. Данные свидетельствуют о том, что риск составляет 4% для антидепрессантов по сравнению с 2% для плацебо. Увеличение числа детских и подростковых самоубийств с момента выхода этого предупреждения многие эксперты связывают с сокращением количества назначаемых антидепрессантов и увеличением случаев депрессии, оставшейся без лечения. Прием наркотических веществ, сопутствующие проблемы с поведением и импульсивность повышают риск самоубийств.

Психотерапия эффективна при легкой и умеренной депрессии. При тяжелых формах наилучший ответ наблюдается при сочетании психотерапии с медикаментозным лечением, хотя в некоторых случаях эффект комбинированной терапии такой же, как и при фармакотерапии. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и межличностная (интерперсональная) терапия получили наибольшую эмпирическую поддержку. КПТ включает ряд поведенческих методик, направленных на преодоление когнитивных деформаций и дезадаптации. Межличностная терапия фокусируется на совместной деятельности психотерапевта и пациента по установлению и осмыслению причин депрессии. В дополнение к другим видам лечения часто используется семейная терапия. Световая терапия полезна при лечении сезонных вариантов БДР. Электросудорожная терапия используется при рефрактерных и угрожающих жизни формах депрессии.

Самоубийство является фатальным осложнением БДР и превосходит дорожно-транспортные происшествия в качестве причины смертности среди подростков. Чаще всего БДР отмечается у старших школьников, 20% которых подумывали о самоубийстве и 8% предпринимали такие попытки ежегодно. В то время как риск самоубийства высок во время эпизода БДР, как ни парадоксально, он может быть даже выше в начале лечения, поскольку энергия и мотивация постепенно возрастают в процессе лечения.

Лечение направлено на снижение заболеваемости и самоубийств. Наряду с уже упоминавшимися могут потребоваться такие лечебные меры, как госпитализация, частичная госпитализация, терапевтические программы для школьников или групповая терапия.

БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМ РАССТРОЙСТВА

Биполярное расстройство (БР) характеризуется отчетливыми периодами мании (повышенное, экспансивное, раздражительное настроение, неспособность сосредоточиться) и постоянной целенаправленной активности или энергии (таблица 18.2), которые чередуются с периодами тяжелой депрессии (таблица 18.3).

Для диагностики мании, связанной с БР, необходимо наличие эпизодов эйфории (повышенное настроение, возбуждение) с тремя дополнительными симптомами или раздражительного настроения с четырьмя дополнительными симптомами. У детей и подростков эйфория может проявляться громким смехом, чрезмерной активностью, демонстрацией «счастья сверх границ», выходящими за границы социально приемлемого выражения эмоций. Дети могут ощущать себя всемогущими, превосходящими других в играх, спорте, учебе, даже если очевидно, что это не соответствует действительности. Часто наблюдается непоследовательность мыслей и трудности с концентрацией, речь может быть громкой и напористой. Дети могут впадать в ярость. Для БР характерна быстрая смена настроения в течение короткого периода времени (почти мгновенный переход от эйфории к дисфории или раздражительности).

Отличительным признаком мании является снижение потребности в сне без ощущения усталости. Резкое сокращение длительности сна у детей (по сравнению с возрастной нормой) и при этом отсутствие усталости нехарактерно для какого-либо другого диагноза. Мания может быть спровоцирована хроническим недосыпанием, злоупотреблением психоактивными веществами и антидепрессантами. БР часто начинается с эпизода депрессии. Мания редко встречается до подросткового возраста. По оценкам, у 33% молодых людей БР развивается в течение 5 лет после депрессивного эпизода и у 20% всех пациентов с БР первый эпизод мании наблюдается в подростковом возрасте. Термин *«гипомания»* используется для описания периода мании, длящегося более 4, но менее 7 дней. Он также иногда используется для описания менее выраженных маниакальных симптомов. Психоз (чаще всего слуховые галлюцинации) встречается у 16–60% подростков с БР. Хотя это довольно высокий процент, он все же ниже, чем у взрослых пациентов с БР.

Биполярное расстройство II типа включает по крайней мере один большой депрессивный эпизод в настоящем или в прошлом и как минимум один период гипомании в настоящем или в прошлом. Термин **«неспецифическое биполярное или родственное расстройство»** используется для описания выраженных симптомов БР, которые не отвечают полным диагностическим критериям, или когда в истории болезни нет достаточной информации для постановки точного диагноза.

Циклотимическое расстройство представляет собой хроническое (более 1 года) расстройство настроения, характеризующееся несколькими эпизодами гипомании или депрессии (которые не отвечают полным диагностическим критериям гипомании или депрессивного эпизода соответственно). Циклотимическое расстройство на протяжении всей жизни встречается у 1% пациентов. Распространенность этого расстройства среди детей неизвестна. Соотношение мальчиков и девочек примерно одинаково, средний возраст дебюта у детей составляет 6,5 года. Распространенным коморбидным состоянием у детей является синдром дефицита внимания и гиперактивности. Следует также оценить возможность других нарушений, например расстройств сна или расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ.

Существуют также многочисленные **спецификаторы биполярных расстройств**. Они описывают варианты «с тревожным дистрессом», «со смешанными чертами» (включая повышенное настроение/гипоманические симптомы), «с меланхолическими чертами» (потеря удовольствия/отсутствие реакции на приятные стимулы), «с психотическими чертами», «с сезонными паттернами», «с быстрой цикличностью» (4 или более эпизодов в течение 12 месяцев).

ТАБЛИЦА **18.2**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии маниакального эпизода
А. Отчетливо выделяемый период аномально или постоянно повышенного, экспансивного или раздражительного настроения, или аномально или постоянно повышенной целенаправленной активности или энергии, продолжающийся не менее 1 недели бóльшую часть дня, практически ежедневно (или подобный период любой длительности, требующий госпитализации)	
Б. Наличие во время периода измененного настроения или повышенной активности/энергии трех или более из следующих симптомов (четырех, если присутствует только раздраженное настроение), резко контрастирующих с обычным поведением:	
1. Завышенная самооценка, ощущение собственного величия	
2. Сниженная потребность в сне (например, человек чувствует себя отдохнувшим после трех часов сна)	
3. Повышенная разговорчивость, постоянная потребность говорить	
4. Быстрое чередование идей или субъективное ощущение быстрой смены мыслей	
5. Неспособность концентрироваться (внимание легко переключается на малозначительные или посторонние внешние стимулы) по собственным ощущениям или наблюдениям окружающих	
6. Повышенная активность, направленная на какую-либо цель (это может быть работа, учеба или сексуальный опыт), или психомоторное возбуждение (бесцельная активность)	
7. Вовлечение в деятельность с потенциально рискованными или болезненными последствиями (сумбурная трата денег, неразборчивый секс, безрассудные бизнес-инвестиции)	
В. Расстройства настроения достаточно серьезные, чтобы вызвать значительные нарушения социальной или трудовой функции или потребовать госпитализации для предотвращения причинения вреда себе или окружающим; наличие психотических симптомов	
Г. Эпизод нельзя объяснить физиологическими эффектами психоактивных веществ (наркоманией, действием лекарств) или другим заболеванием	
Примечание. Маниакальный эпизод, возникающий на фоне лечения антидепрессантами или электроконвульсивной терапии, но продолжающийся на синдромальном уровне после окончания физиологического эффекта лечения, является достаточным для установления диагноза биполярного расстройства I типа	
Примечание. Критерии А–Г соответствуют маниакальному эпизоду. По крайней мере один маниакальный эпизод в течение жизни необходим для установления диагноза биполярного расстройства I типа	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 124*. Все права сохранены.

ТАБЛИЦА **18.3**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии большого депрессивного эпизода
А. Пять (или более) из следующих симптомов присутствуют в течение одного и того же двухнедельного периода и резко контрастируют с предыдущим поведением и самочувствием; по крайней мере одним из симптомов является либо (1) депрессивное настроение, либо (2) потеря интереса или удовольствия	
Примечание. Не следует включать симптомы, которые очевидно обусловлены другим заболеванием/состоянием	
1. Депрессивное состояние бóльшую часть дня, почти каждый день, по сообщениям самого пациента (ощущение печали, пустоты, безнадежности) или наблюдениям окружающих (плаксивое настроение). У детей и подростков может отмечаться раздражительность	
2. Выраженное снижение интереса или удовольствия от любого (или почти любого) вида деятельности бóльшую часть дня, почти каждый день, согласно субъективной оценке или наблюдениям окружающих	
3. Значительное снижение веса без диеты или набор веса (изменения веса более чем на 5% за месяц); снижение или повышение аппетита почти каждый день. У детей может отсутствовать ожидаемая прибавка веса	
4. Бессонница или повышенная сонливость почти каждый день	
5. Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (по наблюдениям окружающих, а не только по субъективным ощущениям беспокойства или вялости)	
6. Усталость или отсутствие энергии почти каждый день	
7. Ощущение собственной никчемности или чрезмерной/безосновательной вины (чаще воображаемой) почти каждый день (не просто упреки в свой адрес или ощущение вины из-за болезни)	
8. Снижение мыслительных способностей и концентрации или нерешительность почти каждый день (согласно субъективной оценке или наблюдениям окружающих)	
9. Постоянные мысли о смерти (не просто страх смерти), суицидальные идеи без конкретного плана, или попытка суицида, или планы по совершению самоубийства	
Б. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс или нарушения социальной, трудовой и других важных функций	
В. Эпизоды не вызваны физиологическими эффектами веществ или иным заболеванием	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 125*. Все права сохранены.

По оценкам, около 1% детей и подростков соответствуют диагностическим критериям БР. Согласно ретроспективным данным 60% БР начинаются до 20 лет, хотя часто диагноз ставится только во взрослом возрасте. Хотя у взрослых БР равномерно распределяется у мужчин и женщин, в препубертатном периоде оно почти в 4 раза чаще диагностируется у мальчиков.

БР часто имеет семейную этиологию; у родственников пациента могут встречаться такие психические нарушения, как БДР, БР, шизофрения, СДВГ. Наличие БР у родственника первой степени увеличивает риск этого расстройства у ребенка в 10 раз. Ранний дебют БР у родителя повышает риск раннего развития БР у ребенка, при этом болезнь часто носит тяжелый хронический характер и хуже поддается лечению. Дифференциальный диагноз БР включает СДВГ, БДР, расстройства поведения, расстройства настроения вследствие других заболеваний; расстройства, связанные с употреблением веществ, и шизофрению.

Пациенты с БР часто имеют сопутствующие заболевания, требующие лечения. СДВГ встречается примерно у 60–90% детей с БР. Часто диагностируются тревожные расстройства, которые не поддаются лечению антиманическими (нормотимическими) препаратами. Злоупотребление психоактивными веществами может вызывать или поддерживать манию и депрессию. Чередование подъемов и спадов настроения, связанное с употреблением некоторых наркотических веществ, можно принять за симптомы БР. Пациенты с БР часто склонны к самолечению (до 50% больных злоупотребляют алкоголем в попытках облегчить симптомы). Для постановки точного диагноза необходимо оценить поведение пациента в те моменты, когда он не находится под воздействием психоактивных веществ. Многие пациенты с БР могут отвечать критериям поведенческих расстройств из-за проявлений агрессии или импульсивного поведения. Для разграничения этих

расстройств необходимо учитывать, что для БР характерна реактивная агрессия, в то время как лица с поведенческими расстройствами склонны планировать преступления заранее.

Не существует лабораторных или визуализационных методов для диагностики БР. Физикальный осмотр, тщательный сбор анамнеза, обзор систем и лабораторные тесты необходимы для исключения других этиологий, например неврологических заболеваний или злоупотребления психоактивными веществами.

Лечение БР начинается с купирования острых симптомов. При наличии суицидальных попыток и/или рискованного поведения может потребоваться госпитализация. Лечение может включать разнообразные подходы в зависимости от уровня развития ребенка/подростка. Одобренные FDA препараты для взрослых включают литий, дивалпроекс содиум, карбамазепин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипрасидон и арипипразол. Литий — самым старый из препаратов с доказанной эффективностью для лечения маний у взрослых и используется при острых эпизодах, а также в качестве поддерживающей терапии у детей и подростков. Распространенными побочными эффектами лития являются гипотиреоз, полиурия и акне. Противосудорожные препараты также входят в терапию первой линии (преимущественно при расстройствах со смешанными чертами и быстрой цикличностью) у взрослых. Они также продемонстрировали эффективность у молодых людей, но пока не получили одобрения FDA для лечения БР у детей. Периодические анализы для определения уровня отдельных препаратов в крови (например, лития или дивалпроекса) помогают обеспечить безопасность и получение пациентом необходимой терапевтической дозы лекарства. Нейролептики (оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипрасидон и арипипразол) показали положительный результат у молодых людей с БР. При использовании этих препаратов необходимо учитывать риск поздней дискинезии. Бензодиазепины могут помочь в облегчении таких симптомов, как бессонница и перевозбуждение во время острых эпизодов мании.

Необходимо также проводить лечение сопутствующих психических расстройств. Для лечения СДВГ могут использоваться стимулирующие препараты, после того как у пациента достигнута стабилизация настроения. И наоборот, следует избегать антидепрессантов; очень осторожное использование антидепрессантов может быть оправданно только в том случае, если у подростка наблюдается сильная депрессия или тревожность и он не отвечает на другие препараты. Необходимо тщательно отслеживать рецидивы маниакальных эпизодов, цикличность и суицидальные попытки.

Когнитивная и поведенческая терапия направлены прежде всего на повышение приверженности лечению и облегчение симптомов депрессии и тревожности. Просвещение и семейная терапия могут помочь в создании более благоприятной среды для улучшения прогноза. Необходим постоянный мониторинг безопасности. Кроме того, у пациентов могут быть проблемы с овладением определенными навыками, выстраиванием социальных и межличностных отношений и дефициты развития из-за сниженной способности к обучению во время симптоматических эпизодов; поэтому могут потребоваться дополнительные возможности обучения, сотрудничество со школьными педагогами, учет особых потребностей и адекватные индивидуальные образовательные планы.

Риск суицида и суицидальных мыслей при БР даже выше, чем при депрессии. Сорок процентов детей и 50% подростков с БР предпринимают попытки самоубийства и примерно 10–15% доводят их до конца. Высокий уровень раздражительности, импульсивности, неспособность осознавать последствия своих действий (например, употребление наркотиков) повышают риск совершения самоубийств. Подростки, совершающие попытки самоубийства, обычно старше, чаще имеют смешанные эпизоды с психотическими чертами, употребляют психоактивные вещества, страдают паническими расстройствами, склонны к нанесению себе несмертельных ранений, а также имеют в семейном анамнезе суицидальные попытки и госпитализации по поводу психических расстройств и ранее подвергались физическому или сексуальному насилию. Проблемы с законом в подростковом возрасте являются сильным предиктором суицидальных попыток; примерно четверть подростков, совершавших попытки самоубийства, имели криминальные эпизоды в предшествующие 12 месяцев. Главной целью лечения в таких случаях должно быть обеспечение безопасности. Госпитализация, частичная госпитализация, активное амбулаторное и домашнее лечение используются для обеспечения безопасности и стабилизации состояния пациента.

ГЛАВА 19

Обсессивно-компульсивное расстройство

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) характеризуется навязчивыми идеями (обсессиями), навязчивыми действиями (компульсиями) или их сочетанием в отсутствие другого психического расстройства, которое объясняло бы эти симптомы (таблица 19.1). Обсессии представляют собой постоянные навязчивые мысли, образы или импульсы; компульсии — повторяющиеся бессмысленные действия, которые человек упорно совершает в стремлении снизить или избежать дистресса или тревоги. У детей ритуалы, или компульсивные симптомы, могут преобладать над тревогой и обсессиями; иногда компульсии могут быть средством, с помощью которого ребенок пытается отогнать навязчивые мысли. При этом бессмысленность или чрезмерность действий ребенка не всегда осознаются. Наиболее распространенными проявлениями обсессии у детей являются боязнь заражения, грязи/микробов; повторяющиеся сомнения; чрезмерное стремление к упорядоченности и точности; агрессивные мысли. Часто компульсии проявляются в избыточной аккуратности (постоянное мытье рук, душ, чистка зубов); постоянных проверках, все ли сделано как надо; переспрашивании или требовании подтверждений и заверений от других; молитвах, подсчитывании предметов, повторении слов про себя и тактильных ритуалах.

Распространенность ОКР у детей и подростков составляет от 1 до 4% и увеличивается с возрастом. У мальчиков это расстройство обычно проявляется раньше, чем у девочек; примерно четверти пациентов диагноз ставится до 10-летнего возраста. Чаще всего ОКР диагностируется в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет. Симптомы развиваются постепенно. Близнецовые исследования подтверждают умеренную насле-

ТАБЛИЦА **19.1**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии обсессивно-компульсивного расстройства
А. Наличие обсессий или компульсий или того и другого	
Обсессии определяются в соответствии со следующими пунктами (1 и 2):	
1. Постоянные навязчивые мысли, импульсы, образы, появляющиеся в период беспокойства и воспринимаемые как неприятные и нежелательные; у большинства пациентов они вызывают выраженную тревогу и дистресс	
2. Человек пытается игнорировать или подавлять эти мысли, импульсы и образы или нейтрализовать их с помощью других мыслей или действий (например, ритуалов)	
Компульсии определяются в соответствии со следующими пунктами (1 и 2):	
1. Повторяющиеся физические (мытье рук, укладывание вещей, перепроверки) или ментальные (молитвы, счет, повторение про себя одних и тех же слов) действия, которые пациент чувствует себя обязанным совершать в ответ на обсессии или в соответствии с правилами, которые должны строго исполняться	
2. Поведенческие или ментальные акты направлены на предотвращение или снижение тревоги и дистресса или предотвращение некоего пугающего события или ситуации; однако эти действия не являются рациональными или реально связанными с данным событием или ситуацией или явно избыточны	
Примечание. Маленькие дети могут быть не в состоянии сформулировать цели этих физических или ментальных действий	
Б. Обсессии или компульсии занимают достаточно много времени (не менее 1 часа в день), или вызывают клинически значимый дистресс, или препятствуют осуществлению социальной, трудовой и другой важной деятельности	
В. Обсессивно-компульсивные симптомы не объясняются физиологическими эффектами веществ (наркотиков, лекарств) или общим состоянием пациента	
Г. Нарушения не объясняются симптомами другого психического заболевания, такими как чрезмерное беспокойство при генерализованном тревожном расстройстве; озабоченность внешним видом, как при телесном дисморфическом расстройстве; трудности при расставании с вещами, как при патологическом накопительстве; выдергивание волос, как при трихотилломании; расцарапывание кожи, как при экскориационном расстройстве; стереотипы, как при расстройстве стереотипных движений; ритуальное пищевое поведение, как при расстройствах пищевого поведения; тяга к употреблению веществ или азартным играм, как при аддиктивных расстройствах; беспокойство по поводу здоровья, как при тревожном расстройстве, связанном с болезнью; сексуальные позывы и фантазии, как при парафильных расстройствах; импульсы, как при поведенческих/кондуктивных расстройствах; ощущение вины, как при большом депрессивном расстройстве; появление бредовых идей, как при расстройствах шизофренического спектра и других психотических расстройствах; повторяющиеся паттерны поведения, как при расстройствах аутистического спектра	
Уточните:	
При нормальной способности к суждению: признает ли пациент, что обсессивно-компульсивные представления определенно или предположительно не являются истинными или что они могут быть или не быть истинными	
При слабой способности к суждению: считает ли пациент, что обсессивно-компульсивные представления, вероятно, являются истинными	
Уточните:	
При наличии тиков: имеет ли пациент тиковые расстройства в анамнезе	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 237*. Все права сохранены.

дуемость обсессивно-компульсивных симптомов; генетические факторы объясняют 45–65% вариативности.

До 50% молодых людей с ОКР имеют по крайней мере одно психическое заболевание. Наиболее часто встречаются такие коморбидные состояния, как тревожные расстройства и расстройства настроения (до 75%), поведенческие расстройства (синдром дефицита внимания и гиперактивности [СДВГ] и оппозиционно-вызывающее расстройство) (до 50%), тики (20–30%), синдром патологического накопительства, нарушения развития, телесное дисморфическое расстройство, ипохондрии и обсессивно-компульсивное расстройство личности (ОКРЛ).

Стрептококковая инфекция, вызывающая воспаление в базальных ганглиях, может быть причиной примерно 10% случаев ОКР с дебютом в детском возрасте и является частью заболевания, имеющего традиционное название *педиатрическое аутоиммунное нейропсихическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (ПАНРАС)*. ПАНРАС представляет собой подтип *педиатрического острого нейропсихического синдрома (ПОНС)* и может характеризоваться внезапным началом умеренных или ярко выраженных симптомов ОКР. Антистрептолизин О, титры антистрептококковой ДНКазы В и посев из горла помогают диагностировать инфекцию бета-гемолитическим стрептококком группы А. Раннее начало терапии антибиотиками помогает в лечении подобных случаев.

ОКР связывают с нарушениями в медиаторных системах головного мозга: серотониновой, глутаматной и дофаминовой. ОКР также обусловлено гиперактивностью нейронных путей орбитофронтальной коры и хвостатого ядра.

Внешний осмотр может выявить шершавую потрескавшуюся кожу на руках, как следствие их постоянного мытья. Другие признаки могут включать постоянный страх болезни, навязчивое беспокойство по поводу здоровья членов семьи или боязнь потенциального несчастья.

Обсессивно-компульсивная шкала Йеля — Брауна (Y-BOCS) считается золотым стандартом измерения тяжести обсессивно-компульсивных симптомов. Несмотря на то что шкала несколько длинна, она может быть полезной в клинической обстановке. Кроме того, существуют и другие анкеты, позволяющие поставить точный диагноз.

Когнитивно-поведенческая терапия, включающая экспозицию к ситуации, вызывающей тревогу, и предупреждение реакции, часто рассматривается как терапия выбора при легкой и умеренной форме расстройства. Этот вид лечения часто позволяет добиться длительного устранения симптомов и избежать побочных эффектов, связанных с применением фармацевтических средств. Так же, как и в случае с тревожными расстройствами, когнитивно-поведенческая терапия часто не менее, а иногда и более эффективна, чем фармакотерапия. Сочетание лекарственной и когнитивно-поведенческой терапии дает наилучший результат. Последняя заключается в постепенной экспозиции ребенка к тревожным для него ситуациям в сочетании с целенаправленным устранением нежелательных ритуалов (предупреждением компульсий). Со временем желание совершить привычный ритуал в подобной ситуации снижается или исчезает.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) рекомендуются при тяжелых симптомах и коморбидных состояниях или в тех случаях, когда когнитивные

и эмоциональные возможности пациента недостаточны для успеха когнитивно-поведенческих стратегий. Кроме того, применение фармакологических средств становится разумным выбором при отсутствии возможности получения качественной психотерапии.

Применение СИОЗС (пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам) при ОКР продемонстрировало благоприятное соотношение пользы и риска. Возможны побочные эффекты в виде возбуждения, акатизии, растормаживания, импульсивности и гиперактивности. Следует проводить регулярное измерение роста ребенка, поскольку СИОЗС могут вызвать его замедление.

Обычно по протоколу пробуют три СИОЗС, и при отсутствии результата следующим препаратом выбора является кломипрамин. При этом необходим постоянный мониторинг потенциальных антихолинергических побочных эффектов, снижение давления и контроль ЭКГ. Комбинированная терапия СИОЗС и антипсихотическими препаратами (рисперидоном или другим атипичным антипсихотическим средством) может быть показана при определенных коморбидных состояниях (например, тиках). Антипсихотические препараты также могут быть полезны, если навязчивые идеи приобретают почти бредовый характер. Психостимуляторы назначают при сопутствующем СДВГ даже если существует риск того, что они могут усугубить обсессивные симптомы и тики. Следует внимательно отслеживать суицидальные мысли, поскольку они встречаются довольно часто, усиливаясь с увеличением тяжести симптомов и сопутствующей депрессии.

Большинство тех, кто отвечает на терапию, демонстрируют только частичный ответ, и почти треть пациентов имеет рефрактерные формы ОКР. Негативным прогностическим фактором является наличие сопутствующего психического заболевания и слабый начальный ответ на терапию.

Глубокая стимуляция базальных ганглиев с помощью вживляемых электродов и другие хирургические вмешательства (передняя капсулотомия, передняя цингулотомия, субкаудальная трактотомия и лимбическая лейкотомия) применяются в особо тяжелых или высокорефрактерных случаях.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ОКР включает БДР, другие обсессивно-компульсивные или связанные расстройства (синдром накопительства, трихотилломания), психические расстройства, тики, другие тревожные расстройства и ОКРЛ. Дети с ОКР могут иметь сниженный уровень мышления (слабость суждений), но у них обычно присутствуют вполне реальные обсессии/компульсии, отличающиеся от бреда. Они не испытывают галлюцинаций, что помогает провести дифференциальный диагноз с расстройствами шизофренического спектра, который иногда затруднен. Например, «зацикленность» на своей внешности при телесном дисморфическом расстройстве или импульсивное выдергивание собственных волос для уменьшения тревоги и напряжения при трихотилломании могут быть приняты за ОКР. ОКРЛ — это стиль поведения, характеризующийся чрезмерной озабоченностью порядком, перфекционизмом, стремлением к контролю. Он отличается от ОКР отсутствием определенных обсессий и ритуалов. Однако если присутствуют симптомы обоих расстройств, они могут быть коморбидными, хотя это встречается редко.

ГЛАВА 20

Расстройства аутистического и шизофренического спектра

В DSM-5 четыре ранее самостоятельных расстройства — аутизм, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и первазивное расстройство развития неуточненное — были объединены в одну категорию: расстройства аутистического спектра (РАС) (таблица 20.1). В DSM-5 также даются спецификаторы тяжести симптомов, связанных с основными дефицитами в области социальной коммуникации и ограниченными повторяющимися паттернами поведения. Диагноз расстройства социальной (прагматической) коммуникации (РСК) может быть поставлен в отсутствие ограниченных повторяющихся паттернов поведения.

РАС обычно начинаются в младенческом и дошкольном возрасте. Основными признаками РАС являются нарушение коммуникации и социального взаимодействия, а также стереотипное поведение, ограниченность интересов и видов деятельности. Часто встречается умственная отсталость (по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, примерно в 38% случаев), хотя большинство детей демонстрируют уровень интеллекта от среднего до высокого, иногда дети имеют неординарные способности.

РАС встречаются примерно у 1% людей с равным распределением среди расовых и этнических групп. Мальчикам диагноз ставится гораздо чаще, чем девочкам (соотношение 4:1), однако у девочек симптомы обычно более тяжелые и чаще наблюдается умственная отсталость.

РАС характеризуются выраженным пожизненным нарушением социального взаимодействия и социальной коммуникации, а также ограниченным стереотипным поведением. Около 20% родителей сообщают о том, что их дети развивались относительно нормально до 1–2-летнего возраста, затем произошла постепенная или внезапная деградация. У младенцев с РАС поздно появляется или вообще отсутствует способность улыбаться в ответ на общение. Маленький ребенок может часами играть один и не реагирует на попытки контакта с ним. Пациенты с аутизмом часто не способны понять невербальную коммуникацию (например, зрительный контакт, выражение лица) и взаимодействуют с людьми почти так же, как с вещами. Коммуникационные и речевые навыки формируются поздно, и если они присутствуют, то могут характеризоваться эхолалией (повторением слов за другими), персеверациями (устойчивым повторением какой-либо фразы или воспроизведением одних и тех же действий), неправильным употреблением местоимений, бессмысленным рифмованием и другими отклонениями. Погружение в какое-либо занятие, определенные ритуалы в поведении, компульсии являются типичными проявлениями РАС; их нарушение приводит к дисрегуляции поведения. Может отмечаться склонность к самоповреждению (битье головой о твердые поверхности, укусы), повторяющиеся моторные действия (раскачивание, выстраивание предметов в линию, стереотипные движения), гипер- и гипореактивность в отношении внешних стимулов (сниженная реакция на болевые стимулы, неадекватная реакция на звуки/материалы, необычное рассматривание предметов).

ТАБЛИЦА **20.1**	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии расстройств аутистического спектра
А. Постоянные дефициты социальной коммуникации и социальных взаимодействий в различных контекстах, проявляющиеся в следующем (в настоящем или в прошлом):	
1. Дефицит социально-эмоциональной взаимности	
2. Дефицит средств невербальной коммуникации, используемых для социальных взаимодействий	
3. Дефицит развития, поддержания и понимания отношений	
Б. Ограниченные повторяющиеся паттерны поведения, интересы или виды деятельности, проявляющиеся по крайней мере двумя из следующих признаков (в настоящем или в прошлом):	
1. Стереотипные или повторяющиеся моторные движения, использование одних и тех же предметов или речевые повторы	
2. Настаивание на одном и том же, отсутствие гибкости, приверженность заведенному порядку, ритуалам в вербальном и невербальном поведении	
3. Ограниченные, фиксированные интересы, которые преследуются с неестественным упорством и сосредоточенностью	
4. Гипер- и гипореактивность на сенсорные раздражители или необычный интерес к сенсорным аспектам окружающего мира	
В. Симптомы должны присутствовать в ранний период развития, но могут не проявиться в полной мере, пока социальные потребности не превысят ограниченные возможности, или симптомы могут быть замаскированы обучающими стратегиями в более поздний период	
Г. Симптомы вызывают клинически значимые нарушения в социальной, трудовой и других важных сферах жизни	
Д. Эти нарушения не объясняются умственной отсталостью (нарушениями интеллектуального развития) или общей задержкой развития. Интеллектуальный дефицит и аутизм часто сосуществуют; для установления коморбидного диагноза расстройства аутистического спектра и умственной отсталости социальная коммуникация должна быть ниже ожидаемой для данного уровня развития	
Примечание. Лицам с установленным на основании критериев Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-4 (DSM-4) диагнозом аутизма, синдрома Аспергера или первазивного нарушения развития без дополнительных уточнений должен ставиться диагноз расстройств аутистического спектра. Лица с выраженным дефицитом социальной коммуникации, симптомы которых не соответствуют критериям расстройств аутистического спектра, должны быть обследованы на предмет наличия расстройства социальной (прагматической) коммуникации	
Уточните:	
присутствует ли нарушение интеллектуального развития;	
присутствует ли нарушение языкового развития;	
есть ли связь с известным соматическим или генетическим заболеванием или внешним фактором;	
присутствуют ли другие психомоторные, психические или поведенческие нарушения;	
присутствует ли кататония (см. критерии кататонии, связанные с другими психическими расстройствами)	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 50–51*. Все права сохранены.

Хотя этиология РАС до конца неизвестна, считается, что эти расстройства имеют генетические причины. У сиблингов существует повышенный риск развития аутизма по сравнению с общей популяцией. Близнецовые исследования выявили высокий уровень конкордантности (36–95%) у монозиготных близнецов. Семейные исследования также показали, что распространенность РАС у родных братьев и сестер ребенка с аутизмом варьирует от 2 до 18%, и даже при отсутствии аутизма у них высок риск развития других проблем, связанных с языком, обучением и социальным развитием.

Высказывались предположения, что при РАС нарушаются связи внутри мозга, в частности возможны аномалии в лимбической системе, височных и лобных долях коры. Некоторые посмертные исследования выявили отклонения в микроархитектуре, размерах и упаковке нейронов в головном мозге больных аутизмом. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) показывает, что гипоактивность веретенообразной извилины миндалины — области, отвечающей за распознавание лиц, а также выражения лица и участвующей в формировании социальных и аффективных суждений, может быть одной из причин РАС.

Не существует специальных лабораторных методов для выявления РАС, но они могут помочь в исключении других диагнозов. Следует провести такие исследования, как слуховой тест (может помочь объяснить языковой дефицит), хромосомный анализ (выявляет синдром хрупкой Х-хромосомы, туберозный склероз и генетические полиморфизмы), анализ на врожденные вирусные инфекции и метаболические нарушения (фенилкетонурия). Отклонения на электроэнцефалограмме наблюдаются у 20–25% детей с РАС, однако они не являются диагностическими.

Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует проведение скрининга на аутизм детям в возрасте от 18 до 24 месяцев. Для выявления детей из группы риска и направления их к специалисту могут использоваться различные скрининговые методы (например, *Рейтинговая шкала детского аутизма* [Children's Autism Rating Scale — CARS], *Модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей раннего возраста* [Modified Checklist for Autism in Toddlers — M-CHAT], *Рейтинговая шкала аутизма Гиллиама* [Gilliam Autism Rating Scale — GARS], *Скрининговый тест на аутизм у детей раннего и младшего возраста* [Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children — STAT]). «Золотым стандартом» психологической оценки для подтверждения диагноза являются *Диагностическое расписание наблюдения аутизма* (Autism Diagnostic Observation Schedule — ADOS) и *Интервью для диагностики аутизма* (Autism Diagnostic Interview — ADI). При подозрении на РАС могут использоваться также другие измерители языковых и адаптивных навыков и интеллекта. Психологические тесты у детей с аутизмом часто демонстрируют хорошие способности к выполнению невербальных заданий (например, пазлов) и выраженный дефицит вербальной коммуникации. Консультация специалиста по патологии речи часто необходима для оценки коммуникативных проблем.

Частыми сопутствующими психическими заболеваниями являются умственная отсталость, речевые и коммуникативные расстройства, тревожные расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушение координации и депрессивные расстройства. Другие медицинские проблемы включают судорожные расстройства, нарушения сна, желудочно-кишечные проблемы (запоры, избирательность в пище). Интеллектуальные и языковые способности являются важными предикторами благоприятного долговременного прогноза. Ранние исследования аутизма свидетельствовали об относительно плохом прогнозе: лишь

небольшой процент больных (1–2%) считались способными к самостоятельной жизни во взрослом возрасте. Однако недавние исследования подтверждают, что при ранней диагностике и надлежащем лечении возможно значительное улучшение (хотя и не выздоровление).

Расстройство социальной коммуникации (РСК) связано с трудностями использования вербальных и невербальных средств коммуникации в прагматических целях. Пациентам требуется приложить значительные усилия для простого общения в социуме (например, для приветствия, обмена информацией, соблюдения правил ведения диалога, использования прагматических навыков). РСК характеризуется в основном теми же коммуникационными трудностями, что и РАС при отсутствии ограниченных повторяющихся паттернов поведения. Как полагают, РСК редко встречается у детей до 4-летнего возраста, однако его распространенность неизвестна, поскольку это расстройство только недавно было включено в DSM-5. Для лечения, как правило, используются речевая/языковая терапия и обучение социальным навыкам.

Лечение РАС обычно является мультимодальным. В настоящее время нет фармакологических средств для лечения основных симптомов РАС. Антипсихотические препараты (рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, зипрасидон, палиперидон, галоперидол, тиоридазин) используются при агрессии, возбуждении, раздражительности, гиперактивности и саморазрушительном поведении. При агрессии также могут использоваться противосудорожные препараты. Налтрексон применяется для снижения саморазрушительного поведения, поскольку он блокирует эндогенные опиаты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина назначаются при тревожности, персеверациях, компульсиях, депрессии и социальной изоляции. Стимулирующие средства показаны при гиперактивности и невнимательности, однако при использовании этих препаратов у некоторых пациентов отмечалось усиление раздражительности и агрессии. Агонисты α-2 (гуанфацин, клонидин) назначают при гиперактивности, агрессии, нарушениях сна, хотя для регуляции сна препаратом первой линии является мелатонин.

Для лечения РАС часто используются различные нефармакологические методы. Они в основном попадают в категорию методов коррекции поведения. Обычно эти методы индивидуализированы и адаптированы к потребностям и возможностям пациента и его семьи. Данные говорят о том, что полезны прикладной поведенческий анализ (ППА) (applied behavior analysis — ABA), обучение методом отдельных попыток (МОП) (discrete trial training — DTT), функциональный поведенческий анализ (ФПА) и структурированное обучение (модель TEACCH). Обучение родителей продемонстрировало эффективность в коррекции нежелательного поведения ребенка. Образовательные услуги также должны быть индивидуализированы. Часто требуются речевая терапия, трудо- и физиотерапия. В некоторых случаях необходимо воспользоваться помощью специальных служб для инвалидов. Полезными могут оказаться семейные группы поддержки и индивидуальные консультации для родителей. Прогноз при РАС значительно варьирует. Методов первичной профилактики не существует, а лечение и образовательные усилия направлены на уменьшение симптомов и улучшение функционального статуса.

РАССТРОЙСТВА ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГИЕ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Шизофрения обычно проявляется в подростковом или юношеском возрасте. Для диагностики применяются те же критерии, что и для взрослых, однако они должны интерпретироваться в соответствии со стадией развития ребенка (таблица 20.2). В DSM-5 в диагностические критерии шизофрении внесены значительные изменения. Наиболее существенным изменением является обязательное наличие двух или более основных признаков психотического расстройства (бред, галлюцинации, дезорганизация речи, беспорядочное/кататоническое поведение, отрицательные симптомы); при этом по крайней мере один их первых трех «положительных» симптомов также должен присутствовать. Кроме того, в DSM-5 отказались от определения подтипов шизофрении (параноидальная, кататоническая, недифференцированная), а шкала тяжести основных симптомов включена для отражения более соразмерного подхода к расстройствам шизофренического спектра.

Шизофрения с дебютом в детском возрасте является довольно редкой (менее 1 случая на 10 000 детей) и обычно указывает на более тяжелую форму. Частота заболевания увеличивается в возрастном диапазоне от 13 до 18 лет; первыми проявлениями обычно являются психотические симптомы. Мальчики страдают несколько чаще, чем девочки, и у девочек болезнь обычно начинается позже. Этиология шизофрении до конца не ясна, однако многочисленные исследования говорят о генетической предрасположенности. Кроме того, семейные исследования убедительно демонстрируют более высокий риск у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами и сиблингами. Риск развития болезни у родственников первой линии пациентов с шизофренией повышен в 10 раз.

Симптомы шизофрении распадаются на 4 основные категории.

- **Положительные симптомы** включают галлюцинации и бред. Галлюцинации могут быть зрительными и слуховыми и появляются без внешних стимулов. Бредом считаются устойчивые искаженные/ложные представления, которые могут казаться странными или нет в зависимости от существующих культурных норм.
- **Отрицательные симптомы** включают отсутствие мотивации и социальных взаимодействий и уплощение (невыразительность) эмоций. Отрицательные симптомы чаще всего встречаются в раннем детском и позднем подростковом возрасте. Дети с высоким уровнем интеллекта, как правило, имеют больше положительных и меньше отрицательных симптомов, чем дети с низким уровнем интеллекта.
- **Дезорганизация мыслей и поведения** может привести к существенным нарушениям.
- **Когнитивные нарушения** встречаются часто и являются наиболее серьезными симптомами шизофрении, приводящими к значительным социальным и функциональным последствиям.

Для установления диагноза шизофрении необходимо, чтобы клинические симптомы присутствовали по крайней мере 6 месяцев. Если симптомы присутствуют менее месяца, ставится диагноз **кратковременного психотического расстройства**. Если длительность симптомов более одного месяца, но менее шести, ставится диагноз **шизофреноформного расстройства**. Психотические симптомы, не соответствующие полностью

ТАБЛИЦА 20.2	Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-5: диагностические критерии кратковременного психотического расстройства
А. Наличие одного (или более) из следующих симптомов. По крайней мере один из них должен быть (1), (2) или (3)	
1. Бред	
2. Галлюцинации	
3. Дезорганизованная речь (частые сбои или нелогичность)	
4. Выраженная дезорганизация поведения или кататония	
Примечание. Не включать симптомы, если они соответствуют нормам данной культуры	
Б. Длительность эпизода не менее одного дня, но меньше месяца, с последующим возвращением к преморбидному функциональному уровню	
В. Нарушения не объясняются большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством с психотическими чертами, или другим психическим расстройством, таким как шизофрения или кататония, и не вызваны физиологическим эффектом веществ (наркотиков, лекарств) или иным заболеванием	
Уточните:	
при выраженных стрессовых факторах (кратковременном реактивном психозе): не появляются ли симптомы в ответ на событие (совокупность событий), которое является потенциально стрессовым для любого человека в данных обстоятельствах;	
при отсутствии выраженных стрессовых факторов: не появляются ли симптомы в ответ на событие (совокупность событий), которое является потенциально стрессовым для любого человека в данных обстоятельствах;	
после родов: появились ли симптомы во время беременности или в течение 4 месяцев после родов	

Воспроизведено с разрешения из *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям-5. Copyright 2013; Американская психиатрическая ассоциация, 2013: 94.* Все права сохранены.

диагностическим критериям шизофрении, но являющиеся клинически значимыми, относятся к категории **неспецифических расстройств шизофренического спектра или других психотических расстройств**. Дифференциальная диагностика шизофрении включают следующие расстройства: РАС; нейрокогнитивные нарушения; психоз, связанный с употреблением веществ; биполярное расстройство; органические поражения головного мозга. Существует еще несколько состояний, которые попадают в категорию расстройств шизофренического спектра и других психотических расстройств и которые следует отличать от шизофрении. К ним относятся:

Шизоаффективное расстройство диагностируется, когда очевидные симптомы шизофрении длятся по крайней мере 2 недели, и на этом фоне наблюдается эпизод аффективного расстройства (большая депрессия/мания). Эти аффективные синдромы присутствуют и в другое время, даже при наличии психотических симптомов. Подобное состояние очень редко встречается у детей; вероятность его возникновения в течение жизни гораздо меньше, чем шизофрении (0,3%).

Психотическое расстройство, обусловленное другим заболеванием, описывает психотические симптомы, которые быть непосредственным результатом общего состояния здоровья пациента. Заболевания, которые могут вызывать подобные симптомы, достаточно разнообразны и включают эпилепсию, метаболические и аутоиммунные нарушения.

Причинами **психотических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ**, являются интоксикация, синдром отмены или передозировка вещества. Хотя точные данные о распространенности отсутствуют, по оценкам, от 7 до 25% первичных психозов могут быть следствием приема психоактивных веществ.

Специальных лабораторных и визуализационных методов для диагностики шизофрении не существует. Этот диагноз ставится методом исключения. Важнейшую роль играет семейный анамнез. Для диагностики шизофрении проводится физикальный и неврологический осмотр, МРТ, электроэнцефалография (для исключения эпилепсии, особенно эпилепсии височной доли), скрининг на употребление психоактивных веществ и метаболический скрининг для исключения эндокринопатий. Также проводится оценка для исключения болезни Вильсона и делирия. Следует отличать психотические симптомы у маленьких детей от проявлений детской фантазии или симптомов, связанных с плохим обращением. Посттравматическое стрессовое расстройство может сопровождаться яркими воспоминаниями и ночными кошмарами, однако они менее специфичны и могут включать кошмары, связанные с другими неприятными темами. Психологическое тестирование может оказаться полезным для установления психотического характера мыслей.

Лечение основано на мультимодальном подходе, включающем назначение антипсихотических препаратов. Препаратами первой линии являются атипичные антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, зипрасидон, палиперидон). Вторая линия терапии использует типичные антипсихотические средства (галоперидол, тиотиксен, хлорпромазин, трифлуоперазин, локсапин и молиндон). Вероятно, новые препараты-антипсихотики, одобренные для использования у взрослых, также будут эффективны и у детей, однако в США они пока не одобрены для использования в педиатрии. Действие антипсихотических препаратов может усиливаться литием или другими стабилизаторами настроения. Клозапин обычно применяют для лечения рефрактерных случаев. Нейролептики связаны с риском поздней дискинезии и должны применяться с осторожностью в педиатрической практике. Данные говорят о том, что дети хуже реагируют на антипсихотические препараты, и что, если даже у подростков наблюдается эффект, обычно он не такой выраженный, как у взрослых.

Методы психосоциальной коррекции включают обучение навыкам, поддерживающую психотерапию, модификацию поведения, когнитивно-поведенческую терапию и должны рассматриваться в каждом индивидуальном случае. Необходимо правильное информирование пациента и его родителей о характере заболевания и методах лечения. Необходим также контакт со школой, чтобы обеспечивать особые образовательные потребности пациентов. Шизофрения и другие психотические расстройства связаны с высоким риском самоубийства, и этот риск возрастает при наличии коморбидных симптомов депрессии. На протяжении всего периода лечения необходим регулярный контроль суицидальных мыслей. Течение шизофрении включает периоды обострений и ремиссий. Наименее благоприятный прогноз связан с началом заболевания до 13-летнего возраста, плохим преморбидным функционированием, наличием выраженных отрицательных симптомов, а также наличием шизофрении в семейном анамнезе.

Рекомендуемая литература

American Psychiatric Association (APA). Practice Guidelines. Washington DC: American Psychiatric Association; http://psychiatryonline.org/guidelines.

Baweja R, Mayes SD, Hameed U, et al. Disruptive mood dysregulation disorder: current insights. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 2115–2124.

Creswell C, Waite P, Cooper PJ. Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2014; 99(7): 674–678.

Lord C, Bishop SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Ann Rev Clin Psychol*. 2015; 11: 53–70.

Orefici G, Cardona F, Cox CJ, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) 2016 Feb 10. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.

Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents. *Pediatric Drugs*. 2013; 15: 191–202.

Van Geelen SM, Rydelius PA, Hagquist C. Somatic symptoms and psychological concerns in a general adolescent population: exploring the relevance of DSM-V somatic symptom disorder. *J Psychosom Res*. 2015; 9(4): 251–258.

Van Meter AR, Burke C, Kowatch RA, et al. Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar Disord*. 2016; 18(1): 19–32.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 16

Соматические симптоматические и ассоциированные с ними расстройства

- Включают физические симптомы (боль, усталость, потерю функции), которые необъяснимы с медицинской точки зрения или сопровождают уже диагностированные заболевания.
- Характерны частые и излишние обращения за медицинской помощью; пациенты постоянно озабочены своим здоровьем и ищут поддержки у членов семьи, друзей и медицинских работников.
- В раннем детстве симптомы часто включают рецидивирующие боли в животе. Позже появляются головные боли, неврологические симптомы, бессонница и усталость.
- Скрининговые инструменты для диагностики соматических симптоматических и ассоциированных с ними расстройств (ССАР) включают *Опросник о детских соматических симптомах* (Children's Somatization Inventory), *Шкалу отношения к болезни с анкетой для соматической оценки* (Illness Attitude Scales and Soma Assessment Interview), *Опросник о функциональных нарушениях* (Functional Disability Inventory).
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) помогают при ССАР с необъяснимыми головными и мышечными болями, телесным дисморфическим расстройством, болевым расстройством, синдромом раздраженного кишечника и функциональными желудочно-кишечными нарушениями.
- Следует избегать использования трициклических антидепрессантов у подростков с функциональными абдоминальными болями, поскольку их эффективность не доказана, а передозировка крайне опасна.
- Стимулирующие средства могут назначаться при синдроме хронической усталости (СХУ).
- Когнитивно-поведенческая терапия продемонстрировала эффективность в лечении рецидивирующих болей, СХУ, фибромиалгии и функциональных абдоминальных болей. Стратегии саморегуляции (самоконтроль, релаксация, гипноз и биологическая обратная связь) также эффективны.
- Следует избегать домашнего обучения; необходимо подчеркивать важность посещения школы и школьных успехов; родителям не стоит подкреплять «болевое» поведение: напротив, нормальное поведение и обычный режим дня (с посещением школы) должны поощряться.

ГЛАВА 17

Тревожные расстройства

- Характеризуются беспокойством, излишними размышлениями и опасениями относительно будущего.
- Имеют тенденцию к хронизации и рецидивам, варьируют в интенсивности в разное время.
- При постановке диагноза следует исключить такие заболевания и состояния, как гипертиреоз, побочные эффекты лекарств, наркоманию.
- Первая линия терапии при легких и умеренных тревожных расстройствах включает психотерапию и психологическое просвещение. Во многих случаях помогает когнитивно-поведенческая терапия (систематическая десенсибилизация, экспозиционная терапия, реабилитационная психотерапия, моделирование ситуаций, когнитивная реструктуризация).
- СИОЗС являются препаратами выбора. СИОЗС, одобренные FDA для использования в педиатрической практике, включают флуоксетин, сертралин и флувоксамин. Эти препараты могут первоначально усиливать тревогу и даже провоцировать панические симптомы. Трициклические антидепрессанты также продемонстрировали эффективность.
- Бензодиазепины (например, клоназепам) связаны с риском «растормаживания» у детей.
- Агонисты α-2a (гуанфацин и клонидин) могут быть полезными при вегетативных симптомах.
- Противосудорожные препараты (габапентин) используются, если другие препараты не оказывают эффекта.
- Бета-блокаторы помогают при боязни выступлений.

ГЛАВА 18

Депрессивные и биполярные расстройства

Депрессивные расстройства

- Депрессивные расстройства характеризуются сниженным/раздражительным настроением наряду с негативным физическим и когнитивным влиянием на повседневную жизнь ребенка.
- У детей депрессивное настроение часто проявляется как раздражительность и/или беспокойство. При большом депрессивном расстройстве (БДР) дети и подростки жалуются на невыносимую скуку.
- Многие депрессивные расстройства имеют генетическую предрасположенность. БДР часто сопровождается тревожными расстройствами; расстройствами, связанными с приемом веществ; и поведенческими расстройствами.
- В качестве скринингового инструмента используется опросник Ковач Children's Depression Inventory (CDI).
- СИОЗС — препараты первой линии. Единственным препаратом, одобренным FDA для лечения детей и подростков, является флуоксетин. Положительный эффект также показали циталопрам, эсциталопрам, пароксетин и венлафаксин, несмотря на отсутствие подобных показаний в инструкции к препаратам.
- Антидепрессанты назначаются после пробного использования (6 недель в терапевтических дозах) при отсутствии серьезных побочных эффектов. При первом эпизоде депрессии рекомендуется продолжать лечение в течение 6–9 месяцев после исчезновения симптомов.
- При легких и умеренных формах депрессии показана психотерапия. При умеренной и тяжелой формах наилучший эффект достигается при сочетании фармакотерапии с психотерапией. Когнитивно-поведенческая и межлич-

ностная (интерперсональная) терапия имеют наибольшую эмпирическую поддержку.
- Для депрессивных расстройств характерны суицидальные мысли и попытки, поэтому важна регулярная оценка их присутствия у пациента.

Биполярное расстройство
- Состоит из отчетливых периодов мании (повышенного, экспансивного или раздраженного настроения) и упорной целенаправленной активности и энергии, которые могут чередоваться с периодами глубокой депрессии.
- Характерны быстрая смена настроения и лабильность в течение короткого периода времени (переход от эйфории к дисфории или раздражительности). Часто встречается отсутствие потребности в сне.
- Одобренные FDA для взрослых препараты (без официального одобрения для детей) включают литий, дивалпроекс содиум, карбамазепин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипрасидон и арипипразол. Литий часто используется при острых эпизодах и в качестве поддерживающей терапии у детей и подростков, однако при этом требуется периодический контроль его содержания в крови.
- Противосудорожные препараты используются при расстройствах со смешанными чертами и быстрой цикличностью у взрослых. Они также продемонстрировали эффективность у молодых людей, но пока не получили одобрения FDA для использования в педиатрии.
- Нейролептики показали положительный результат у молодых людей с БР, однако при использовании этих препаратов необходимо учитывать риск поздней дискинезии.

ГЛАВА 19
Обсессивно-компульсивное расстройство

- Обсессии (страх заразиться, боязнь грязи/микробов, повторяющиеся сомнения, агрессивные мысли или стремление к упорядоченности и точности) представляют собой постоянные навязчивые идеи, образы или импульсы.
- Компульсии (ритуалы причесывания, раскладывания вещей, постоянные проверки, требования заверений от окружающих, молитвы, счет, повторение одних и тех же слов про себя, трогание предметов) являются бессмысленными повторяющимися действиями, которые человек чувствует себя обязанным совершать, чтобы снизить или предотвратить дистресс или тревогу.
- «Золотым стандартом» для диагностики тяжести симптомов является Обсессивно-компульсивная шкала Йеля — Брауна (Y-BOCS).
- При легких или умеренных формах расстройства применяется когнитивно-поведенческая терапия (экспозиция к ситуации и предупреждение реакции).
- СИОЗС показали благоприятное соотношение риска и пользы и рекомендуются при тяжелых формах обсессивно-компульсивного расстройства.

ГЛАВА 20
Расстройства аутистического и шизофренического спектра

Расстройства аутистического спектра (РАС)
- Дебют в младенческом или дошкольном возрасте. Ключевыми симптомами являются нарушение коммуникации и социального взаимодействия, а также стереотипное поведение, ограниченные интересы и виды деятельности.
- Нередко встречается умственная отсталость; у мальчиков расстройство диагностируется в 4 раза чаще, чем у девочек.
- Дети с РАС обычно предпочитают оставаться одни, они социально изолированы; им требуется приложить усилия, чтобы понять невербальную коммуникацию (например, обмен взглядами, выражение лица); они не видят принципиальной разницы между взаимодействием с людьми и вещами.
- Часто наблюдается задержка развития речевых и коммуникативных навыков. Характерна неестественная поглощенность каким-либо видом деятельности, ритуальное поведение, компульсивные действия.
- Возможно самоповреждение, повторяющиеся моторные движения; может отмечаться гипо-/гиперреактивность в ответ на внешние стимулы.
- Рекомендуется скрининг на РАС в возрасте 18 и 24 месяцев (с помощью CARS, M-CHAT, GARS и STAT). «Золотым стандартом» для подтверждения диагноза являются *Диагностическое расписание наблюдения аутизма* (Autism Diagnostic Observation Schedule — ADOS) и *Интервью для диагностики аутизма* (Autism Diagnostic Interview — ADI).
- Первой линией терапии являются нефармакологические вмешательства. Терапия включает методы прикладного поведенческого анализа (ППА), обучение методом отдельных попыток (МОП), функциональный поведенческий анализ (ФПА) и структурированное обучение (модель TEACCH).
- Могут потребоваться трудотерапия, речевая терапия и физиотерапия.
- Фармакологического лечения основных симптомов РАС не существует. Для улучшения вторичных и коморбидных симптомов используются антипсихотические, противосудорожные, стимулирующие лекарственные средства, СИОЗС, агонисты α-2.

Расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства
- Шизофрения, начинающаяся в детском возрасте, является редкой. Для постановки диагноза требуется наличие как положительных (галлюцинации, бред), так и отрицательных симптомов (слабая мотивация/социальное взаимодействие, невыразительность эмоций).
- Специальных лабораторных и визуализационных методов для диагностики шизофрении не существует. Диагноз ставится методом исключения.
- Диагностические процедуры включают внешний осмотр и неврологическое обследование, МРТ, электроэнцефалографию (для исключения эпилепсии), скрининг на употребление психоактивных веществ, метаболический скрининг (для исключения эндокринопатий). Необходимо также исключить болезнь Вилсона и делирий.
- Первая линия терапии включает атипичные антипсихотические препараты; вторая линия — типичные антипсихотики. Действие антипсихотиков может усиливаться литием или другими стабилизаторами настроения. Нейролептики связаны с риском поздней дискинезии и должны применяться в педиатрии с осторожностью.
- Дети до достижения пубертата хуже отвечают на антипсихотические препараты, а у подростков хотя и наблюдается эффект, он менее выражен, чем у взрослых.
- Методы психосоциальной коррекции (обучение навыкам, поддерживающая психотерапия, модификация поведения, когнитивно-поведенческая терапия) эффективны и должны применяться по мере необходимости.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Кристин Фортин | Элисон Х. Даунз

ГЛАВА 21

«Неспособность к процветанию»

Термин «неспособность к процветанию» (failure to thrive — FTT) означает недостаточное прибавление в весе и, как следствие, отставание в физическом развитии. На сегодня не существует единых общепринятых критериев FTT, поскольку используются различные антропометрические показатели и точки отсчета. Обычно используемые критерии включают вес ниже 3-го или 5-го процентиля для данного возраста; снижение веса с течением времени ниже двух основных процентилей в таблицах роста; или вес ниже 80% медианы веса для данного роста. Против использования этих критериев есть определенные возражения. Так, согласно таблицам стандартов роста около 3% населения естественным образом выпадают за пределы 3-го процентиля. Это дети с врожденной низкорослостью или конституциональной задержкой роста, обычно имеют нормальные пропорции тела (вес соответствует росту). Кроме того, в первые годы жизни у нормальных детей часто присутствуют колебания роста относительно выбранных процентилей. Изменения веса должны оцениваться по отношению к росту (длине тела) и окружности головы.

Несмотря на эти ограничения в определении FTT, антропометрические данные и таблицы роста дают важную информацию. Следует отметить, что необходима поправка на недоношенность; коррекция по весу необходима до возраста 24 месяца, коррекция по росту — до 40 месяцев, а коррекция по окружности головы — до 18 месяцев. Также важно отметить, что существуют специальные таблицы роста для определенных генетических заболеваний, таких как синдром Дауна и синдром Тёрнера, которые используются для оценки роста детей с этими синдромами. Хотя некоторые вариации роста сложно отличить от FTT, определение темпов роста и соотношения роста и веса могут помочь установить причину. У детей с FTT недостаточное питание первоначально приводит к похуданию (дефициту набора веса). Задержка роста обычно наблюдается через несколько месяцев недостаточного питания; при этом окружность головы обычно отстает только в случае серьезного хронического недоедания. Симметричность FTT (пропорциональное отставание в весе, росте и окружности головы) может свидетельствовать о длительном недоедании, хромосомных аномалиях, врожденной инфекции или воздействии тератогенных факторов. Низкий рост при нормальном наборе веса указывает на эндокринную этиологию.

ЭТИОЛОГИЯ

Существует множество вероятных причин задержки роста (таблица 21.1). В прошлом причины FTT иногда классифицировались как органические (имеющие в основе определенное заболевание) и неорганические (не имеющие в основе установленного заболевания). Такая классификация не совсем точна, поскольку причиной FTT может быть сложное взаимодействие между множественными биологическими и психосоциальными факторами. FTT может быть результатом недостаточного поступления питательных веществ (например, неврологическое заболевание, препятствующее грудному вскармливанию; неправильное приготовление молочной смеси; небезопасность пищи), мальабсорбции (целиакия, аллергия на молочный белок) и/или повышенных метаболических потребностей (болезнь сердца, хроническая инфекция). Клинические исследования свидетельствуют о том, что органические заболевания выявляются у меньшинства пациентов с FTT. Как ясно из таблицы 21.2, распространенные причины FTT варьируют в зависимости от возраста.

ДИАГНОЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
«Неспособность к процветанию»

Диагноз FTT требует тщательного сбора анамнеза и физикального осмотра. Анамнез должен включать пренатальную историю, гестационный возраст, историю родов, параметры при рождении (вес, длину тела, окружность головы), семейный анамнез и сведения о переездах. Следует отметить такие симптомы, как рвота, диарея, повышение температуры, респираторные симптомы, утомляемость. Важно также собрать сведения о питании. Проблемы с лактацией при грудном вскармливании и неправильное приготовление молочных смесей являются частыми причинами задержки роста у младенцев. Необходимо оценить потребление твердой и жидкой пищи у детей более старшего возраста. Из-за неправильных представлений родителей о питании некоторые дети не получают достаточного количества калорий; другие потребляют слишком много фруктовых соков, что ведет к мальабсорбции или анорексии. Следует также отметить расписание кормлений ребенка (частота, время, место). Процедура кормления, например перерывы, отвлекающие факторы, которые не дают закончить прием пищи,

ТАБЛИЦА 21.1	Причины «неспособности к процветанию» (FTT)
ВНЕШНИЕ (НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ)	
Отсутствие эмоциональной поддержки	
Руминация	
Плохое обращение с ребенком	
Материнская депрессия	
Бедность	
Неумелое кормление	
Неправильное приготовление молочной смеси	
Неподходящая для кормления обстановка	
Нестандартные представления родителей о питании	
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ	
Кистозный фиброз (муковисцидоз) и другие причины недостаточности поджелудочной железы	
Целиакия	
Другие синдромы мальабсорбции	
Желудочно-кишечный рефлюкс	
ВРОЖДЕННЫЕ/АНАТОМИЧЕСКИЕ	
Хромосомные аномалии, генетические синдромы	
Врожденные заболевания сердца	
Желудочно-кишечные аномалии (пилорический стеноз, мальротация)	
Сосудистые кольца	
Обструкция верхних дыхательных путей	
Зубной кариес	
Врожденные иммунодефицитные синдромы	
ИНФЕКЦИИ	
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	
Туберкулез	
Гепатит	
Инфекции мочевого тракта, хронический синусит, паразитарные инфекции	
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ	
Заболевания щитовидной железы	
Заболевания надпочечников или гипофиза	
Аминоацидурия, органическая ацидурия	
Галактосемия	
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ	
Церебральный паралич	
Опухоли гипоталамуса и другие опухоли центральной нервной системы	
Гипотонические синдромы	
Нейромышечные заболевания	
Дегенеративные болезни и болезни накопления	
ПОЧЕЧНЫЕ	
Хроническая почечная недостаточность	
Почечный тубулярный ацидоз	
Инфекции мочевого тракта	
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ	
Серповидноклеточная анемия	
Железодефицитная анемия	

ТАБЛИЦА 21.2	Частые причины недоедания в раннем детстве
НОВОРОЖДЕННЫЕ	
Отсутствие грудного вскармливания	
Неправильное приготовление молочной смеси	
Врожденные синдромы	
Пренатальные (внутриутробные) инфекции	
Воздействие тератогенных факторов	
РАННИЙ МЛАДЕНЧЕСКИЙ ПЕРИОД	
Материнская депрессия	
Неправильное приготовление молочной смеси	
Гастроэзофагеальный рефлюкс	
Бедность	
Врожденные заболевания сердца	
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	
Неврологические патологии	
Отсутствие родительской заботы	
ПОЗДНИЙ МЛАДЕНЧЕСКИЙ ПЕРИОД	
Целиакия	
Непереносимость пищи	
Отсутствие родительской заботы	
Запоздалое начало прикорма	
Употребление фруктовых соков	
ПОСЛЕ МЛАДЕНЧЕСКОГО ПЕРИОДА	
Приобретенные заболевания	
Рассеянный, часто отвлекающийся ребенок	
Употребление фруктовых соков	
Стремление к самостоятельности (непослушание)	
Неподходящая для кормления обстановка	
Неправильный рацион питания	

может повлиять на рост и развитие. Кроме того, необходима тщательная психосоциальная оценка ребенка и его семьи. Факторы, связанные с ребенком (темперамент, развитие), факторы, связанные с родителями (депрессия, домашнее насилие, социальная изоляция, когнитивный дефицит, наркомания), а также экологические и социальные факторы (бедность, безработица, неграмотность; воздействие свинца) могут способствовать задержке роста.

Полный физикальный осмотр и скрининг развития помогают выявить следы насилия, проблемы с зубами и ротовой полостью, признаки заболеваний легких, сердца, желудочно-кишечного тракта; дисморфизмы, которые могут свидетельствовать о генетической или тератогенной причине задержки роста. Полный неврологический осмотр может показать спастичность или гипотонию, которые негативно влияют на кормление и рост ребенка. Физические признаки недоедания включают истощение подкожной жировой клетчатки, снижение мышечной массы, дерматит, гепатомегалию, хейлоз или отеки (см. главу 30). Кроме того, у детей с FTT чаще встречаются отиты, респираторные и желудочно-кишечные инфекции, чем у их здоровых сверстников; дети с тяжелой степенью истощения имеют повышенный риск развития серьезных инфекций. Наблюдение за корм-

лением и визиты на дом (если это возможно) дают реальное представление о проблемах, связанных с питанием ребенка; его пищевых предпочтениях, процедуре кормления, отношениях между ребенком и родителями, обстановке в доме.

Данные анамнеза и внешнего осмотра должны подсказать, какие лабораторные исследования необходимы. Стандартный набор анализов и радиологические исследования не всегда оправданны. Скорее лабораторные исследования должны базироваться на результатах клинической оценки. Простые скрининговые тесты могут использоваться для выявления типичных заболеваний, вызывающих задержку роста, и диагностики медицинских проблем, связанных с недостаточным питанием. Первоначальные тесты включают полный анализ крови; скрининг на железодефицитную анемию и отравление свинцом; анализ мочи; посев мочи; определение уровня сывороточных электролитов для оценки почечной инфекции или дисфункции. Может быть полезным просмотр результатов скрининговых тестов, проведенных при рождении. При необходимости назначаются дополнительные тесты, исходя из обнаруженных признаков и симптомов. Например, анализ кала на яйца паразитов назначается при диарее, болях в животе и зловонном стуле.

ЛЕЧЕНИЕ

План лечения определяется установленными биологическими и психосоциальными причинами. Большинство детей с FTT могут получать лечение амбулаторно. Дети с острым недоеданием; с заболеваниями, которые требуют стационарного лечения; а также те, чья безопасность находится под угрозой из-за плохого обращения, нуждаются в госпитализации. Госпитализация, направленная исключительно на восполнение веса, рекомендуется только в том случае, если амбулаторное лечение не дало результатов или если социальные обстоятельства не позволяют проводить лечение амбулаторно. Потенциальная мультидисциплинарная медицинская команда включает педиатров, диетологов, специалистов по развитию, медсестер и социальных работников.

Основой лечения является диетотерапия. Дети с FTT, страдающие анорексией или чересчур привередливые в еде, могут недополучать нужного количества калорий и белков для того, чтобы догнать своих сверстников в росте, поэтому им требуется высококалорийная пища. Для детей, получающих молочные смеси, должна специально подбираться концентрация (таблица 21.3). Для детей старше одного года изменения в питании должны включать повышение калорийности их любимых видов пищи. Такие дети часто хорошо переносят высококалорийные пищевые добавки (30 ккал/унцию [28,3 г]). В некоторых случаях специальные углеводные, жировые и белковые добавки используются для повышения калорийности пищи без увеличения ее объема. Кроме того, могут дополнительно потребоваться определенные витамины и минералы, особенно в период активного восполнения дефицита роста. В целом себя оправдывает самый простой и наименее затратный подход к изменению рациона питания.

Лечение также должно учитывать психосоциальные потребности семьи. Родители детей с диагнозом FTT могут ощущать личную ответственность за состояние ребенка и испытывать страх; или же они могут испытывать депрессию и просто быть не в состоянии сосредоточиться на потребностях ребенка; кроме того, они часто отказываются признавать роль психосоциальных проблем в развитии FTT. Все эти аспекты должны учитываться, поскольку они могут оказать значительное влияние на успех лечения.

ТАБЛИЦА 21.3 Приготовление молочных смесей для младенцев

КОЛИЧЕСТВО ПОРОШКА/ ЖИДКОСТИ	КОЛИЧЕСТВО ВОДЫ (УНЦИИ)*	КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОТОВОГО ПРОДУКТА (ККАЛ/УНЦИЮ)**
1 чашка порошковой смеси	29	20
4 колпачка порошковой смеси	8	20
13 унций жидкого концентрата	13	20
1 чашка порошковой смеси	24	24
5 колпачков порошковой смеси	8	24
13 унций жидкого концентрата	9	24
1 чашка порошковой смеси	21	27
5,5 колпачка порошковой смеси	8	27
13 унций жидкого концентрата	6	27

* Унция = 28,3 г.
** Концентрация готового продукта достигается добавлением воды к смеси. Один колпачок смеси = 1 столовой ложке. Для здоровых детей смеси готовятся с концентрацией 20 ккал/унцию.
Источник: Jew R, ed. Department of Pharmacy Services Handbook and Formulary, 2000–2001. *Hudson: Department of Pharmacy Services; 2000: 422*.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Недоедание приводит к ослаблению естественной защиты организма. Дети с FTT попадают в порочный круг, в котором постоянные инфекции усугубляют недоедание, а недоедание приводит к большей уязвимости для инфекций, поэтому они должны тщательно наблюдаться и не откладывать лечение инфекций.

Во время голодания в организме замедляются метаболические процессы и рост, для того чтобы минимизировать потребность в питательных веществах; организм начинает использовать запасы гликогена, жира и белков для поддержания нормальных метаболических потребностей. Кроме того, организму необходимо поддерживать гомеостаз и нормальную сывороточную концентрацию электролитов. При быстром возобновлении питания после периода голодания водно-электролитный баланс в организме может нарушиться. Изменения концентрации электролитов и связанные с этим осложнения получили название рифидинг-синдрома. Изменения обычно касаются ионов фосфора, калия, кальция и магния и могут привести к угрожающим жизни сердечным, легочным и неврологическим проблемам. Младенцы и дети с маразмом, квашиоркором и нервной анорексией, а также дети после длительного голодания имеют риск развития рифидинг-синдрома. Его можно избежать

при медленном возобновлении питания, тщательном мониторинге уровня сывороточных электролитов в первые дни возобновления кормления и быстром восполнении утраченных электролитов.

Существуют опасения, что FTT может в некоторых случаях приводить к негативным последствиям в виде метаболических и психомоторных нарушений, однако для более полного понимания его долговременных исходов необходимы дальнейшие исследования.

ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ

Иногда у детей, живущих в обстановке психологической депривации, развивается низкорослость как при, так и без наличия FTT или задержки полового созревания: этот синдром называется **психосоциальной низкорослостью**. Признаки и симптомы включают полифагию, полидипсию, привычку красть и прятать продукты питания, обжорство и рвоту, а также другие заметные особенности поведения. Обычно такие дети страдают от депрессии и социальной изоляции. У них часто выявляется эндокринная дисфункция со снижением секреции гормона роста; при этом экзогенный гормон роста вызывает у них слабый ответ. Помещение такого ребенка в благоприятную социальную обстановку обычно приводит к быстрому улучшению эндокринной функции и последующему быстрому соматическому росту и созреванию. Прогноз для детей с психосоциальной низкорослостью зависит от возраста на момент постановки диагноза и степени психологической травмы. Раннее распознавание проблемы и удаление ребенка из неблагоприятной среды обычно означают хороший прогноз. Те, кому диагноз ставится в позднем детском или подростковом возрасте, могут не достичь генетического потенциала роста и имеют менее благоприятный психосоциальный прогноз.

ГЛАВА 22

Жестокое обращение с детьми и невыполнение родительских обязанностей

Плохое обращение с детьми — серьезная социальная и медицинская проблема, особенно если принять во внимание распространенность этого явления и его влияние на здоровье будущих поколений. Ежегодно в органы социальной защиты США поступает около 3 миллионов обращений по поводу жестокого обращения с детьми. Однако это только верхушка айсберга: опросы взрослых американцев подтверждают, что многие подобные факты так и не становятся достоянием общественности. Плохое обращение может привести к краткосрочным проблемам, связанным с физическим и психическим развитием ребенка, однако в некоторых случаях оно может закончиться трагедией. Несколько исследований, в том числе *Изучение негативного детского опыта* (Adverse Childhood Experience Study), продемонстрировали связь плохого обращения в детстве с медицинскими проблемами во взрослом возрасте, как с физическими (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение), так и с психосоциальными (депрессия, наркомания). Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что воздействие стрессовых факторов в детстве отражается на развитии мозга и эпигенетике.

Жестокое обращение с детьми означает невыполнение обязанностей по уходу за ребенком родителями или опекунами, которое может привести к смерти, причинению вреда здоровью, сексуальному насилию, а также риску подобных последствий. Невыполнение обязанностей по уходу за ребенком является правонарушением согласно гражданскому и уголовному кодексу всех штатов США. Во всех штатах закон обязывает врачей сообщать о каждом случае жестокого обращения с детьми или подозрении на жестокое обращение. Плохое обращение с детьми и невыполнение родительских обязанностей является результатом взаимодействия целого комплекса личных, семейных и социальных факторов риска. Такие факторы, как употребление родителями наркотиков, депрессия родителей, случаи насилия в семье, должны насторожить врача и побудить его принять профилактические меры. Однако наличие факторов риска не должно использоваться как доказательство жестокого обращения с ребенком. Жестокое обращение и ненадлежащее исполнение родительских обязанностей часто рассматриваются в широком смысле и включают не только физическое насилие, но и сексуальное, эмоциональное насилие и детскую безнадзорность.

НЕВЫПОЛНЕНИЕ РОДИТЕЛЬСКИХ ОБЯЗАННОСТЕЙ

Невыполнение родительских обязанностей является распространенной формой жестокого обращения с детьми, которое означает, что жизненно важные потребности ребенка остаются неудовлетворенными. Эти потребности включают адекватное питание, место для проживания, образование, эмоциональный контакт, присмотр, обеспечение медицинского наблюдения и лечения, в том числе стоматологической помощи. Невыполнение обязанностей по отношению к ребенку может повлиять на его физическое, умственное развитие, здоровье и поведение. Потенциальные физические последствия включают нарушение роста, неправильное развитие зубов, травмы или проглатывание опасных веществ, что является результатом ненадлежащего присмотра за детьми, а также отсутствия своевременной медицинской помощи. Безнадзорность детей может привести к задержке роста и развития, формированию рискованных поведенческих привычек, нарушениям поведения, трудностям с обучением, эмоциональным проблемам и отсутствию привязанностей. Медицинские работники играют важную роль в мультидисциплинарной реакции на плохое обращение с детьми. Их роль заключается в лечении физических проблем, таких как нарушения роста, травмы, а также разъяснении плана лечения хронических заболеваний; обращении в органы социальной защиты, которые могут помочь в решении конкретных вопросов (например, питания, транспортировки); обеспечении оценки состояния здоровья и направлении к врачам-специалистам (психиатрам, специалистам по поведенческим проблемам). Такой подход включает как установление факторов риска, способствующих невыполнению родительских обязанностей, так и протективных факторов. Медицинские работники могут сыграть важную роль в предупреждении безнадзорно-

сти детей, проводя оценку потенциальных факторов риска, таких как депрессия родителей, а также консультации по уходу за детьми и профилактике травм.

ФИЗИЧЕСКОЕ НАСИЛИЕ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в конечностях
Измененный ментальный статус
Алопеция

Физическое насилие является второй после невыполнения родительских обязанностей причиной обращения в органы социальной защиты детей и детской смертности, связанной с жестоким обращением. Физическое насилие касается детей всех возрастов. В некоторых случаях физическое насилие определяется легко, поскольку у ребенка есть видимые повреждения или он сам способен рассказать о жестоком обращении. Однако во многих случаях диагноз не столь очевиден. Травмы, нанесенные в результате жестокого обращения, могут быть скрытыми, а симптомы ребенка — неспецифическими. Истории, рассказанные родителями, не всегда точны, поскольку одни родители не хотят признавать жестокое обращение с детьми, а другие могут не знать об этом. Ребенок может быть слишком мал или болен, чтобы рассказать, что с ним случилось. Более старшие дети могут быть напуганы или проявлять излишнюю лояльность по отношению к своему обидчику. Рассказанная родителями или ребенком история, которая не соответствует реальной клинической картине, должна насторожить врачей (таблица 22.1).

Хотя физическое насилие может привести к травме любого органа, некоторые повреждения наиболее распространены. Синяки часто встречаются у здоровых детей, уже начавших ходить, однако они являются также наиболее частым свидетельством побоев. Расположение и рисунок синяков, а также возраст и уровень развития ребенка важны при оценке травм. Синяки, появившиеся в результате побоев, обычно имеют характерную картину, например след пощечины на лице или следы от ударов петлей из удлинительного шнура на теле (рис. 22.1). Синяки от падений у здоровых детей обычно находятся на костных выступах; синяки, которые расположены в необычных местах, например отдельные синяки на теле, на ушах или шее должны вызвать подозрения. Синяки у здоровых младенцев, не умеющих ходить, обнаруживаются при плановых медицинских осмотрах достаточно редко (менее 2%). Иногда малозаметный синяк на теле может быть единственным внешним признаком побоев и серьезных внутренних повреждений. У младенцев, ставших жертвами физического насилия, часто выявляются признаки более ранних побоев, такие как заживающие синяки. Правильная оценка и вмешательство при обнаружении у младенцев синяков в необычных местах может предотвратить дальнейшее насилие.

Ожоги являются частыми в педиатрической практике и обычно представляют собой непреднамеренные травмы, которые можно предотвратить (см. главу 44). Примерно 10% детей, госпитализированных по поводу ожогов, являются жертвами насилия. Термические ожоги представляют собой самый распространенный тип ожогов и могут быть результатом ошпаривания (рис. 22.2) или контакта с горя-

ТАБЛИЦА 22.1	Ключевые моменты в диагностике физического насилия
У ребенка (особенно у младенца или ползунка) серьезные травмы, но родители отрицают жестокое обращение	
История, которую рассказывают родители или опекуны, не соответствует имеющимся травмам	
История получения травмы, рассказанная родителями, меняется со временем	
История о самонанесении травмы не согласуется с возрастом/уровнем развития ребенка	
Неожиданно или необъяснимо запоздалое обращение за медицинской помощью	
Повреждены множественные системы органов; имеются повреждения различной давности	
Травмы патогномоничны для жестокого обращения с детьми	



РИС. 22.1 Множественные следы от ударов петлей из электрического провода у 2-летнего ребенка, подвергавшегося физическому насилию и доставленного в больницу с многочисленными ожогами ягодиц, рук и ступней



РИС. 22.2 Ребенок в возрасте 1 года, доставленный в больницу с ожогами; его родители рассказали, что он сел на горячую батарею. Подобные подозрительные травмы требуют тщательной медицинской и социальной оценки, включая обследование на наличие скрытых повреждений скелета и общей оценки состояния здоровья ребенка

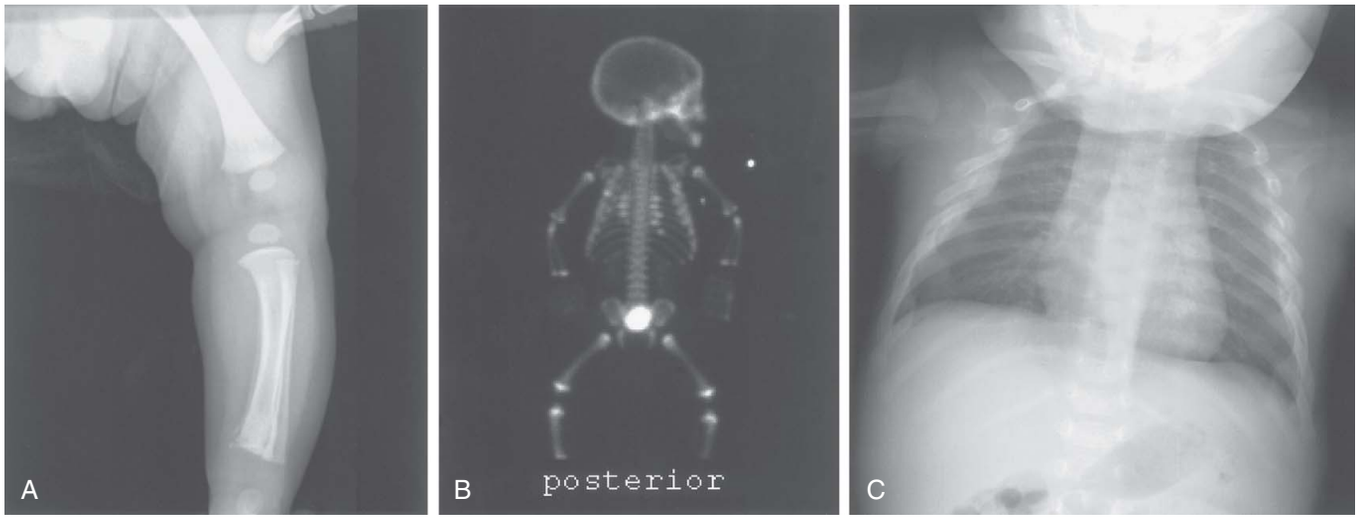


РИС. 22.3 A. Метафизарный перелом дистального отдела большеберцовой кости у 3-месячного младенца, поступившего в больницу с тяжелой травмой головы. Наблюдается также формирование новой костной ткани на этой же кости, возможно, в результате предшествующей травмы. B. Скан скелета того же младенца. Первоначально рентген показал единичный перелом заднего отдела правого четвертого ребра. Сканирование с использованием радиозотопов, выполненное два дня спустя, показало множественные переломы задних и боковых отделов ребер. C. Рентгеновский снимок, сделанный 2 недели спустя, показал заживление переломов ребер. Такая картина переломов характерна для жестокого обращения с детьми. Механизм подобных переломов — сильное сжатие грудной клетки ребенка

чими предметами (утюг, батарея, сигарета). Следы от обваривания кипятком, которое было сделано преднамеренно, имеют четкие границы, равномерную глубину ожога и характерный рисунок. Преднамеренные контактные ожоги, как правило, имеют четкие границы (отпечаток горячего предмета), в то время как для случайных контактных ожогов они нехарактерны.

Переломы в результате избиения чаще встречаются у младенцев и маленьких детей. Хотя переломы диафиза часто случаются в результате побоев, они не являются специфическим признаком жестокого обращения. Переломы, которые должны вызвать подозрение в жестоком обращении, включают переломы, появление которых нельзя объяснить, переломы у маленьких детей, не умеющих ходить, или множественные переломы. Некоторые локализации переломов характерны для побоев: ребра, метафизы, лопатки, позвонки, а также другие необычные места (рис. 22.3). Некоторые метаболические расстройства могут быть приняты за жестокое обращение, поэтому должны учитываться при дифференциальной диагностике.

Хотя травмы брюшной полости встречаются не так часто, как другие последствия физического насилия, такие как синяки и переломы, они ассоциируются с высоким уровнем смертности. Травмы брюшной полости являются второй причиной смерти детей в результате жестокого обращения после травм головы. Тупые травмы живота представляют собой первичный механизм, их жертвами чаще всего становятся младенцы и дети, начавшие ходить. Повреждения солидных органов, таких как печень и поджелудочная железа, и полых органов чаще встречаются при преднамеренных травмах, чем при случайных. Даже при серьезных повреждениях внутренних органов на брюшной стенке может не остаться синяка. Отсутствие внешних травм и неполный анамнез затрудняют постановку диагноза. Американская академия педиатрии сейчас обсуждает проведение компьютерной томографии (КТ) в качестве диагностической процедуры выбора при подозрении на абдоминальную травму в результате жестокого обращения.

Преднамеренные травмы головы являются основной причиной детской смертности и инвалидности в результате физического насилия. Большинство жертв — маленькие дети, преимущественно младенцы. К травме приводит сильное встряхивание или воздействие тупым предметом. Чаще всего причиной является раздражение родителей или ухаживающих лиц, вызванное детским плачем, поэтому многие образовательные программы для молодых родителей информируют о том, что плач является естественной реакцией ребенка, и обучают справляться с ситуацией. Симптомы на момент обращения за медицинской помощью могут варьировать от скрытой травмы головы без неврологических симптомов до раздражительности, летаргии, рвоты, судорог, апноэ и комы. При отсутствии у врача подозрений на жестокое обращение неправильный первоначальный диагноз ставится примерно одной трети младенцев; около 25% из них получают повторные травмы до постановки окончательного диагноза. Субдуральное кровотечение является распространенным внутричерепным повреждением у детей с нанесенной травмой головы (рис. 22.4). Вторичное повреждение мозга может быть вызвано отеком, гипоксемией/ишемией или недостаточной перфузией. У многих жертв (но не у всех) наблюдаются кровоизлияния в сетчатку глаза. Иногда наряду с травмой головы присутствуют другие повреждения, такие как переломы ребер или классические метафизарные переломы. У жертв также могут быть синяки, хотя часто внешние повреждения отсутствуют. Дети, которым удается выжить, часто страдают от необратимых неврологических последствий травмы.

Диагностические процедуры включают выявление скрытых повреждений, а также заболеваний, которые могут маскироваться под признаки физического насилия. Дети младше двух лет проходят оценку на наличие повреждений скелета. Дети, у которых выявляются экстракраниаль-



РИС. 22.4 Острое субдуральное кровоизлияние в заднюю межполушарную щель у младенца, подвергшегося жестокому обращению

ные травмы, могут иметь также скрытые травмы головы и, следовательно, должны пройти нейровизуализационные диагностические процедуры. Расширенный дифференциальный диагноз физического насилия зависит от типа травмы (таблица 22.2). У детей с различными типами специфических травм множественных органов проведение полного спектра диагностических процедур не является оправданным. Некоторые заболевания можно ошибочно принять за жестокое обращение, что подчеркивает необходимость тщательной объективной оценки всех детей.

СЕКСУАЛЬНОЕ НАСИЛИЕ

Сексуальное насилие над детьми означает вовлечение детей в половую активность, смысла которой они не понимают, к которой они не готовы физически и ментально, и поэтому не могут дать своего согласия. Сексуальное насилие, как правило, но не всегда, подразумевает физический контакт. Примеры сексуального насилия без физического контакта включают неприличное поведение и показ детям порнографических изображений (фильмов). Сексуальное насилие может быть единичным, но чаще носит постоянный характер. Большинство насильников не являются посторонними людьми; как правило, это члены семьи, соседи или знакомые. В большинстве случаев сексуальное насилие связано с манипулированием и принуждением; чаще оно распространяется на девочек, хотя сексуальное насилие в отношении мальчиков, скорее всего, недооценивается, так как о нем реже поступают сигналы.

Дети, как правило, попадают в поле зрения после того, как сообщают о сексуальном насилии в отношении них. Они могут признаться одному из родителей, брату или сестре, родственнику, другу, учителю, воспитателю. Обычно признание откладывается на недели, месяцы и годы. Вероятность сексуального насилия можно предположить в отношении детей с поведенческими проблемами, хотя никакое поведение нельзя признать патогномоничным. Гиперсексуальное поведение может свидетельствовать о сексуальном насилии, хотя альтернативные объяснения могут включать просмотр материалов сексуального содержания или другие формы плохого обращения, например безнадзорность. Иногда сексуальное насилие вскрывается при обнаружении необъяснимых повреждений влагалища, пениса или анального отверстия, или выявлении инфекции, передаваемой половым путем. От медицинских работников может потребоваться оценить срочность медицинского вмешательства. Факторы, которые свидетельствуют о срочности медицинской оценки, включают необходимость защиты ребенка от предполагаемого насильника, а также наличие серьезных физических или психологических симптомов, таких как кровотечение или суицидальные мысли. Время последнего эпизода сексуального насилия также важно, поскольку существует временно́е окно для сбора юридических доказательств и назначения профилактических препаратов для предупреждения инфекций, передаваемых половым путем, в том числе ВИЧ, а также для экстренной контрацепции.

В большинстве случаев диагноз сексуального насилия ставится на основании слов ребенка. В случаях сообщения о сексуальном насилии в Службу социальной защиты детей или в правоохранительные органы и опроса ребенка до прихода врача подробный опрос во врачебном кабинете не является необходимым. Во многих городах есть Центры по защите прав ребенка, обеспечивающие проведение качественного опроса детей, подвергшихся сексуальному насилию. Однако во врачебном кабинете ребенок может сделать спонтанные признания или врач может столкнуться с необходимостью медицинской оценки пациента до визита в полицию и получения информации для принятия решения. В этом случае следует использовать открытые вопросы, избегать наводящих вопросов и тщательно записать ответы в историю болезни. Следует также включить в обзор систем физические симптомы (выделения из половых органов, боли) и сведения об особенностях поведения (суицидальные мысли, депрессия, проблемы со сном), полученные от самого ребенка или взрослого, осуществляющего уход за ним, в зависимости от уровня развития ребенка.

Физикальный осмотр должен быть полным и обязательно включать обследование гениталий и ануса. У большинства детей в момент осмотра половые органы не имеют повреждений; генитальные травмы выявляются примерно у 5% детей, подвергшихся сексуальному насилию. Многие виды сексуальных домогательств (ласки; коитус, ограниченный вульвой; оральный секс, эксгибиционизм) не повреждают ткань половых органов или даже не предусматривают контакта с ней. Слизистая гениталий заживает полностью и настолько быстро, что ко времени медицинского осмотра на ней часто не остается следов. Если ребенка осматривают не позднее, чем через 72 часа после последнего эпизода, особое внимание необходимо уделить выявлению острых повреждений. Клинические руководства, основанные на научных исследованиях и экспертном консенсусе, могут помочь врачу отличить вариант нормы или необычные находки от признаков сексуального насилия. Примеры последнего

ТАБЛИЦА 22.2	Дифференциальная диагностика физического насилия
СИНЯКИ	
Случайное повреждение (часто)	
Кожные заболевания:	
монгольские пятна	
многоформная эритема	
фитофотодерматит	
Гематологические заболевания:	
идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	
лейкемия	
гемофилия	
дефицит витамина К	
диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)	
Культурные практики:	
цао гио (cao gio) (вьетнамская практика натирания кожи металлическим предметом [ребром монеты] в лечебных целях)	
кват ша (quat sha) (китайская практика натирания кожи краем ложки)	
Инфекции:	
сепсис	
молниеносная пурпура (менингококковая инфекция)	
Генетические заболевания:	
синдром Элерса — Данлоса	
семейная дизавтономия (с врожденной нечувствительностью к боли)	
васкулит	
пурпура Геноха — Шенлейна	
ОЖОГИ	
Случайные ожоги (часто)	
Инфекции:	
стафилококковый синдром ошпаренной кожи	
импетиго	
Кожные заболевания:	
фитофотодерматит	
синдром Стивенса — Джонсона	
буллезный эпидермолиз	
сильный пеленочный дерматит (опрелости), включая реакцию на Экс-Лакс	
Культурные практики:	
применение банок	
моксотерапия (прижигание)	
ПЕРЕЛОМЫ	
Случайный перелом	
Родовая травма	
Метаболические заболевания костей:	
несовершенный остеогенез	
дефицит меди	
Рахит	
Инфекции:	
врожденный сифилис	
остеомиелит	

ТАБЛИЦА 22.2	Дифференциальная диагностика физического насилия *(окончание)*
ТРАВМЫ ГОЛОВЫ	
Случайная травма	
Гематологические заболевания:	
дефицит витамина К (геморрагия новорожденных)	
гемофилия	
Внутричерепные сосудистые аномалии	
Инфекции	
Метаболические заболевания:	
глутаровая ацурия типа I, синдром Менкеса (болезнь курчавых волос)	

* *Дифференциальный диагноз физического насилия варьирует в зависимости от типа травмы и затронутых систем органов.*
Источник: *Christian CW Child Abuse Physical, in Schwartz MW, ed.* The 5-minute Pediatric Consult.
3-rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2003

включают повреждения или экхимозы девственной плевы и полный разрыв девственной плевы. Следует обратить внимание на повреждения других частей тела (слизистая оболочка рта, грудь, бедра). Следует также подумать о сборе доказательств для полиции, если ребенок доставлен сразу после эпизода насилия. Во многих штатах рекомендуется сбор материалов для следствия в течение 72 часов, однако в некоторых штатах временны́е рамки могут быть шире. На местную практику может также повлиять тот факт, что следствие редко использует мазки, взятые у малолетних детей через 24 часа после насилия, в качестве доказательств.

Лабораторные исследования обычно проводятся в зависимости от возраста ребенка, его истории болезни и симптомов. Стандартный скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, у детей препубертатного возраста не является необходимым из-за низкой вероятности подобных инфекций у маленьких детей. При этом следует учитывать характер насильственного эпизода, личность и заболевания насильника (если он известен), а также распространенность инфекций, передающихся половым путем, в данном сообществе. Тестирование на наличие таких возбудителей, как *C. trachomatis* и *N. gonorrhea,* методом амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) вытесняет ранее применявшийся посев, которые многие лаборатории уже не предлагают. При положительных результатах NAAT местные эксперты (инфекционисты и микробиологи) составляют протокол, передаваемый в медицинское учреждение для подтверждения наличия инфекции. Диагноз у ребенка инфекции, передающейся половым путем, всегда требует проведения расследования на предмет сексуального насилия (см. главу 116).

Врачи-педиатры должны быть осведомлены о торговле детьми и сексуальной эксплуатации детей. Распознать потенциальные жертвы может быть непросто, однако возможные признаки могут включать намеренное изменение демографических данных; запрещение ребенку самому отвечать на вопросы; сопровождение ребенка взрослым, не являющимся родственником; инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе; особые татуировки и признаки физического насилия (травмы). Помимо местных организаций, существует возможность обратиться в Национальный центр по контролю торговли людьми.

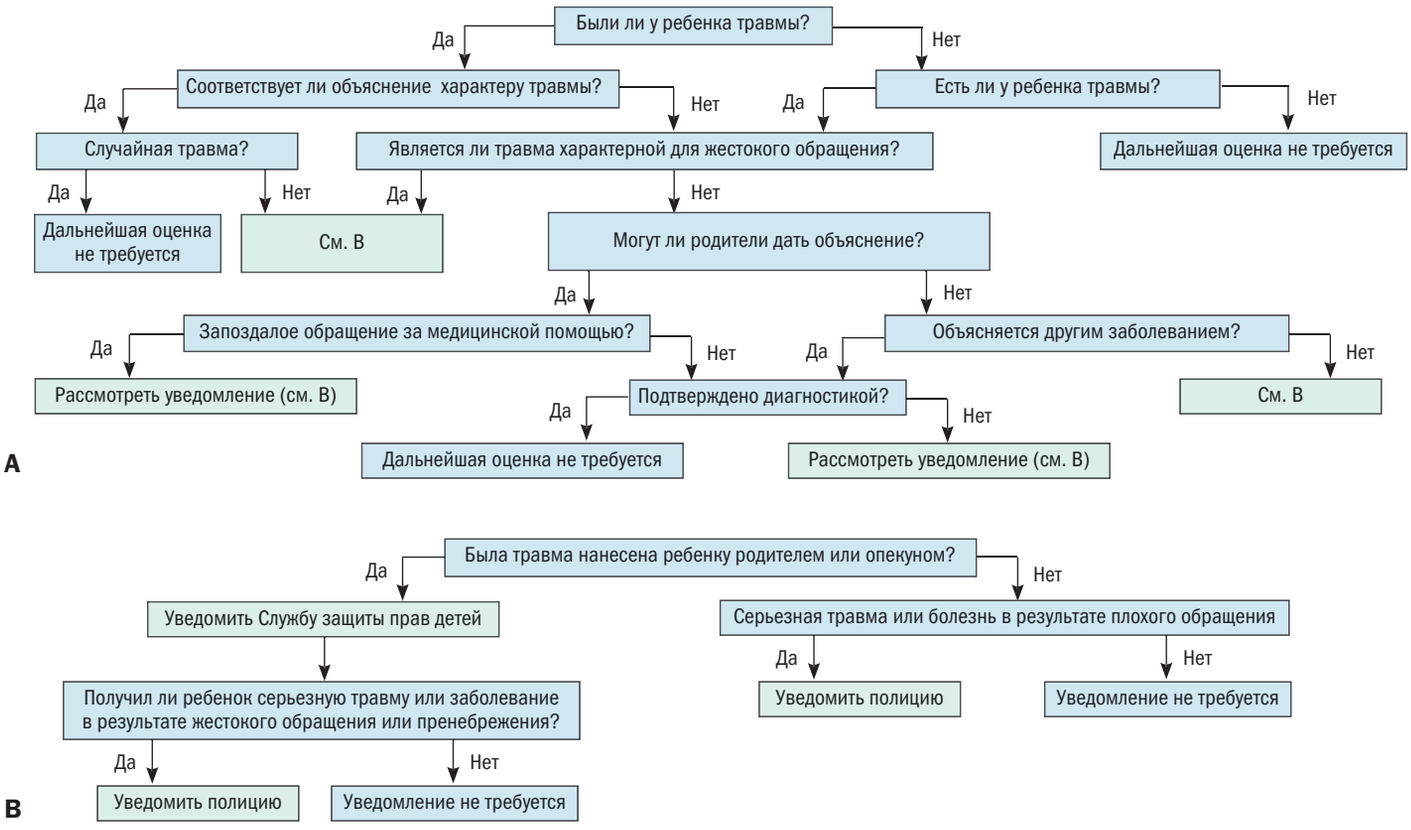


РИС. 22.5 A. Процедура начала гражданского и уголовного расследования при подозрении на насильственные действия в отношении ребенка. **B.** Уведомление Службы по защите прав детей и/или правоохранительных органов о случаях жестокого обращения с детьми. Обращение в Службу защиты прав детей необходимо, если родители или опекуны не исполняют свои обязанности по отношению к ребенку. Полиция расследует преступления против детей, совершенные любым лицом, включая родителей и опекунов. (Источник: Christian CW Child Abuse Physical, in Schwartz MW, ed. The 5-minute Pediatric Consult. 3-rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2003: 192–193.)

ЛЕЧЕНИЕ

Медицинская помощь детям, подвергшимся насилию, включает лечение травм и инфекций, тщательное документирование информации, полученной от ребенка, и данных лабораторных исследований. Фотографии признаков насильственных действий могут быть полезными при расследовании. Врачи *обязаны* сообщить о подозрении на жестокое обращение с ребенком в соответствующие органы (рис. 22.5). Родители ребенка должны быть проинформированы о таких подозрениях и обязательном уведомлении органов социальной защиты детей; при этом следует сделать акцент на необходимости обеспечения безопасности ребенка и его здоровья. Преступления против детей должны обязательно расследоваться, поэтому полиция привлекается во многих (хотя не во всех) случаях, когда есть подозрения на жестокое обращение с детьми. Врачи должны быть осведомлены о долговременных последствиях жестокого обращения для детского здоровья. Когнитивно-поведенческая терапия, как показывает практика, улучшает психическое здоровье и снижает поведенческие проблемы у детей, перенесших травмы. Иногда врачи вынуждены давать показания в суде по гражданским (опека, попечительство) и уголовным делам. В этом случае необходимо предоставить историю болезни и выразить квалифицированное непредвзятое мнение о состоянии здоровья ребенка и его диагнозах.

Профилактика жестокого обращения с детьми является серьезной проблемой. Существует несколько программ по предупреждению жестокого обращения, продемонстрировавших частичный успех. Программы посещения семей патронажными сестрами, начиная с периода беременности и на протяжении раннего детства, могут снизить риск плохого обращения с детьми и невыполнения родительских обязанностей. Знание врачами факторов риска и их выявление в некоторых этнических/социальных группах может оказать поддержку семьям и предотвратить жестокое обращение с детьми. И наконец, врач должен не только знать диагноз, выполнять свои профессиональные обязанности, но и постоянно выступать защитником интересов этой наиболее уязвимой категории пациентов.

ГЛАВА 23

Гомосексуальность и гендерная идентичность

Развитие сексуальности происходит на протяжении всего детства. Сексуальность включает осознание гендерных ролей, гендерную идентичность, сексуальную ориентацию и сексуальное поведение; на ее формирование влияют биологические и социальные факторы, а также личный опыт.

ТАБЛИЦА 23.1	Терминология
Гендерная идентичность	
	Внутреннее ощущение себя представителем мужского, женского пола или иное
Цисгендер	
	Индивид, чья гендерная идентичность совпадает с биологическим полом
Трансгендер	
	Индивид, чья гендерная идентичность не соответствует полу, присвоенному при рождении
Гендерная роль	
	Обусловленные культурой функции и внешний вид, указывающий на принадлежность к мужскому или женскому полу
Гендерная экспрессия	
	Поведение и внешний вид, направленные на презентацию своего пола

Родители часто обращаются к педиатрам, если они обеспокоены сексуальным развитием или поведением детей. Педиатр может также стать источником ценной информации для подростков, если он не боится откровенно и непредвзято обсуждать «трудные» вопросы, касающиеся полового поведения, гомосексуальности и гендерной идентичности (таблица 23.1).

РАЗВИТИЕ СЕКСУАЛЬНОСТИ

Сексуальное развитие начинается в раннем детстве. Часто у родителей вызывает озабоченность то, что у грудного ребенка появляется эрекция или что он трогает свои гениталии во время смены подгузников или купания. В дошкольный период мастурбация встречается как у мальчиков, так и у девочек. Полученные от педиатра заверения, что это часть нормального развития и что такое поведение представляет собой обычное изучение своего тела и потому не должно наказываться, чрезвычайно важны для родителей. Однако необходимо, чтобы ребенок к 3-летнему возрасту знал правильные анатомические названия частей тела и понимал, что половые органы и сексуальное поведение не должны выставляться напоказ. Дети младшего дошкольного возраста довольно часто публично трогают половые органы, однако для этого возраста не характерна демонстрация половых органов другим, игра в доктора или имитация взрослого сексуального поведения, например полового акта. Если это происходит, необходима консультация специалиста, поскольку существует вероятность того, что ребенок является свидетелем взрослого сексуального поведения или подвергается сексуальному насилию (см. главу 22).

Ученики начальной школы обычно интересуются такими темами, как беременность, рождение детей и гендерные роли. Они все больше склонны играть с представителями своего пола. Их любопытство должно быть встречено дружелюбно, а на вопросы следует отвечать точно, с разумными ограничениями, так чтобы дети получали ответы из надежных источников, а не от своих сверстников или из средств массовой информации.

Биологические, социальные и когнитивные изменения, характерные для подросткового возраста в основном ориентированы на сексуальность. Половое созревание может быть для подростков как пугающим, так и интригующим. Одной из основных задач в этот период является формирование комфортного ощущения своей сексуальности. Это часто достигается расспросами и экспериментированием. Некоторые тинейджеры пробуют разные сексуальные практики, включая секс с представителями своего пола, по мере того как они осознают свои сексуальные потребности. Почти половина школьников признаются, что уже имели сексуальный опыт. Эти эксперименты не обязательно говорят о будущей половой ориентации, точно так же, как и стереотипные мужские или женские черты.

Сексуальная ориентация, модель физического и эмоционального влечения к другому человеку — это не всегда то же самое, что сексуальное поведение. Обычно сексуальная ориентация формируется до подросткового возраста или в раннем подростковом возрасте. Хотя многие тинейджеры сообщают о сексуальном опыте с партнерами своего пола (10–25% чаще мальчики, чем девочки), гораздо меньше признают гомосексуальную ориентацию к позднему подростковому возрасту. К 18 годам большинство молодых людей определяются с сексуальной ориентацией.

ГОМОСЕКСУАЛЬНОСТЬ

Не существует надежных способов прогнозирования сексуальной ориентации. Идентичные близнецы (даже выросшие в разных семьях) демонстрируют более высокую конкордантность в отношении сексуальной ориентации, чем можно предположить, исходя из случайного совпадения, но это далеко не 100%, как можно было бы ожидать, если бы ориентация определялась исключительно генетическими причинами. Попытки обнаружить связь сексуальной ориентации с визуализационными характеристиками мозга или уровнем андрогенов/эстрогенов пока не увенчались успехом. Хотя известно, что родители по-разному воспитывают мальчиков и девочек, нет убедительных данных о том, что методы воспитания влияют на сексуальную ориентацию.

Согласно последним оценкам около 10% взрослых людей считают себя гомосексуалистами, т. е. испытывают влечение к представителем своего пола. Дети и подростки с гомосексуальной ориентацией сталкиваются со стигматизацией, вытекающей из гомофобии и гетеросексизма, подвергаются остракизму и часто не находят поддержки в собственной семье. Негативное отношение общества к гомосексуализму отражается в высоком уровне социальной изоляции, словесных оскорблениях, нападениях на молодых представителей сексуальных меньшинств. Кроме того, объективная информация о гомосексуализме не всегда доступна для школьников и их родителей, поэтому в школах нередки гомофобные шутки, оскорбления и избиения. Неудивительно, что у молодых людей с нетрадиционной ориентацией часто занижена самооценка и высок риск психических расстройств, наркомании и беспорядочного полового поведения. Представители сексуальных меньшинств вдвое чаще сообщают о суицидальных намерениях, чем их гетеросексуальные сверстники, кроме того, среди них значительно выше процент наркоманов.

Картина сексуального здоровья у молодых людей с нетрадиционной ориентацией также значительно отличается

от их гетеросексуальных сверстников. Хотя риск заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), зависит от полового поведения, а не от сексуальной ориентации, гомосексуалисты обычно раньше вступают в половые отношения, реже используют средства защиты, имеют больше половых партнеров по сравнению с гетеросексуальными сверстниками. Распространенность ИППП среди мужчин-гомосексуалистов не снижается, несмотря на общую тенденцию к снижению ИППП среди подростков, включая ВИЧ-инфекцию. Хотя просвещение по поводу безопасного секса должно быть частью педиатрической практики, Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют спрашивать о гендерной принадлежности всех половых партнеров, поскольку это является важной составляющей оценки риска ИППП. Врачи должны быть осведомлены об особых рекомендациях по скринингу ИППП для молодых людей, практикующих анальный секс с мужчинами (см. главу 116). Многие девушки, считающие себя лесбиянками, имели также секс с мужчинами и в соответствии с клиническими рекомендациями должны проходить скрининг на рак шейки матки. Иммунизация против вируса папилломы человека (ВПЧ) рекомендуется Центрами по контролю и профилактике заболеваний всем молодым людям независимо от пола и сексуального поведения. Кроме того, следует обсудить эффективные меры контрацепции как с гетеросексуальными, так и с гомосексуальными подростками.

Признание собственной гомосексуальной ориентации и откровенный разговор с родителями часто становится большим стрессом для подростка. Хотя многие родители поддерживают детей в такой ситуации, некоторые, особенно те, кто считает гомосексуализм аморальным, могут отвернуться от ребенка. Подростков следует убедить в том, что, даже если первоначальная реакция родителей на подобное признание представляет собой шок, страх и отчаяние, они в конце концов смиряются с гомосексуализмом детей. Молодые люди нетрадиционной ориентации часто оказываются бездомными, поскольку родители от них отказываются. Попытки изменить сексуальную ориентацию с помощью медицинских вмешательств не только безуспешны, но и могут нанести вред психическому здоровью подростка, и поэтому не должны применяться. Врач должен постараться убедить родителей, что их вины в нетрадиционной сексуальной ориентации подростка нет, что гомосексуальность не является патологией и никак не связана с неправильным воспитанием. Данные говорят о том, что поддержка семьи благотворно влияет на здоровье подростков с нетрадиционной ориентацией. По медицинским и психосоциальным причинам врачу следует обеспечить дружественную обстановку при беседе с подростком, чтобы тот чувствовал себя комфортно, обсуждая свою сексуальную ориентацию, а семья ощущала необходимую поддержку (таблица 23.2).

ТАБЛИЦА 23.2 Обеспечение благоприятной среды в медицинских учреждениях для молодых представителей сексуальных меньшинств

Обстановка в медицинском учреждении должна быть дружественной для всех независимо от сексуальной ориентации и поведения
Необходимо, чтобы персонал, а также документы и формы для заполнения использовали гендерно нейтральный язык
Все подростки должны иметь конфиденциальную психосоциальную историю, включающую данные скрининга, направления к специалистам по поводу депрессии, суицидальных мыслей, расстройств настроения, употребления психоактивных веществ и расстройств пищевого поведения
Должна проводиться оценка рисков, связанных с сексуальным поведением подростков; особое внимание должно уделяться скринингу на инфекции, передаваемые половым путем. Следует также уделить внимание вопросам контрацепции
Необходимы целевые вмешательства, направленные на максимальное использование сильных сторон и ресурсов пациента и минимизацию рисков, связанных с сексуальным поведением
Врач должен быть готов ответить на все вопросы подростка, скорректировать неправильную информацию и убедить его, что гомосексуальность не является патологией
Необходимо оказывать поддержку трансгендерам и направлять их к соответствующим специалистам
Следует организовать работу с родителями, чтобы помочь им справиться с проблемой нетрадиционной сексуальной ориентации их ребенка и создать дома обстановку доверия, любви и поддержки
Следует поощрять толерантное отношение к сексуальным меньшинствам в школах, поддерживать создаваемые в школах Альянсы геев и гетеросексуалов
Необходимо предоставлять подросткам и их родителям информацию о группах поддержки и интернет-ресурсах для сексуальных меньшинств
Если врач не чувствует себя компетентным для работы с подростками нетрадиционной сексуальной ориентации, он обязан оценить ситуацию и направить пациентов к компетентному специалисту

Данные из *Levine DA. Committee on Adolescents. Office-based care for lesbian, gay, bisexual, transgender and questioning youth.* Pediatrics. 2013; 132 (1): 198–201.

ФОРМИРОВАНИЕ ГЕНДЕРНОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ

Осознание и принятие своей половой принадлежности является важной вехой в психосоциальном развитии ребенка. Обычно ребенок осознает себя мальчиком или девочкой к 2-летнему возрасту и начинает демонстрировать некоторые признаки гендерной идентичности. Кросс-гендерное поведение, например заявления о том, что ребенок хочет быть представителем противоположного пола, и/или симуляция поведения противоположного пола, является достаточно распространенным в дошкольном возрасте. Однако понимание того, что пол является постоянной характеристикой и его нельзя изменить, обычно формируется к 6-летнему возрасту.

Большинство учеников начальной школы демонстрируют отчетливую и последовательную **гендерную идентичность**, что отражается в их поведении (**гендерных ролях**). Если в этом возрасте у ребенка наблюдается кросс-гендерное поведение или тяга к игрушкам, которые обычно ассоциируются с противоположным полом, родители могут беспокоиться о том, что их ребенка будут дразнить или что у него нетрадиционная сексуальная ориентация. При оценке атипичного гендерного поведения необходимо учитывать его характер, постоянство и длительность. Родителей следует успокоить: если такое поведение ребенка является частью гибкого репертуара, состоящего из мужских и женских ролей, или реакцией на стресс, например рождение сиблинга противоположного пола или развод родителей. И наоборот, нетипично, если ребенок постоянно заявляет о своей при-

надлежности к противоположному полу, требует соответствующую одежду и прическу, просит называть себя именем, обычно используемым для противоположного пола. Направление на оценку по поводу **гендерной дисфории** необходимо при устойчивом предпочтении кросс-гендерных ролей в игре, выборе друзей и интересов в сочетании с недовольством своими половыми органами и желанием принадлежать к противоположному полу, которое длится более 6 месяцев, и связано с дистрессом и нарушением нормального функционирования.

ГЕНДЕРНАЯ ДИСФОРИЯ

Гендерная дисфория (ГД) обычно определяется как выраженный дистресс, связанный с несоответствием между биологическим полом индивида и его гендерными ощущениями. Термин ГД представляет собой пересмотр использовавшегося в 4-м издании *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям* (DSM-4) диагноза *расстройство гендерной идентичности* с целью убрать стигматизацию, связанную с термином «расстройство»; в то же время диагноз был сохранен в 5-м издании *Руководства* (DSM-5), чтобы обеспечить страховое покрытие необходимых медицинских вмешательств. Согласно DSM-5 у детей, имеющих при рождении мужской пол, ГД встречается в 2–4,5 раза чаще, чем у представителей противоположного пола. К подростковому возрасту число юношей и девушек с гендерной дисфорией становится примерно одинаковым. Существует связь между атипичным гендерным поведением у маленьких детей и развитием в дальнейшем влечения к собственному полу; многие дети с ГД во взрослом возрасте становятся бисексуалами или гомосексуалистами.

Термин «трансгендер» относится к индивидам, которые не соответствуют гендерной роли, определенной обществом и культурой для пола, с которым они родились. Человек может иметь медицинский диагноз ГД, не будучи трансгендером. Большинство детей с ГД не идентифицируются как трансгендеры в подростковом и взрослом возрасте. Данные свидетельствуют о том, что дети с ГД, которые демонстрируют больше настойчивости в достижении гендерной идентичности, используют более декларативный язык и больше недовольны своим телом, чаще идентифицируются как трансгендеры в подростковом или взрослом возрасте.

Трансгендеры часто оказываются отвергнутыми обществом и своей семьей, что приводит к высокому уровню депрессии, тревожности и суицидальных мыслей, который существенно превосходит уровень депрессии в общей популяции. Все больше данных свидетельствуют о том, что разрешение детям-трансгендерам препубертатного возраста переходить к комфортной для них гендерной роли связано с улучшением их психического здоровья. Это прежде всего принятие их гендерной идентичности семьей. В 2009 году Эндокринное общество опубликовало руководство, рекомендующее рассмотреть возможность обратимой супрессии полового созревания у таких детей с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг гормона. Сейчас по всей стране существует множество центров с мультидисциплинарными командами, которые помогают решать проблемы детей-трансгендеров и их семей.

ГЛАВА 24

Структура и функции семьи

Семья — это динамическая система взаимодействий между биологически, социально и юридически связанными лицами. Семья обладает уникальной возможностью оказывать влияние на социальное, эмоциональное и физическое здоровье ребенка, формировать траекторию его интеллектуального и общего развития. Когда семья функционирует должным образом, физические и эмоциональные потребности всех ее членов удовлетворяются, и семейные взаимодействия обеспечивают поддержку тем, кто в ней нуждается. И наоборот, проблемы одного из членов семьи или нарушенные внутрисемейные связи внутри могут помешать этой системе удовлетворять физические и эмоциональные потребности ее членов и в итоге нанести им вред. Результат социальной практики или модели поведения, подрывающей стабильность семейной ячейки, называется **семейной дисфункцией**.

ФУНКЦИИ СЕМЬИ

Функции, которые выполняет семья в отношении детей, можно рассматривать в контексте широких категорий физических потребностей, эмоциональной поддержки, образования и социализации (таблица 24.1). В рамках этих категорий все семьи имеют сильные и слабые стороны. Степень поддержки, в которой нуждается каждый ребенок, варьирует в зависимости от уровня его развития, особенностей личности, темперамента, здоровья, персонального опыта и наличия стрессовых факторов. В нормальной, здоровой семье родители оказывают постоянную, адекватную поддержку своим детям. Чрезмерная или недостаточная поддержка может помешать нормальному развитию ребенка. В случае детской безнадзорности семья недостаточно выполняет свои функции и неадекватно удовлетворяет основные потребности ребенка. Кроме того, нарушение

ТАБЛИЦА 24.1 Роль семьи в поддержке детей

ФИЗИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ
Безопасность
Пища
Кров
Здоровье и лечение
ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПОТРЕБНОСТИ
Привязанность
Стимуляция
Коммуникация
Руководство/дисциплина
ОБРАЗОВАНИЕ И СОЦИАЛИЗАЦИЯ
Ценности
Отношения
Сообщество
Официальное обучение (школа)

границ нормального поведения и угроза безопасности ребенка рассматривается как жестокое обращение с детьми. И наоборот, излишняя опека ограничивает возможности роста и развития самостоятельности, создавая у ребенка ощущение беспомощности и неадекватности. Чрезмерное беспокойство и перфекционизм родителей в отношении достижений ребенка оказывают на него постоянное давление, и он, в свою очередь, становится тревожным и боязливым.

Стресс может накапливаться, когда ребенок испытывает интенсивное, частое и длительное воздействие неблагоприятных факторов, таких как физическое/эмоциональное насилие; наркомания или психическое заболевание родителей/опекунов; вторичный эффект экономических трудностей (бедности). Независимо от типа семейной дисфункции длительная активация систем стрессового ответа может нарушить развитие жизненно важных структур мозга и повысить риск стресс-ассоциированных заболеваний и когнитивных проблем во взрослом возрасте.

СТРУКТУРА СЕМЬИ

Традиционная семья включает состоящих в браке отца и мать и их биологических детей. В последнее время в США наблюдается значительное разнообразие в структуре семьи: в 2010 году только 65% детей росли в полных семьях. Сегодня дети могут жить с одиноким (не состоящим в браке) родителем любого пола; с родителем и отчимом/мачехой; с бабушкой и дедушкой; с родителями, состоящими в однополом браке; в приемной семье. Пока недостаточно данных о том, что структура семьи сама по себе является прогностическим фактором детского здоровья и развития. Независимо от структуры семьи лучшим предиктором здоровья и успешного развития ребенка является наличие любящих взрослых (родителей или других лиц), удовлетворяющих его основные потребности. Стрессы реальной жизни испытывают на прочность способность взрослых обеспечивать оптимальное развитие ребенка, и семьи с различной структурой сталкиваются с разными вызовами.

Семьи с одним родителем (неполные семьи)

В какой-то момент времени примерно 30% детей вынуждены жить в семье с одним родителем и более 40% детей рождается у незамужних матерей. В некоторых случаях это сознательный выбор женщины, но чаще это результат незапланированной беременности. Дети также могут расти в неполных семьях в результате развода или смерти одного из родителей (см. главу 26). Хотя большинство детей из неполных семей растут с матерями, число семей, в которых детей воспитывают отцы-одиночки, растет: в 2009 году почти 5% детей росли в таких семьях.

Неполные семьи могут иметь ограниченные финансовые ресурсы и социальную поддержку. Средний доход матерей-одиночек составляет примерно 40% дохода полных семей, а доходы отцов-одиночек — около 60%. Таким образом, дети в неполных семьях в 3–4 раза чаще живут в бедности. Кроме того, одинокие родители часто вынуждены полагаться на помощь других взрослых. С одной стороны, эти взрослые оказывают поддержку, но, с другой стороны, они могут критиковать родителя, снижая его авторитет в глазах ребенка. Усталость, связанная с тем, что родитель должен работать и в одиночку справляться с домашними делами и воспитанием, часто создает дополнительные трудности. Родители-одиночки часто имеют меньше времени для социальной жизни и других занятий, что усиливает чувство изоляции и негативно отражается на их психическом здоровье. Когда бремя родительских обязанностей, выполняемых в одиночку, сочетается с усталостью, изоляцией и депрессией, у детей чаще возникают проблемы с развитием и поведением.

Одинокие матери-подростки испытывают еще большие трудности (см. раздел 12). Роль одинокой несовершеннолетней матери связана с низким уровнем образования, низкооплачиваемой работой, не дающей финансовой независимости, и низкой самооценкой. Кроме того, одинокие несовершеннолетние матери даже реже получают помощь от отцов своих детей, чем взрослые матери-одиночки. Дети таких матерей имеют повышенный риск задержки умственного развития, поведенческие проблемы и трудности в школе. В таких случаях обязательно обращение в специальные службы или программы Head Start (образовательные программы для дошкольников из малообеспеченных семей).

Тем не менее, если одинокий родитель имеет достаточную социальную поддержку, способен сотрудничать с работниками образования и здравоохранения, финансово обеспечен, он сможет успешно растить ребенка. Педиатры могут помочь повысить родительскую самооценку, давая консультации по развитию и поведению, отмечая удачные родительские стратегии, демонстрируя положительную обратную связь при соблюдении рекомендаций и проявляя уверенность в способности родителей правильно воспитывать ребенка. Эмпатия и понимание трудностей, с которыми сталкивается одинокий родитель, могут оказать позитивный эффект и помочь родителю чувствовать себя более комфортно, если у него возникнет необходимость обратиться к другим специалистам.

Дети, живущие с родителями — представителями сексуальных меньшинств

По данным Национального обзора здоровья на основании опросов (National Health Interview Survey) за 2013 год, 23% представителей сообщества лесбиянок/геев/бисексуалов (ЛГБ-сообщества), независимо от официального статуса их отношений, воспитывали детей до 18 лет. Взрослые представители сексуальных меньшинств могут строить семьи разными способами. Многие дети, имеющие ЛГБ-родителей, были зачаты в гетеросексуальных отношениях. Однако часто одинокие ЛГБ-родители или однополые пары усыновляют детей, используют искусственное оплодотворение или услуги суррогатной матери. По оценкам, сейчас в США примерно 200 000 детей растут в однополых семьях. Вместе с детьми, которые воспитываются одинокими родителями — представителями сексуальных меньшинств, это составляет около 2 миллионов детей.

ЛГБ-родители и дети, рожденные в гетеросексуальных отношениях, сталкиваются с особыми проблемами. Сложная картина прошлых и настоящих, гетеро- и гомосексуальных отношений родителей может быть стрессом для ребенка, ко-

торый уже испытал трудности, связанные с изменением состава семьи, окружающей обстановки и раскрытием сексуальной ориентации родителя. Обычно, если ребенок узнает о гомосексуализме родителя до подросткового возраста, он воспринимает это более спокойно. Родители могут быть озабочены тем, что ребенок может столкнуться с насмешками сверстников, неодобрением взрослых, стрессом или изоляцией, связанной с социальной стигматизацией ЛГБ-родителей. Хотя есть данные о том, что дети из семей сексуальных меньшинств имеют повышенный риск столкнуться с подобным отношением на определенном этапе, крепкая связь между родителями и детьми и толерантность в школе могут до некоторой степени обеспечить защиту ребенка.

По имеющимся данным, не существует причинно-следственной связи между сексуальной ориентацией родителей и эмоциональным, психосоциальным и поведенческим развитием ребенка. Воспитание в однополой семье не влияет на школьную успеваемость, а также на гендерную роль и психосексуальное развитие: большинство детей в таких семьях имеют гетеросексуальную ориентацию. Данные многочисленных исследований показали, что на психологическую адаптацию детей и подростков влияет качество отношений между детьми и родителями и качество отношений между взрослыми, воспитывающими ребенка, а также доступность социальных и экономических ресурсов.

Усыновление

Усыновление — это юридическая и социальная процедура, обеспечивающая полноценную семью ребенку, который не является биологическим потомком своих приемных родителей. Большинство усыновлений в США — это усыновления американских детей родителями-американцами, однако новые культурные тенденции сделали этот процесс более разнообразным; он может включать биологически родственных и неродственных детей, пасынков/падчериц, усыновление через частные и государственные организации, интернациональные усыновления, а также самостоятельные и неофициальные усыновления. По данным Министерства здравоохранения и социальных служб США, число ежегодных усыновлений остается относительно стабильным (от 50 000 до 53 500) в последнее десятилетие. Примерно 2% детей в США являются усыновленными. В 2009–2011 годах 13% усыновленных детей до 18 лет были из других стран. За тот же период было зарегистрировано 438 000 межрасовых усыновлений детей до 18 лет (из них около одной трети родились за пределами США), что составляет 28% усыновленных детей до 18-летнего возраста. Все большее число однополых пар и одиноких ЛГБ-родителей растят усыновленных детей. Каждый вид усыновления связан с особыми проблемами для семей и медицинских работников. Данные говорят о том, что усыновленные дети воспитываются в семьях с более высоким доходом и более высокой долей родителей с высшим образованием, чем биологические дети и пасынки/падчерицы. *Открытые усыновления*, при которых биологические и приемные родители соглашаются взаимодействовать между собой, происходят все чаще, что создает новые проблемы для участников процесса (биологический родитель, приемный родитель и ребенок).

Педиатры находятся в идеальном положении для того, чтобы помочь приемным родителям получить и оценить медицинскую информацию, разобраться с особыми проблемами усыновленного ребенка и предоставить необходимые консультации, начиная с периода, предшествующего усыновлению, и до подросткового возраста. Во время визита, предшествующего усыновлению, педиатр может обсудить с будущими родителями медицинскую информацию, которую они получили о ребенке, и установить, каких сведений не хватает, например, о биологической семье, уровне образования биологических родителей и их социальном статусе. Период, предшествующий усыновлению, — это время, когда приемные родители чаще всего получают эту информацию. В зависимости от полученной информации следует оценить риск инфекций, внутриутробного воздействия наркотиков, плохого питания или неадекватной заботы о ребенке с будущими родителями.

При первом врачебном осмотре приемного ребенка, помимо обычных скрининговых тестов, соответствующих возрасту, следует обсудить дополнительные тесты, исходя из имеющихся рисков. Педиатру может потребоваться информация о том, проводились ли ребенку при рождении стандартные скрининговые тесты. Должна быть пересмотрена прививочная карта и разработан план по завершению необходимой иммунизации (см. главу 94). В зависимости от социального анамнеза биологической матери или эпидемической ситуации в стране, откуда был усыновлен ребенок, у него может быть высок риск инфекций, включая ВИЧ-инфекцию, гепатит B, цитомегаловирус, туберкулез, сифилис и паразитарные инфекции. Может потребоваться полный анализ крови, чтобы исключить железодефицитную анемию.

Знающий педиатр также может проконсультировать приемных родителей по поводу психологических проблем, в частности посоветовать, как помочь ребенку осознать, что он или она усыновлены. Ни отрицание этого факта, ни особое подчеркивание не является правильным. Родители должны использовать термин *«усыновление»* в присутствии ребенка в течение первых лет его жизни и сначала объяснять самые простые факты. На вопросы ребенка следует отвечать честно. Родители должны знать, что одни и те же вопросы ребенок будет задавать неоднократно и что в дошкольном возрасте когнитивные ограничения не позволят ему до конца понять смысл усыновления. По мере взросления у ребенка могут возникнуть фантазии по поводу воссоединения со своими биологическими родителями, а когда ребенок начнет взаимодействовать с бóльшим числом людей, могут появиться и другие вызовы. Приемным родителям могут потребоваться консультации, касающиеся трудностей при выполнении некоторых школьных заданий, таких как составление генеалогического древа или советы по поводу насмешек сверстников. В подростковом возрасте ребенок может заинтересоваться своими корнями и выразить желание найти биологических родителей. Приемным родителям могут потребоваться заверения в том, что это желание означает не отказ от приемной семьи, а попытку лучше понять себя и свою жизнь. Во время некоторых событий, таких как дни рождения, выпускной вечер или смерть родителя, у ребенка может усилиться ощущение потери, горя, а также гнев или страх. Усыновленных подростков следует поддерживать в их стремлении больше узнать о своем

прошлом, но, по мнению большинства экспертов, стоит подождать до позднего подросткового возраста, прежде чем решить активно искать биологических родителей.

В целом усыновленные дети мало отличаются в плане учебы или в эмоциональном плане от детей, воспитывающихся в родных семьях, однако вероятность возникновения эмоциональных или учебных проблем выше у тех, кто был усыновлен после 9-месячного возраста или сменил несколько мест пребывания перед тем, как был усыновлен. Трудности в школе, проблемы с учебой и поведением, как полагают, чаще вторичны по отношению к воздействию биологических и социальных факторов, предшествовавших усыновлению. Педиатр может помочь семье разобраться, какие из проблем являются вариантами развития и поведения, а какие требуют медицинского вмешательства и консультаций специалистов.

Патронатное воспитание

Одной из функций Системы опеки и попечительства в США является защита и предоставление места для проживания детям, которые стали жертвами плохого обращения в собственной семье. Рассматриваются варианты помещения детей в фостерные (временные, патронатные) семьи или к родственникам с целью обеспечения оптимальных условий для их роста и развития, включая доступ к медицинской помощи, безопасность и стабильность. Основной целью Системы опеки и попечительства является поиск постоянного надежного места жительства для ребенка: это может быть как воссоединение со своей семьей, так и альтернативный вариант (усыновление, опекунство, проживание с родственниками).

С конца 1990-х годов по 2005 год более полумиллиона детей воспитывались в фостерных семьях, однако в период между 2005 и 2010 годом число таких детей сократилось на 20% в результате изменения федеральной и региональной политики; в 2013 году в фостерных семьях находились примерно 64 000 детей. Закон об усыновлении и безопасности семей (Adoption and Safe Families Act), одобренный Конгрессом в 1997 году, обязал сократить время пребывания детей в фостерных семьях до принятия решения об их окончательном месте проживания. В 2008 году с вступлением в силу закона о патронатном воспитании и расширении усыновления (Fostering Connections to Success and Increasing Adoptions Act) увеличились материальная поддержка других вариантов патронатного воспитания (воспитание в семье родственников, опекунство, усыновление). Дополнительные реформы сделали приоритетом улучшение условий пребывания детей в фостерных семьях через постоянный мониторинг развития детей и доступность психологической помощи для обеспечения эмоционального комфорта.

Дети и подростки, находящиеся в фостерных семьях, подвержены высокому риску различных проблем, связанных с питанием, развитием, здоровьем, поведением и психическим состоянием. К моменту помещения в фостерную семью эти дети, как правило, не получали достаточной медицинской помощи и пережили множество неприятных событий. Полное медицинское обследование перед помещением в фостерную семью обычно выявляет многочисленные проблемы, требующие срочного вмешательства. Почти половина таких детей имеют хронические заболевания. Часто наблюдается отставание в развитии и серьезные поведенческие и эмоциональные нарушения.

В идеале фостерная семья предоставляет ребенку убежище для «залечивания ран», пока он не воссоединится со своей семьей или не будет усыновлен. Однако часто дети вынуждены сменить несколько фостерных семей, что усугубляет проблемы формирования связи между ребенком и его опекунами и может закончиться сопротивлением ребенка любым попыткам фостерных родителей установить с ним нормальные отношения. Это эмоциональное отчуждение ребенка может болезненно восприниматься фостерными родителями и привести в итоге к дальнейшей смене фостерных семей. История травм или отсутствие родительской заботы, которое привело к необходимости жить вдали от биологической семьи, в сочетании со сменой опекунов предрасполагает к тому, что проблемы ребенка приобретают хронический характер. Воспитанники фостерных семей сообщают о тревожных расстройствах, депрессии, злоупотреблении психоактивными веществами и посттравматическом стрессовом расстройстве, частота которых в 2–6 раз выше, чем в общей популяции. Кроме того, хотя протективная функция фостерной семьи заканчивается, когда воспитанникам исполняется 18 лет, они редко обладают достаточными навыками и достаточной зрелостью, чтобы жить самостоятельно. Поэтому в законе о патронатном воспитании и расширении усыновления предусматривается планирование дальнейшей жизни подростка еще во время воспитания в фостерной семье, в том числе предоставление целевых ресурсов для того, чтобы обеспечить молодым людям нормальное вступление во взрослую жизнь.

Система патронатного воспитания сталкивается с целым рядом проблем. Однако если ребенок оказывается под опекой заботливых и компетентных фостерных родителей и получает помощь квалифицированных специалистов, это обычно приводит к значительным улучшениям состояния здоровья и академической успеваемости ребенка.

СЕМЕЙНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ФИЗИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ

Неспособность удовлетворять физические потребности ребенка (защита и питание) приводит к некоторым наиболее тяжелым формам семейной дисфункции (см. главы 21 и 22). Существуют и другие виды поведения родителей, которые могут помешать созданию здоровой и безопасной среды для развития ребенка, например употребление психоактивных веществ матерью в пренатальном и постнатальном периоде. Употребление алкоголя во время беременности может привести к ряду неблагоприятных последствий, известных как **фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН)**. Наиболее тяжелым из последствий этого спектра нарушений является **фетальный алкогольный синдром (ФАС)**, характеризующийся внутриутробным и постнатальным отставанием роста, микроцефалией, нарушением когнитивных функций и характерными дисморфизмами лица. Другие проявления ФАСН включают врожденные дефекты и проблемы с координацией и вниманием; гиперактивность, импульсивность, проблемы с обучением и поведением. Дети с такими нарушениями могут иметь диагноз

ФАС, частичный ФАС, алкоголь-ассоциированные врожденные дефекты (ААВД), алкоголь-ассоциированные психомоторные нарушения (ААПМН) и *нейроповеденческие нарушения, связанные с пренатальным воздействием алкоголя.* Несмотря на многочисленные попытки установить связь количества или характера употребления алкоголя во время беременности с проявлениями или вероятностью ФАСН, единственный достигнутый консенсус — это вывод о том, что потенциальный вред для плода возрастает при увеличении интенсивности потребления алкоголя. Важно отметить, что ААВД и другие нарушения развития можно полностью предотвратить воздержанием от употребления алкоголя в период беременности, а нейрокогнитивные и поведенческие проблемы, возникающие в результате пренатального употребления алкоголя, долговременны.

Другие вещества также могут повлиять на развитие плода. Исследование этих эффектов осложняется тем фактом, что во время беременности женщина может использовать несколько психоактивных веществ; кроме того, такие женщины не следят за своим питанием и не получают достаточной медицинской помощи. Курение во время беременности связано с низким весом ребенка при рождении и поведенческими проблемами. Использование кокаина в пренатальный период ведет к недоношенности, нарушению роста плода, внутричерепным кровоизлияниям и отслойке плаценты. Внутриутробное воздействие опиатов приводит к недоношенности и неонатальному абстинентному синдрому, который характеризуется симптомами «ломки» (раздражительность, слабое и нерегулярное сосание, тахикардия и тахипноэ, рвота, гипертония). Изучение влияния кокаина и опиатов на когнитивное развитие дало смешанные результаты. Дети, которые подвергались воздействию наркотиков до рождения, имеют повышенный риск нейроповеденческих проблем, нарушений интеллектуальной функции и плохой успеваемости в школе, а также задержки языкового развития и дефицита исполнительных функций; кроме того, у них высок риск развития наркомании в дальнейшем.

Употребление родителями психоактивных веществ ведет к семейным конфликтам, сниженной организации, усилению изоляции и развитию стресса, связанного с проблемами в семье и на работе. Дети и подростки, растущие в семьях, где родители злоупотребляют психоактивными веществами, также подвержены риску серьезных заболеваний и травм. Исследование, проведенное в 2011 году, установило, что 23% детей, чьи матери были наркоманками, не получали обычного медицинского наблюдения в течение первых 2 лет жизни. В таких семьях нередки ссоры и насилие. Несмотря на то что такие родители обычно не в состоянии обеспечить дисциплину и нормальный режим дня, они часто считают своих детей самостоятельными в более раннем возрасте, чем родители, которые не употребляют психоактивных веществ. Это обрекает детей на различные неудачи и способствует развитию депрессии, тревожности и низкой самооценки. Дети родителей-наркоманов и алкоголиков обычно имеют плохую успеваемость в школе, что связано как с пренатальным воздействием психоактивных веществ и последующими когнитивными проблемами, так и с нездоровой обстановкой дома. Отношение родителей к алкоголю и наркотикам как к чему-то вполне обычному, повышает вероятность того, что их дети уже в подростковом возрасте будут употреблять запрещенные вещества.

Родители могут непосредственно подвергать детей воздействию вредных веществ, например пассивному курению, которое устойчиво ассоциируется с повышенным риском детских респираторных заболеваний, отитов, а также с синдромом внезапной детской смерти. Несмотря на это, лишь немногие родители ограничивают курение дома. Родители могут поставить под угрозу здоровье своих детей и другими способами. Отказ от прививок, небезопасные условия в доме, отсутствие должного присмотра являются примерами безответственного отношения родителей к своим обязанностям.

Чрезмерная забота родителей также может иметь вредные последствия. Один из примеров — **синдром уязвимого ребенка**, при котором ребенок, переболевший в раннем детстве, рассматривается родителями как уязвимый, несмотря на то что он полностью выздоровел. Поведенческие проблемы могут возникнуть, когда родители не в состоянии установить для ребенка ограничения и слишком многое ему позволяют. Нежелание родителей отпускать от себя ребенка может способствовать возникновению у него сепарационного тревожного расстройства. Родители могут быть чересчур внимательными к малейшим изменениям в функционировании ребенка и неоправданно часто обращаться за медицинской помощью. Если врач неправильно оценит подобную ситуацию, ребенок может подвергнуться ненужным медицинским вмешательствам.

СЕМЕЙНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА, ОБРАЗОВАНИЕ И СОЦИАЛИЗАЦИЯ

Отсутствие эмоциональной поддержки и неспособность обеспечить образование могут оказать серьезное и длительное отрицательное воздействие на развитие и поведение ребенка. Младенцы нуждаются в постоянном взрослом человеке, который учится понимать их сигналы и удовлетворяет их потребность во внимании и пище. По мере того, как взрослый, осуществляющий уход за ребенком, узнаёт эти сигналы, он быстрее и правильнее реагирует на попытки коммуникации со стороны младенца. Посредством этого процесса, называемого **привязанностью**, формируются особые отношения между родителем и ребенком. Когда такой заботливый взрослый не присутствует рядом с ребенком постоянно, ребенок менее охотно исследует окружающую обстановку и может стать слишком прилипчивым и капризным, его будет трудно успокоить.

Правильная стимуляция также важна для когнитивного развития ребенка. Дети, родители которых не читают им вслух и не играют с ними в соответствующие возрасту игры, имеют низкие результаты интеллектуальных тестов и чаще испытывают проблемы в школе. Как было показано, в таких ситуациях ранние вмешательства особенно эффективны для улучшения развития навыков и повышения школьных результатов. Другая крайность состоит в том, что родители чрезмерно стимулируют детей и перегружают их день. Слишком большое внимание к достижениям может привести к тому, что ребенок будет тяготиться родительской заботой. Есть опасения, что такое узкое понимание успешности способствует развитию у некоторых детей тревожных расстройств и низкой самооценки.

ГЛАВА 25

Насилие

Национальный обзор насилия в отношении детей (National Survey of Children's Exposure to Violence) за 2014 год установил, что почти две трети детей (по их собственным сообщениям или сообщениям родителей) пережили по крайней мере один эпизод насилия в предшествующий год. Формы насилия включают физическое воздействие, сексуальное насилие, жестокое обращение (см. главу 22) или ограбление. Кроме того, дети часто становились свидетелями насилия в семье или в обществе (примерно четверть опрошенных). Принимая во внимание распространенность насилия и его влияние на здоровье и благополучие детей, оно является важной общественной проблемой.

НАСИЛИЕ СО СТОРОНЫ ПОЛОВОГО ПАРТНЕРА И ДЕТИ

Насилие со стороны полового партнера — это намеренное принуждение, направленное на достижение контроля одного партнера над другим, которое может включать нанесение физического вреда, психологической травмы, сексуальное принуждение, социальную изоляцию, преследование, лишения, унижение и угрозы. Хотя подобное насилие чаще наблюдается между насильниками-мужчинами и жертвами-женщинами, оно может носить двусторонний характер, и более точным термином было бы «семейное» или «межличностное» насилие. Насилие может усугубляться во время перинатального периода.

Насилие со стороны полового партнера затрагивает жизнь миллионов детей ежегодно. Дети могут видеть или слышать насильственный акт или ощущать его последствия. Дети могут пострадать в результате вспышек гнева, в том числе когда они пытаются вступиться за избиваемого родителя. Многие дети сами становятся жертвами насилия. По оценкам, насилие со стороны полового партнера и жестокое обращение с детьми — это одно и то же в 50% случаев. Насилие может оказать существенное влияние на развитие ребенка, его эмоциональное здоровье и поведение. Нет особых поведенческих изменений или нарушений, которые были бы специфичны для детей, ставших свидетелями насилия со стороны полового партнера. Некоторые дети могут бояться за безопасность родителя/опекуна и чувствовать свою беспомощность. Другие могут чувствовать себя виноватыми в происходящем. У детей могут развиться симптомы посттравматического стрессового расстройства, депрессия, тревожность, агрессия или повышенная настороженность. У более старших детей часто наблюдаются расстройства поведения, плохая успеваемость в школе, низкая самооценка или другие неспецифические признаки. У младенцев и маленьких детей может нарушиться привязанность, а также режим питания и сна. У дошкольников вероятен регресс, раздражительное поведение или истерики. В школьные годы дети могут демонстрировать как экстернализированное (агрессивное, деструктивное), так и интернализированное (отстраненное, пассивное) поведение. Из-за семейной изоляции некоторые школьники не имеют возможности участвовать во внеклассной активности и не находят друзей. Подростки из семей, где присутствует насилие со стороны половых партнеров, часто отстают в школе, употребляют наркотики и практикуют рискованное сексуальное поведение. Такие подростки чаще, чем их сверстники, вступают в отношения, связанные с насилием.

Из-за высокой степени сосуществования насилия со стороны половых партнеров и жестокого обращения с детьми вопросы о таком насилии являются частью скрининга на насилие в отношении детей. Признавая важность скрининга на насилие со стороны половых партнеров в педиатрической практике, Американская академия педиатрии одобрила такой скрининг и предположила, что попытка заступиться за избиваемую женщину может быть одним из самых эффективных способов предотвращения жестокого обращения с детьми. Без стандартизированного скринингового теста педиатр может недооценить распространенность насилия со стороны половых партнеров. Родители не должны проходить скрининг вместе. Вопросы, касающиеся насилия в семье, должны быть прямыми, объективными и задаваться в контексте безопасности детей и проспективных консультаций (таблица 25.1).

ТАБЛИЦА 25.1 Вопросы, задаваемые взрослым и детям для выявления насилия в семье

ВОПРОСЫ РЕБЕНКУ
Как дела в школе и дома?
С кем ты живешь?
Какие у тебя отношения с членами семьи?
Чем ты любишь заниматься вместе с членами семьи?
Что ты делаешь, когда тебя что-нибудь раздражает?
Ты чувствуешь себя дома в безопасности?
Дерутся ли между собой члены семьи? Почему они дерутся? Как они дерутся?
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОДРОСТКУ
Твои друзья часто дерутся? А ты?
Когда ты последний раз дрался?
Получал ли ты травмы во время драки?
Был ли кто-нибудь из твоих знакомых покалечен или убит в драке?
Принуждали ли когда-нибудь тебя к сексу?
Угрожали ли тебе когда-нибудь пистолетом или ножом?
Как ты избегаешь драк?
Носишь ли ты оружие для самозащиты?
ВОПРОСЫ РОДИТЕЛЮ
Вас что-нибудь беспокоит в вашем ребенке?
Кто помогает вам с детьми?
Какие у вас отношения с соседями?
Вы чувствуете себя в безопасности дома?
Бывают ли дома драки, насильственные действия?
Принимает ли кто-нибудь в семье наркотики?
Вы когда-нибудь пугались своего партнера?
Ваш партнер когда-нибудь угрожал вам, избивал вас?

Необходимо оказать помощь родителям/опекунам, которые раскрыли факты насилия со стороны полового партнера. Уместно выразить озабоченность и направить их в местные службы поддержки. Важно оценить безопасность жертвы и детей. В некоторых штатах врачи обязаны сообщать в полицию о случаях насилия со стороны половых партнеров. Полезно проинформировать семью о существующих законах и доступных службах поддержки.

НАСИЛИЕ И МОЛОДЕЖЬ

Показатель юношеских арестов в США составляет примерно 3010 подростков в возрасте от 10 до 17 лет на 100 000 человек. Сравнение официальной статистики и данных опросов говорит о том, что многим молодым людям, совершившим правонарушения, удается избежать ареста. По данным опросов, число правонарушений несущественно отличается среди белых и темнокожих американцев, городских и сельских жителей. Однако у городских подростков и представителей небелой расы больше шансов быть арестованными. Хотя юноши совершают больше преступлений, чем девушки, сейчас эта разница сокращается.

Большинство молодых людей, склонных к насилию, начинают проявлять такое поведение еще в подростковом возрасте. Показатели правонарушений снижаются в позднем подростковом возрасте, и часто подростковое насилие сходит на нет, когда молодые люди вступают во взрослую жизнь. Большинство тинейджеров проявляют насилие время от времени; лишь небольшая часть совершает частые или серьезные преступления. Эти молодые люди, вероятнее всего, демонстрировали склонность к насилию еще до пубертатного возраста. Серьезные насильственные преступления не являются отдельной проблемой: они обычно сосуществуют с другими видами рискованного поведения, например употреблением наркотиков, прогулами, уходом из школы, ранней сексуальной активностью, а также с психическими проблемами. Членство в бандах является важным социальным фактором на местном уровне. Часто факторы риска дополняют и усиливают друг друга. Хотя их понимание является решающим для разработки профилактических стратегий, наличие этих факторов само по себе не позволяет прогнозировать, станет ли конкретный подросток преступником. Важно также оценить протективные факторы, которые включают связь со школой, поддержку не склонных к насилию членов семьи и близких друзей.

НАПАДЕНИЯ И ИЗДЕВАТЕЛЬСТВА

Национальный обзор насилия в отношении детей установил, что чаще всего нападения на подростков совершают их сверстники или братья/сестры. Подростки также могут стать жертвами нападения взрослых людей или групп (банд). Иногда нападения осуществляются с применением оружия и могут привести к серьезным физическим травмам. Убийства являются одной из основных причин смерти подростков. Физические нападения также могут иметь психосоциальные последствия.

Издевательство является формой агрессии, при которой ребенок или группа детей систематически подвергает унижениям, приставаниям или наносит физический вред другому ребенку. В последнее время возросло число случаев издевательства с применением технических средств. Пик издевательств обычно приходится на период средней школы; психосоциальные последствия включают депрессию и суицидальные мысли. Кроме того, издевательства могут иметь отрицательные физические, социальные и образовательные последствия для ребенка или подростка, ставшего их жертвой. Профилактические стратегии заключаются в беседах с ребенком о том, что такое издевательство, как реагировать на него, противостоять ему и где можно получить помощь. На школьном уровне профилактические меры включают школьную политику и правила, разъяснения, а также систему сообщений об издевательствах. Дополнительную информацию можно получить на федеральном сайте stopbullying.gov.

НАСИЛИЕ И ИЗНАСИЛОВАНИЯ ВО ВРЕМЯ СВИДАНИЙ

Насилие во время свиданий включает физическое и эмоциональное насилие (например, обзывание, насмешки), сексуальное насилие и домогательства. *Национальный обзор рискованного поведения среди молодежи* за 2014 год установил, что 21% девушек и 10% юношей испытали ту или иную форму насилия во время свиданий. Факторы риска включают начало свиданий и половой жизни в раннем возрасте, предшествующий опыт сексуального насилия (насильник или жертва), а также представления о том, что насилие на свидании является приемлемым. Факторами риска постоянного насилия на свиданиях являются домашнее насилие, раннее начало половой жизни, депрессия и тревожность. Насилие провоцируется также употреблением психоактивных веществ, в том числе алкоголя, марихуаны и кокаина. Флунитразепам и гамма-гидроксибутират — два известных препарата, которые вызывают седацию и амнезию, особенно в сочетании с алкоголем. Негативные последствия насилия на свидании включают депрессию и тревожность, склонность к нездоровому поведению, а также формирование синдрома жертвы.

Относительно небольшое число жертв изнасилования во время свиданий сообщают об этом в правоохранительные органы. У женщин, которые сообщают в полицию об изнасиловании, есть шанс получить своевременную медицинскую помощь; вполне вероятно, что многие подростки, ставшие жертвами насилия, не получают необходимой помощи, что может привести к серьезным физическим и психологическим последствиям. Медицинские работники могут помочь, проводя скрининг на насилие во время свиданий, анализы на инфекции, передаваемые половым путем, и предоставляя информацию о возможности психологической помощи подросткам, ставшим жертвами насилия (см. главу 116).

НАСИЛИЕ И ТЕХНОЛОГИИ

Использование технических средств молодежью является характерной чертой нашего времени и эволюционирует

по мере появления новых электронных устройств и новых возможностей. Медицинские работники, педагоги, родители и молодые люди должны быть осведомлены о рисках насилия, связанных с использованием современных технологий. Дети видят насилие на экранах телевизоров, в интернете и видеоиграх. Сексуальное подстрекательство в интернете включает предложения заняться виртуальным сексом или поговорить на сексуальные темы. В некоторых случаях подстрекатель делает попытки встретиться с жертвой лично. Кибериздевательство или электронная агрессия подразумевает домогательства или оскорбления посредством текстовых посланий, веб-сайтов и социальных сетей. Негативные последствия таких действий включают эмоциональный дистресс, нежелание ходить в школу и повышенный риск стать жертвой реального насилия. Профилактические советы состоят в установлении правил использования электронных средств, например ограничение контента, пользование компьютером только в определенных местах (общей комнате в доме), сокращение времени, проводимого перед компьютером/телевизором. Взрослые должны разъяснять ребенку, какие шаги следует предпринять, если он стал жертвой электронного насилия, включая информирование взрослых, которым ребенок доверяет. Детей следует предупредить о том, что нельзя раскрывать в интернете персональные данные, добавлять в друзья в социальных сетях незнакомцев или встречаться с друзьями по интернету лично без присутствия взрослых.

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Травматический опыт, пережитый в детстве вследствие того, что ребенок стал жертвой или свидетелем насилия, может влиять на его физическое и психическое здоровье на протяжении всей жизни. Лечение психической травмы включает осознание степени ее воздействия, констатацию признаков и симптомов, а также адекватный ответ на медицинские потребности пациента, пережившего травму. Примеры симптомов, связанных с психической травмой, включают расстройства сна, расстройства пищевого поведения (например, тяга к запасанию продуктов, потеря аппетита), излишнюю настороженность, тревожность, самоизоляцию и снижение успеваемости в школе. Общие советы родителям/опекунам детей с симптомами психической травмы заключаются в объяснении связи между травмой и симптомами и напоминании родителям, что они не должны винить себя в подобном поведении ребенка. Советы, касающиеся отдельных симптомов, включают соблюдение режима дня с определенным временем приема пищи и отхода ко сну, сохранении спокойствия во время эпизодов вызывающего поведения ребенка, обучение ребенка методам релаксации, например дыхательным упражнениям, и помощи в вербальном выражении эмоций. Врач также может направить ребенка к психиатру/психотерапевту. Одним из подходов, продемонстрировавшим эффективность в лечении психической травмы, связанной с насилием, является когнитивно-поведенческая терапия.

ГЛАВА 26

Развод, разлука и горе

Основная ответственность за обеспечение оптимального развития и благополучия ребенка лежит на его семье. Разнообразные факторы могут нарушить способность семьи удовлетворять физические, эмоциональные, социальные и образовательные потребности ребенка. Конфликты между родителями могут закончиться расставанием и разводом. Болезнь или травма родителей приводит к кратковременной или длительной разлуке с ними, а смерть одного из родителей означает вечную разлуку, которая может быть ожидаемой или неожиданной. Все это является стрессом для ребенка с потенциальными кратковременными или долговременными негативными последствиями. На возможность адаптации ребенка к стрессу влияет стадия его развития, темперамент, поведение родителей и доступность дополнительных систем поддержки.

РАЗВОД

Примерно 50% первых браков в США заканчивается разводом. Половина разводов происходит в первые 10 лет брака, когда в семье уже есть дети. По крайней мере 25% детей переживают развод или расставание родителей. Немногие события в жизни ребенка по драматичности переживаний могут сравниться с разводом. Правильное поведение родителей в этот период может способствовать эмоциональной адаптации ребенка к новому положению.

Развод обычно сопровождается поведенческими и эмоциональными изменениями. В период, следующий непосредственно за разводом, для многих детей характерны проявления гнева, неповиновения, тревоги и депрессии. Дети разведенных родителей нуждаются в психологической помощи в 2–3 раза чаще, чем дети в полных семьях. Длительные исследования показали, что в отсутствие других стрессовых факторов большинство детей в течение нескольких лет адаптируются к разводу родителей, однако некоторые продолжают испытывать трудности. Пластичный темперамент и средние, или выше средних, когнитивные способности связаны с более эффективной адаптацией.

Развод является не единичным событием, а длительным процессом. В большинстве случаев семейный конфликт начинается задолго до фактического или официального расставания, однако сам развод означает необратимые изменения в структуре семьи. Многочисленные стрессовые факторы, связанные с разводом, включают ссоры родителей до и после расставания, изменение домашней обстановки, иногда переезд, а также изменение отношений ребенка с обоими родителями. Перемены в окружающей обстановке, которые нарушают привычную систему поддержки ребенка, еще больше осложняют процесс адаптации.

Развод влияет на отношения ребенка с обоими родителями. Непосредственно после развода родитель может испытывать чувство вины, гнев, горе, которые могут помешать выполнению родительских обязанностей, нарушить заведенный семейный порядок. Контакты с родителем,

ушедшим из семьи, могут существенно сократиться. Дети часто считают, что родители не подозревают об их переживаниях во время развода. Педиатр может подсказать родителям, что нужно делать, чтобы успокоить ребенка. Поддержание контактов с обоими родителями, посещения новой квартиры родителя, ушедшего из семьи, сохранение привычного порядка вещей в доме помогут ребенку пережить трудности развода. Ребенок должен продолжать ходить в школу, поддерживать отношения с друзьями. Важную роль может сыграть помощь других родственников, и педиатр должен посоветовать родителям обратиться к ним. Педиатр также не должен упустить признаки дезадаптации семьи к новой ситуации. Некоторые родители могут отреагировать на свалившееся на них бремя воспитания ребенка в одиночку тем, что начинают обращаться с ребенком, как со взрослым, способным разделить их страдания. И наоборот, они могут загрузить ребенка ненужными обязанностями или оставить его без внимания на длительное время. Такая реакция родителя на развод повышает шансы на то, что у ребенка появятся поведенческие или эмоциональные проблемы.

Реакция на развод в разном возрасте

Реакция ребенка на развод родителей зависит от его возраста и уровня когнитивной зрелости. Признаки, свидетельствующие о недостаточной адаптации ребенка, также отличаются на разных стадиях развития. Хотя маленькие дети не понимают, что такое развод, при решении вопроса о том, с кем из родителей останется ребенок и как часто его сможет навещать другой родитель, следует исходить из потребности ребенка в стабильном режиме дня и регулярных контактах с родителями, необходимых для формирования привязанности. Разлука с родителем/лицом, осуществляющим основной уход за ребенком, должна быть кратковременной. Повышенная раздражительность, изменения сна и аппетита, вялость и отстраненность могут быть признаками дистресса. В наиболее тяжелых случаях ребенок начинает отставать в развитии. Фаза **дошкольного развития** характеризуется нереалистичными представлениями о связи причины и следствия и эгоцентрическим взглядом на мир. Ребенок может поверить в то, что причиной развода послужил его неправильный поступок, или может начать вести себя таким образом, чтобы его поведение привело к воссоединению семьи. В этом возрасте ребенку необходимо объяснить, что развод является следствием несогласия между родителями, что вины ребенка в этом нет и что он не может сделать ничего, что позволило бы родителям опять быть вместе. Дети дошкольного возраста могут думать, что, если родители оставили друг друга, они могут оставить и ребенка. Чтобы избавить ребенка от этих страхов, родители должны уделять ему больше внимания и уверять, что, хотя они и разошлись, это не значит, что они изменили свое отношение к ребенку.

Дети **школьного возраста** уже имеют представление о причине и следствии; они понимают, что, если что-то случается, это имеет причину. Однако они еще не могут осознать все тонкости разногласий между родителями или тот факт, что причиной разлада может являться совокупность факторов. В этом возрасте дети всё еще могут думать, что их поступки послужили причиной развода. Они чаще проявляют гнев, чем маленькие дети, и могут чувствовать себя отвергнутыми. Многие младшие школьники беспокоятся о том, что́ может случиться с одним или обоими родителями. Часто у них снижается успеваемость. Более старшие ученики начальной школы часто считают, что виноват один из родителей. Эти мысли в сочетании с однозначным представлением о причинно-следственной связи могут привести к тому, что один родитель легко привлечет ребенка на свою сторону против другого. Родители должны осознавать уязвимость ребенка и не поощрять его попытки принять чью-либо сторону, в то же время позволяя ему открыто выражать свои чувства.

У **подростков** переживания по поводу развода могут проявляться вызывающим поведением, депрессивным настроением или соматическими симптомами. В этом возрасте развивается чувство самостоятельности, представления о морали и способность к интимной жизни. Развод родителей может поколебать прежние убеждения. Подросток начинает задумываться о том, что этот развод означает для его будущего и не ждет ли его самого неудача в семейной жизни. Сомнение в прежних убеждениях в сочетании с ослаблением родительского контроля может привести к рискованному поведению: прогулам в школе, раннему сексу, употреблению алкоголя и наркотиков. Дети разведенных родителей, по сравнению с детьми из полных семей, имеют повышенный риск интернализации проблем (депрессия, тревожность) в дополнение к уже упоминавшейся экстернализации. Родителям не следует ослаблять дисциплинарный контроль; в то же время они должны поощрять открытое обсуждение чувств подростка.

Последствия развода

Независимо от возраста и уровня развития дети, испытавшие стресс и враждебность по отношению к себе, имеют повышенный риск эмоциональных, поведенческих и образовательных проблем в будущем. Одним из лучших предикторов адаптации ребенка к разводу родителей является оценка того, насколько физическое расставание с родителями связано со снижением уровня стресса из-за разногласий между ними. В большинстве случаев разведенные родители продолжают общаться друг с другом по поводу встреч с ребенком, вопросам воспитания и т. д. Часто такое общение родителей приводит к тому, что ребенок страдает из-за постоянных разногласий между ними. Например, если родитель, у которого ребенок гостит, позволяет ему ложиться спать позже, чем тот привык дома, это может привести к нарушениям сна. Если ребенок становится свидетелем ссоры между разведенными родителями, это усугубляет его эмоциональные и поведенческие проблемы. Независимо от того, насколько родители рассержены друг на друга, им не следует демонстрировать свои чувства при ребенке. Четкие правила, касающиеся соблюдения режима дня, дисциплины и других родительских обязанностей, являются необходимыми, однако в случае конфликта между родителями педиатр должен помочь им понять, что каждый из них может контролировать только свои действия и решения в отношении

ребенка. Если родители не в состоянии разрешить конфликт, может потребоваться помощь посредника. Педиатры должны уклоняться от попыток родителей вовлечь их в свой конфликт и встать на сторону одного из них, если только у педиатра нет объективных данных о правоте одного из родителей.

Хотя чаще всего при разводе ребенок остается с матерью, мнение суда насчет предпочтения матери в качестве опекуна уже не является столь однозначным; скорее суд склоняется к привлечению обоих родителей к участию в жизни ребенка. В начале 1980-х годов 50% детей не общались со своими отцами в течение 2 или 3 лет после развода; сегодня доля таких детей составляет только 20–25%. В большинстве штатов сейчас разрешена совместная физическая или юридическая опека над детьми. При совместной физической опеке ребенок проводит значительное время с каждым из родителей; при совместной юридической опеке родители имеют равные права при принятии решения. Хотя такая форма опеки дает возможность обоим родителям участвовать в жизни ребенка, она не позволяет избежать конфликтов между ними. Если родителям трудно общаться друг с другом, совместная опека не является оптимальной и часто связана с ухудшением психологической и социальной адаптации ребенка.

Развод часто ведет к финансовым проблемам. Доход семьи обычно снижается в первый год после развода. Только половина матерей, имеющих право на пособие, получают полную сумму, а четверть матерей не получают денег вообще. Эти финансовые трудности имеют многочисленные неблагоприятные последствия. Переезд в новый дом может быть связан со сменой школы, нарушением дружеских связей и лишением другой привычной поддержки. Ребенок может быть вынужден проводить больше времени в детском саду или в группе продленного дня, если одному или обоим родителям приходится больше работать.

Большинство мужчин и женщин вступают в повторный брак в течение 5 лет после развода; при этом число мужчин несколько выше (60% и 50% соответственно). Большинство супругов в таких браках уже имеют детей, поэтому по крайней мере одна треть американских детей становятся пасынками и падчерицами. Вступление в новую семью создает для ребенка дополнительные проблемы. Новые родители должны внимательно относиться к реакциям ребенка и осознавать важность поддержания правил, установленных биологическими родителями.

Роль педиатра

Педиатр может помочь родителям понять и удовлетворить потребности ребенка (таблица 26.1) до, во время и после развода. Детей следует проинформировать о решении родителей до их физического расставания. Их расставание должно быть представлено как разумный шаг для предотвращения конфликтов и должно подготовить ребенка к грядущим изменениям. Родителям стоит подготовиться к вопросам ребенка; они также должны быть готовы к тому, что эти вопросы будут повторяться неоднократно в последующие месяцы. Если родители уже сообщили ребенку о расставании, его может смутить, если они продолжают жить вместе, и посеять ложную надежду на то, что родители не будут разводиться.

ТАБЛИЦА 26.1 Общие рекомендации для педиатра, оказывающего помощь ребенку в случае развода родителей, смерти родителя или близкого родственника

Поддержать родителей/опекунов, переживающих тяжелое горе
Помочь родителям/опекунам оценить потребности ребенка и его чувства
Поощрять поддержание родителями/опекунами привычного и знакомого ребенку порядка в доме
Поощрять поддержание контактов ребенка с друзьями
Если необходима смена места жительства, ребенку следует взять с собой в новый дом любимые игрушки и важные для него предметы
Минимизировать количество возможных опекунов и не оставлять маленького ребенка надолго без хорошо знакомого ему взрослого
Посоветовать родителям/опекунам, чтобы они постоянно говорили ребенку, что о нем не перестанут заботиться
Посоветовать родителям/опекунам убедить ребенка в том, что не он явился причиной развода или смерти (особенно важно для детей дошкольного возраста)
Поощрять родителей/опекунов уделять время обсуждению с ребенком его чувств и переживаний, если ребенок этого хочет
Поощрять заботу родителей о себе. Необходимо убедиться, что родители получают необходимую им психологическую помощь, поскольку это оказывает положительный эффект на самочувствие ребенка

Многие родители сообщают о том, что их жизнь стабилизировалась только через 2–3 года после развода, а для некоторых развод остается болезненным событием даже спустя 10 лет. Эмоциональная адаптация ребенка тесно связана с адаптацией родителей. Это означает, что родители, испытывающие эмоциональные проблемы после развода, должны обратиться за психологической помощью. Хотя большинство детей в конце концов смиряются с разводом родителей, некоторые ведут себя вызывающе или впадают в депрессию; в этом случае необходимо обратиться к специалисту. Некоторым родителям также требуется помощь семейного психолога, чтобы сфокусироваться на потребностях ребенка. В большинстве спорных ситуаций суд назначает опекуна, представляющего интересы ребенка, для изучения вопроса о том, какое решение будет оптимальным в данном случае.

РАЗЛУКА С РОДИТЕЛЯМИ

Детям приходится разлучаться с родителями по ряду причин. Короткие расставания для посещения школы, лагеря или других мероприятий являются практически универсальным опытом. Однако многим детям по разным причинам приходится расставаться с родителями на более длительный срок: командировка родителя, служба в армии или лечение в больнице. Адаптация к расставанию с родителями определяется многими факторами: часть из них связана с самим ребенком (возраст, темперамент); часть — с усло-

виями расставания (длительность разлуки, причина, запланированность или незапланированность), а часть — с условиями, в которых оказывается ребенок на время отсутствия родителей (кто заботится о ребенке; живет ли ребенок в знакомой или новой обстановке; имеет ли связь с друзьями, доступ к любимым игрушкам и т. д.).

Дети в возрасте от 6 месяцев до 3–4 лет хуже всего переносят разлуку с родителями. Более старшие дети лучше понимают причину отсутствия, могут поделиться своими чувствами и оценить, сколько времени осталось до возвращения. Для старших детей период, непосредственно предшествующий запланированному расставанию, особенно труден, если причина расставания вызывает беспокойство в семье, например госпитализация или служба в армии.

Если родители планируют отъезд, они должны объяснить его причины и, если возможно, рассказать, когда смогут связаться с ребенком и когда вернутся. Если ребенок остается дома со знакомым опекуном, это облегчает адаптацию. Если ребенок не может остаться дома, ему следует взять с собой предметы, которые можно перевозить, например любимое одеяло, игрушки, фотографии родителей. Поддержание привычного распорядка дня и общение с друзьями должны поощряться.

СМЕРТЬ РОДИТЕЛЯ ИЛИ ЧЛЕНА СЕМЬИ, ГОРЕ

Если ребенок теряет родителя, это ужасное горе. К сожалению, это случается нередко: к 15 годам 4% детей в США теряют одного из родителей. Смерть родителя может навсегда изменить представления ребенка о мире, как о безопасном и надежном месте. Адаптация ребенка зависит от его уровня развития и темперамента, а также доступности систем поддержки. Многие из рекомендаций, приведенных в таблице 26.1, полезны. Смерть родителя или близкого члена семьи также связана со специфическими проблемами.

Объяснение ребенку смерти

Представления ребенка о смерти меняются с его когнитивным развитием и опытом (см. главу 4). Дошкольники часто не считают смерть чем-то необратимым и могут иметь сказочные представления о причинах смерти. По мере взросления ребенок понимает необратимость и неизбежность смерти, однако идея о том, что смерть представляет собой прекращение жизненных функций организма и имеет биологическую причину, может не осознаваться полностью до подросткового возраста.

Смерть не стоит скрывать от ребенка. Ему следует объяснить происходящее, используя простые и понятные ему слова и руководствуясь духовными представлениями семьи. Объяснение должно помочь ребенку понять, что мертвый человек перестает функционировать и уже не вернется. Дошкольникам следует разъяснить, что никакой их поступок не мог вызвать смерть человека. Взрослые также должны быть готовы ответить на вопрос ребенка о том, где находится тело, и, ориентируясь на его вопросы, сообщить ему ту информацию, которую он готов услышать. Следует избегать ложной или вводящей в заблуждение информации. Сравнение смерти со сном может способствовать нарушениям сна у ребенка.

Существует множество возможных реакций ребенка на смерть родителя или близкого родственника. Дети часто испытывают печаль и желание быть с умершим. Иногда это может быть даже желание умереть, чтобы соединиться с покойным родственником, однако желание совершить самоубийство не является типичным, и, если оно возникает, требуется немедленное вмешательство. У ребенка может снизиться успеваемость, он может перестать получать удовольствие от прежде любимых занятий; распространенными реакциями являются изменения аппетита и сна. Примерно у половины детей максимальное проявление горя наблюдается примерно через месяц после смерти дорогого человека; у других детей подобная реакция наступает через 6–12 месяцев после смерти.

Следует ли ребенку присутствовать на похоронах?

Часто считают присутствие детей на похоронах даже полезным. Это помогает им понять, что смерть произошла, и дает возможность попрощаться. Ребенок видит, что другие люди тоже испытывают горе, и это помогает ему выразить свои чувства. Присутствие на похоронах дает ребенку возможность увидеть, как это происходит на самом деле, и избавляет его от страхов и фантазий на эту тему. Если ребенок собирается присутствовать на похоронах, его следует проинформировать о процедуре. Если дошкольник не хочет идти на похороны, заставлять его не нужно. Детям более старшего возраста стоит посоветовать пойти, но если они решительно отказываются, настаивать неуместно.

Рекомендуемая литература

Adams JA, Kellogg ND, Farst KJ, et al. Updated guidelines for the medical assessment and care of children who may have been sexually abused. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(2): 81–87.

American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Il. 2016. http://www.aap.org/traumaguide. Accessed October 31, 2016.

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/lgbthealth/index.htm.

Christian CW, Committee on Child Abuse and Neglect, American Academy of Pediatrics. The evaluation of suspected physical abuse. *Pediatrics*. 2015; 135(5): e1337–e1354.

Dubowitz H, Giardino A, Gustavson E. Child neglect: guidance for pediatricians. *Pediatr Rev*. 2011; 21(4): 111–116.

Finkelhor D, Turner HA, Shattuck A, et al. Prevalence of childhood exposure to violence, crime and abuse: results from the National Survey of Children's Exposure to Violence. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(8): 746–754.

Garner AS, Forkey H, Szilagyi M. Translating developmental science to address childhood adversity. *Acad Pediatr*. 2015; 15(5): 493–502.

Goldberg AE, Gartrell NK. LGB-parent families: the current state of the research and directions for the future. *Adv Child Dev Behav*. 2014; 46: 57–88.

Greenbaum J, Crawford-Jakubiak JE, Committee on Child Abuse and Neglect. Child sex trafficking and commercial sexual exploitation: health care needs of victims. *Pediatrics*. 2015; 135(3): 556–574.

Jaffe AC. Failure to thrive: current clinical concepts. *Pediatr Rev*. 2011; 32(3): 100–107.

Lopez X, Stewart S, Jacobson-Dickman E. Approach to children and adolescents with gender dysphoria. *Pediatr Rev*. 2016; 37(3): 89–98.

Schonfeld DJ, Demaria T, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Disaster Preparedness Advisory Council. Supporting the Grieving Child and Family. *Pediatrics*. 2016; 138(3): e2016–2147.

Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, Section on Developmental Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012; 129(1): e232–e246.

Smith VC, Wilson CR, Committee on Substance Use and Prevention. Families affected by parental substance use. *Pediatrics*. 2016; 138(2): e20161575.

Szilagyi MA, Rosen DS, Rubin D, et al. Health care issues for children and adolescents in foster care and kinship care. *Pediatrics*. 2015; 136(4): e1142–e1166.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 21

«Неспособность к процветанию»

- Не существует единых общепринятых критериев «неспособности к процветанию» (Failure to Thrive — FTT). Обычно используемые критерии включают вес ниже 3-го или 5-го процентиля для данного возраста; снижение веса с течением времени ниже двух основных процентилей в таблицах роста; или вес ниже 80% от медианы веса для данного роста.
- Причинами FTT могут быть неадекватное питание, мальабсорбция или повышенные метаболические потребности.
- Сбор анамнеза и физикальный осмотр являются основными процедурами для оценки биологических и психосоциальных причин «неспособности к процветанию».

ГЛАВА 22

Жестокое обращение с детьми и невыполнение родительских обязанностей

- Во всех штатах США закон обязывает врачей сообщать обо всех случаях жестокого обращения с детьми в правоохранительные органы.
- Невыполнение родительских обязанностей является самой распространенной формой жестокого обращения с детьми и может привести к кратковременным или длительным негативным последствиям для физического и психического здоровья ребенка, его развития и поведения.
- Синяки, которые должны вызвать подозрение на жестокое обращение, имеют особый рисунок (следы от петли, пощечины) или необычную локализацию (уши, шея, гениталии); подозрительны также синяки у детей, которые не могут двигаться.
- Дети с внутрибрюшными повреждениями могут не иметь внешних признаков побоев.
- Травма головы, полученная в результате жестокого обращения, является ведущей причиной неестественной смерти и инвалидности маленьких детей. Профилактические программы подчеркивают важность овладения приемами успокаивания детей и обучения родителей.
- Большинство жертв сексуального насилия при осмотре не имеют внешних анально-генитальных повреждений.
- Факторы, которые должны учитываться при принятии решения о срочном медицинском освидетельствовании жертв сексуального насилия, включают время последнего эпизода (т. е. попадает ли ребенок во временной интервал для принятия профилактических мер против ВИЧ, беременности и инфекций, передаваемых половым путем [ИППП], или сбора доказательств для полиции); безопасность ребенка (возможен ли дальнейший контакт ребенка с насильником); острые физические или психические симптомы (кровотечение из половых органов, мысли о самоубийстве).
- Клинические данные, которые могут свидетельствовать о торговле или сексуальной эксплуатации детей, включают запрет ребенку самому отвечать на вопросы врача, сопровождение ребенка незнакомым взрослым, историю многочисленных ИППП и тату-клейма.

ГЛАВА 23

Гомосексуальность и гендерная идентичность

- Не существует надежных способов прогнозирования сексуальной ориентации, так же, как нет данных о том, что поведение родителей может поменять траекторию развития в сторону определенной сексуальной ориентации.
- Картина здоровья молодых людей, принадлежащих к сексуальным меньшинствам, значительно отличается от здоровья их гетеросексуальных сверстников. Пропаганда безопасного секса должна быть частью плановой профилактической работы с подростками, в том числе необходимо знать пол всех сексуальных партнеров подростка, поскольку это является частью оценки риска ИППП.
- Молодые трансгендеры имеют многократно повышенный по сравнению с общей популяцией риск депрессии, тревожности, саморазрушительного поведения и самоубийства. Своевременное обращение в специализированные центры с мультидисциплинарным подходом к проблемам трансгендеров является жизненно важным для таких детей и их семей.

ГЛАВА 24

Структура и функции семьи

- Накопительный эффект стресса может нарушить развитие мозга у детей и повысить риск стресс-ассоциированных заболеваний и когнитивных нарушений во взрослом возрасте. Поддержка и близкий контакт с родителями/опекунами являются необходимым условием раннего развития мозга и удовлетворения физических и эмоциональных потребностей ребенка.
- Независимо от состава семьи лучшими предикторами нормального здоровья и психосоциального развития ребенка являются качество его взаимоотношений с родителями/опекунами и наличие социальных и экономических ресурсов.
- Дети и подростки в фостерных семьях имеют повышенный риск проблем, связанных с развитием и питанием, а также других медицинских, поведенческих и психологических проблем.

ГЛАВА 25

Насилие

- Многие дети и подростки испытывают прямое или косвенное воздействие насилия. Травматический опыт влияет на здоровье не только в детском, но и во взрослом возрасте. Лечение психической травмы включает распознавание и лечение признаков и симптомов, таких как повышенная настороженность, тревожность, проблемы со сном и снижение успеваемости в школе.
- Все большую озабоченность вызывает насилие с применением новых технологий, например сексуальные домогательства через интернет, кибериздевательства или демонстрация материалов, связанных с насилием, на некоторых сайтах.

Профилактические меры состоят в установлении правил использования электронных средств, например ограничение общения в соцсетях, пользование компьютером только в определенных местах (общей комнате в доме), сокращение времени, проводимого перед компьютером/телевизором. Детей следует предупредить о том, что нельзя раскрывать в интернете персональные данные или встречаться с друзьями по интернету лично, а также проинформировать их о том, какие шаги нужно предпринять, если они подверглись издевательствам.

ГЛАВА 26

Развод, разлука и горе

- Реакция ребенка на развод родителей, расставание с ними или смерть близкого члена семьи зависит от возраста, уровня когнитивного развития и предшествующего опыта.
- Во время развода родителей важно заверить детей, что родители не перестанут их любить и заботиться о них, что их чувства ценят и что они не виноваты в случившемся. Необходимо поддерживать привычный распорядок дня и уделять время обсуждению с ребенком важных для него вопросов, избегая осуждающих оценок.

ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ И НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ

Эйприл О. Бучанан | Мария Л. Маркес

ГЛАВА 27

Питание здорового младенца

Правильное питание в младенчестве является основой нормального роста, сопротивляемости инфекциям, здоровья во взрослом возрасте и оптимального неврологического и когнитивного развития. Здоровое питание особенно важно в первые 6 месяцев жизни, т. е. в период ускоренного роста и повышенных питательных потребностей относительно веса тела. Грудное вскармливание связано со снижением риска многих заболеваний у младенцев, детей и матерей (подробнее — на сайте http://www.nutrition.gov).

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Материнское молоко является идеальным продуктом для младенцев и стандартом детского питания. Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует материнское молоко в качестве единственного источника питания в первые 6 месяцев жизни ребенка, продолжение грудного вскармливания до 1 года, далее по желанию. Грудное вскармливание положительно влияет на неврологическое развитие ребенка как в младенчестве, так и в долгосрочной перспективе. Педиатры должны пропагандировать грудное вскармливание на всех уровнях (индивидуальном, местном, социальном и политическом). Программы Министерства здравоохранения и социальных служб США «Здоровая нация — 2020» включает следующие задачи: 82% младенцев, получающих грудное вскармливание; 25,5% младенцев исключительно на грудном вскармливании в первые 6 месяцев жизни; дальнейшее поддержание лактации — 38%. В сотрудничестве с национальными и мировыми организациями ААП, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), Центры по контролю и профилактике заболеваний США и Объединенная комиссия, а также лечебные учреждения должны пропагандировать и поощрять грудное вскармливание.

Первые два дня грудного вскармливания и, возможно, первый час жизни могут определить, насколько успешным будет процесс кормления ребенка грудью. В 2011 году число матерей, начавших грудное вскармливание, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, составляло 79%, что соответствовало целям, поставленным программой «Здоровая нация — 2020»; однако продолжительность грудного вскармливания не соответствовала рекомендациям (рис. 27.1). В результате был принят многоуровневый подход, состоящий в следующем: (1) федеральное правительство оказывает поддержку лечебным учреждениям с целью улучшения обслуживания матерей с маленькими детьми; (2) местные и региональные органы помогают лечебным учреждениям адаптировать стандарты, поддерживающие грудное вскармливание; (3) лечебные учреждения борются за звание **Baby-Friendly** (отвечающие интересам маленьких детей) и помогают медицинским работникам на местах проводить политику, направленную на поощрение грудного вскармливания и создание социальных сетей с этой целью; (4) медицинские работники могут помочь написать памятки для матерей по продолжению грудного вскармливания после выхода из роддома; (5) родители могут задавать вопросы по поводу кормления грудью. Особое внимание уделяется совершенствованию больничной практики с помощью внедрения программ Baby-Friendly для поощрения грудного вскармливания с использованием рекомендаций ЮНИСЕФ/ВОЗ «Десять шагов для успешного грудного вскармливания»; в США 29% больниц соответствовали требованиям Baby-Friendly в 2007 году и 54% — в 2013-м. Доля младенцев, родившихся в таких больницах, выросла с 1% в 2005 году до 14% в 2015-м.

Министерство здравоохранения и социальных служб США и Центры по контролю и профилактике заболеваний признают, что грудное вскармливание дает преимущества младенцам, матерям и обществу в целом как в экономически развитых, так и развивающихся странах. Материнское молоко снижает частоту и тяжесть диареи, респираторных заболеваний, среднего отита, бактеремии, бактериального менингита и некротизирующего энтероколита согласно данным Агентства по исследованиям и качеству здравоохранения (AHRQ).

Грудное вскармливание благоприятно сказывается и на материнском здоровье. Оно связано со снижением риска послеродового кровотечения, более быстрой инволюцией матки, более длительным периодом аменореи и уменьшением послеродовой депрессии. Кроме того, существует связь между длительной лактацией, 12–23 месяца (кумулятивной лактацией во всех беременностях), и значительным снижением гипертензии, гиперлипидемии, сердечно-сосудистых



РИС. 27.1 Целевые программы «Здоровая нация» на 2010 и 2020 год и показатели грудного вскармливания на 2012 год: начало; вскармливание в течение любого времени в первые 6 месяцев жизни; исключительно грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни

заболеваний и диабета у матерей. Кумулятивная лактация более 12 месяцев также коррелирует со снижением риска рака яичников и молочной железы.

Вскармливание грудным молоком недоношенных младенцев благоприятно сказывается на их неврологическом развитии (IQ). Недоношенные младенцы на грудном вскармливании также имеют меньше госпитализаций в первый год жизни.

Адекватность потребления молока ребенком можно оценить с помощью количества выделяемой мочи и стула. При нормальном поступлении жидкости в организм ребенок мочится 6–8 раз в сутки. В результате каждого мочеиспускания подгузник должен намокать, а не просто увлажняться; моча должна быть бесцветной. К 5–7-му дню жизни ребенок должен испражняться около 4 раз в сутки, стул должен быть мягким и светло-желтым. Темп набора веса является наиболее объективным показателем потребления ребенком адекватного количества молока. Общая потеря веса после рождения не должна превышать 7%, и через 10 дней ребенок обычно восстанавливает исходный вес. Средняя частота кормлений в первые недели после родов составляет 8–12 раз в сутки. У ребенка может не быть обезвоживания, даже если он не получает достаточного количества молока для удовлетворения своих энергетических потребностей, поэтому в промежуток между выпиской из роддома и первым визитом педиатра важна телефонная связь с врачом, чтобы отслеживать лактацию. Педиатр должен посетить ребенка на 3–5-й день жизни и далее в возрасте 2 недель.

В период новорожденности у детей на грудном вскармливании чаще, чем у детей, питающихся молочными смесями, наблюдается повышенный уровень билирубина в сыворотке (см. главу 62). Частота кормлений грудью в первые 3 дня жизни обратно пропорциональна уровню билирубина; частые кормления стимулируют выход мекония и экскрецию билирубина в стуле. У младенцев, не получающих достаточного количества молока и плохо прибавляющих в весе в первую неделю жизни, может быть повышен уровень связанного билирубина в результате усиленной энтеропеченочной циркуляции билирубина. Это явление известно как **желтуха грудного вскармливания**. Следует обратить внимание на улучшение продукции и потребления молока. Использование воды в качестве добавки к грудному молоку не приводит к снижению билирубина и поэтому не рекомендуется. После первой недели жизни повышенный сывороточный билирубин у младенца на грудном вскармливании может свидетельствовать о присутствии в молоке неизвестного фактора, повышающего кишечную абсорбцию билирубина. Это явление носит название «**желтуха грудного молока**»; диагноз ставится методом исключения в том случае, если младенец во всех остальных отношениях здоров, нормально растет и не имеет признаков гемолиза, инфекций, атрезии желчных путей или метаболических нарушений (см. главу 62). Желтуха грудного молока обычно длится не более 1–2 недель. ААП рекомендует младенцам на грудном вскармливании добавки витамина D (400 МЕ/день, начиная сразу после рождения).

Распространенные проблемы грудного вскармливания

Наиболее распространенными проблемами, с которыми сталкиваются кормящие матери, являются болезненность груди, нагрубание молочных желез и трещины на сосках. Нагрубание молочных желез, самая частая причина нарушения лактации, требует срочных мер, поскольку молоко может быстро исчезнуть, если грудь недостаточно опорожняется. Использование теплых или холодных компрессов, легкий массаж груди, сцеживание или отсасывание с помощью молокоотсоса некоторого количества молока может принести облегчение матери и сделать ареолу более мягкой, чтобы ребенок мог легче захватить сосок. При болезненности сосков необходимо обратить внимание на правильный захват и правильное положение ребенка во время кормления. В качестве поддерживающих мер можно использовать более короткие периоды кормления, начинать кормление с менее болезненной груди, тщательно высушивать соски после кормления и наносить на них ланолиновый крем. Сильная боль в сосках и трещины обычно указывают на неправильный захват. Может потребоваться сцеживание, если оно хорошо переносится. Консультант по лактации может помочь минимизировать проблемы и успешно продолжить грудное вскармливание.

Если женщина во время лактации испытывает озноб и недомогание, у нее поднимается температура, можно заподозрить **мастит**. Лечение включает частое и полное опорожнение груди и прием антибиотиков. Кормление грудью не следует прекращать, поскольку мастит обычно не влияет на здоровье ребенка. При отсутствии лечения мастит в редких случаях может развиться в **абсцесс**. Лечение абсцесса включает его вскрытие и дренаж, прием антибиотиков и регулярное опорожнение груди. Можно продолжать кормление из другой груди, если ребенок здоров. Если мать чувствует себя достаточно комфортно, разрешается кормление из больной груди.

В развитых странах ВИЧ-инфекция матери считается противопоказанием для грудного вскармливания. Если

мать больна туберкулезом, сифилисом или ветряной оспой, возобновление кормления возможно только после начала терапии. Если у женщины есть герпетические поражения на груди, следует избегать контакта ребенка с этой грудью. Женщины с генитальным герпесом могут кормить грудью, однако необходимо тщательно соблюдать меры гигиены.

Существует ограниченное число медицинских противопоказаний для грудного вскармливания; в их число входят детские метаболические расстройства, такие как галактоземия и фенилкетонурия, хотя младенцы с фенилкетонурией могут чередовать материнское молоко со специальной смесью, не содержащей белка. Материнские противопоказания приведены в таблице 27.1.

Использование матерью лекарств и наркотиков

Все лекарства, прописанные новорожденному, могут поступать в его организм с молоком матери без какого-либо вреда. Факторы, определяющие эффект препаратов, принимаемых матерью, включают способ введения, дозу, молекулярный вес, pH и связывание белков. Немногие лекарства противопоказаны при кормлении грудью: радиоактивные соединения, антиметаболиты, литий и некоторые противотиреоидные препараты. Кормящую мать следует предупредить о том, что нельзя использовать лекарства, не прописанные врачом, а также алкоголь, никотин, кофеин и легкие наркотики.

Использование матерью наркотических средств является противопоказанием для кормления грудью. Если женщина не способна отказаться от наркотиков, она не должна кормить ребенка грудью. Сцеживание молока для кормления после использования наркотиков неприемлемо. Младенцы, матери которых принимают метадон (но без алкоголя или других наркотиков) как часть программы лечения от наркозависимости, обычно не испытывают серьезных побочных эффектов.

ТАБЛИЦА 27.1 Материнские противопоказания для кормления грудью и рекомендации по грудному вскармливанию

МАТЕРИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ МАТЕРИ
Туберкулез (активный)	Не кормить грудью; можно использовать сцеженное молоко
Ветряная оспа	Не кормить грудью; можно использовать сцеженное молоко
Грипп H1N1	Не кормить грудью; можно использовать сцеженное молоко. Вместо этого можно провести ребенку профилактику и продолжить кормление
Инфекция вирусом простого герпеса на груди	Не кормить грудью; можно использовать сцеженное молоко
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	В развитых странах не рекомендуется кормить грудью. В развивающихся странах женщинам рекомендуется сочетать кормление грудью с антиретровирусной терапией в течение 6 месяцев
Употребление фенциклидина, кокаина, амфетаминов	Рекомендуется прекратить употребление наркотиков до того, как они нанесут вред психомоторному развитию ребенка. Матери, принимающие метадон по программе лечения, могут продолжать кормить грудью
Алкоголь	Ограничить употребление до < 5 мг алкоголя на 1 кг массы тела из-за риска нарушений моторного развития
Радиофармацевтические препараты	Сцеживать молоко для кормления до терапии. Во время терапии молоко сцеживать и уничтожать. Радиоизотопы могут сохраняться в молоке от 2 до 14 дней в зависимости от препарата. Консультация эксперта по ядерной медицине
Противоопухолевые препараты и иммуносупрессоры	Использовать молочные смеси

Адаптировано из: Eilelman AI, Schanler RJ, American Academy of Pediatrics section on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012; 129 (3): 827–841.

ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Смеси на основе коровьего молока составляют большинство молочных смесей на рынке. Многие смеси обогащены железом в соответствии с рекомендациями ААП, и родителям следует использовать именно такие смеси, если педиатр не рекомендовал иное. Производители начали изучать пользу добавления в молочные смеси различных питательных веществ и биологических факторов, чтобы имитировать состав и качество материнского молока. Эти добавки включают длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеотиды, пребиотики и пробиотики. Смеси на основе сои, в которые иногда добавляют железо, могут использоваться для новорожденных с аллергией на коровье молоко. Однако некоторые младенцы, у которых есть аллергия на коровье молоко, имеют также аллергию на соевый белок. Для таких детей существуют специальные гипоаллергенные смеси, в которых белки расщеплены на основные компоненты и легче перевариваются (таблица 27.2). Созданы также смеси для недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Углеводы в стандартных смесях — это в основном лактоза, хотя выпускаются и безлактозные смеси на основе коровьего молока. Энергетическая ценность смесей составляет 20 ккал на унцию (0,67 ккал/мл), что близко к калорийности материнского молока. Питание с относительно высоким содержанием жиров и высокой калорийностью (материнское молоко или смесь) необходимо для получения ребенком достаточного количества энергии. Дети, получающие молочные смеси, имеют более высокий риск развития ожирения в дальнейшем; это может быть связано с саморегуляцией объемов потребляемой пищи младенцами и детьми.

ПРИКОРМ

Начиная с возраста 6 месяцев рекомендуется включать в рацион ребенка полутвердую пищу. К этому возрасту детям, находящимся только на грудном вскармливании, требуются дополнительные источники некоторых питательных веществ, в том числе белков, железа и цинка. К 6 месяцам в рацион ребенка обычно вводят хлопья, первоначально смешивая их с материнским молоком, молочной смесью или водой, в дальнейшем — с фруктами. По традиции сначала вводятся твердые хлопья, однако медицинских данных по поводу предпочтительного порядка прикорма нет. Хлопья для мла-

ТАБЛИЦА 27.2 Сравнение грудного молока, грудного молока после замораживания и пастеризации и репрезентативных молочных смесей

КОМПОНЕНТ	ГРУДНОЕ МОЛОКО	ГРУДНОЕ МОЛОКО ПОСЛЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ И ПАСТЕРИЗАЦИИ	СТАНДАРТНАЯ МОЛОЧНАЯ СМЕСЬ	СОЕВАЯ СМЕСЬ	ГИПОАЛЛЕРГЕННАЯ СМЕСЬ
Белок	1,1/дл	Снижен	1,5/дл	1,7/дл	1,9/дл
Жир	4,0/дл	4,0/дл	3,6/дл	3,6/дл	3,8–3,3/дл
Углеводы	7,2/дл	7,2/дл	6,9–7,2/дл	6,8/дл	6,9–7,3/дл
Кальций	290 мг/л	290 мг/л	420–550 мг/л	700 мг/л	635–777 мг/л
Фосфор	140 мг/л	140 мг/л	280–390 мг/л	500 мг/л	420–500 мг/л
Натрий	8,0 мг/л	8,0 мг/л	6,5–8,3 мг/л	13 мг/л	14 мг/л
Витамин D	Варьирует	Варьирует	400/дл	400/дл	400/дл
Витамин A	100%	100%	—	—	—
Осмоляльность	253 мОсм/л	253 мОсм/л	230 мОсм/л	200–220 мОсм/л	290 мОсм/л
Почечная нагрузка растворенными веществами	75 мОсм/л	75 мОсм/л	100–126 мОсм/л	126–150 мОсм/л	125–175 мОсм/л
IgA и SIgA	Присутствуют	Снижены 30%	0	0	0
IgM	Присутствует	Присутствует	0	0	0
IgG	Присутствует	Снижен 30%	0	0	0
Лактоферрин	Присутствует	Снижен 30%	0	0	0
Лизозим	Присутствует	Снижен 25%	0	0	0
Липазы	Присутствуют	0	0	0	0
Моноглицериды	Присутствуют	Присутствуют	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси
Свободные жирные кислоты	Присутствуют	Присутствуют	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси
Линолевая кислота	Присутствует	Присутствует	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси
Альфа-линолевая кислота	Присутствует	Присутствует	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси	Добавляют в некоторые смеси
Бифидус-фактор	Присутствует	Присутствует	—	—	—
Олигосахариды	Присутствуют	Присутствуют	—	—	—

Ig — иммуноглобулин, Sig — секреторный иммуноглобулин.

денцев обычно продаются предварительно смешанными или сухими, к ним добавляется грудное молоко, молочная смесь или вода. Рекомендуется начинать прикорм с обогащенных железом хлопьев из одного вида злаков (рисовые, овсяные, ячменные), чтобы установить возможную аллергию или непереносимость, которая может проявиться при добавлении новых продуктов в рацион питания. Младенцы не нуждаются в соках, но если сок дается, его следует вводить не ранее 12-месячного возраста, в чашке (а не в бутылке) и не более 4 унций [113 мл] 100%-ного натурального сока в день (для детей 1–3 лет). Сок не должен быть подслащенным, и давать его следует только с едой. Если не выполнять эти рекомендации, у ребенка может снизиться аппетит и желание есть более питательные продукты, в том числе грудное молоко или молочную смесь. Излишнее количество сока может вызвать раздражение на коже, диарею и набор веса. Ребенка никогда не следует укладывать спать с бутылочкой молока, смеси или сока, так как это ведет к развитию **раннего детского кариеса** (прежнее название — бутылочный кариес) (см. главу 127). В первые два месяца стоит постепенно начать разграничивать время сна и кормления. Здоровые дети не нуждаются в дополнительном приеме воды; грудное молоко или молочная смесь обеспечивают необходимое количество жидкости. Однако с введением в рацион твердой пищи можно дополнительно предлагать ребенку воду. Если семья живет в районе с фторированной водой, ребенку следует давать фторированную воду для профилактики зубного кариеса.

Начиная с 4–6-месячного возраста необходимо четко отделять время кормления от времени сна. После 6 месяцев можно добавлять в рацион другие продукты, если ребенок готов к переходу на твердую пищу. Сначала добавляют твердые хлопья. После того как ребенок научится их есть, родители добавляют по одному новому продукту за один раз и ждут 2–3 дня, чтобы проверить, нет ли аллергии (диареи, сыпи или рвоты); только после этого можно добавлять следующий новый продукт. В целом мясо и овощи обладают большей пищевой ценностью, чем фрукты и злаки. Зеленые овощи содержат витамины, минералы и микроэлементы.

Сейчас педиатры не рекомендуют избегать продуктов с высокой аллергенностью (рыба, орехи, арахис, молочные продукты и яйца); на самом деле раннее добавление в рацион этих продуктов помогает предотвратить пищевую ал-

лергию. Если ребенок умеет сидеть и тянет предметы в рот, родители могут начать давать ему еду, которую можно есть руками, чтобы приучать к самостоятельному питанию. Чтобы ребенок не подавился, необходимо убедиться, что вся еда мягкая, легко проглатывается и порезана на мелкие кусочки. Сначала ребенок должен съедать примерно 4 унции (113 г) твердой пищи в каждый прием. Если родитель готовит еду самостоятельно, он должен помнить, что приготовленная пища не должна содержать консервантов или быть слишком соленой. Все продукты, которые могут попасть в дыхательные пути и закупорить их, должны даваться не ранее 4-летнего возраста. Мед (риск ботулизма) не следует давать раньше 1 года. Купленная в магазине или приготовленная дома пища должна отвечать пищевым потребностям ребенка. Если введение твердой пищи откладывается, могут развиться пищевые дефициты и орально-сенсорные проблемы (отвращение при попадании в рот пищи с новой текстурой). Общие признаки готовности к прикорму включают способность держать голову, достаточно крупный размер (увеличение веса вдвое), широкое открывание рта, демонстрирующее желание есть и интерес к пище, способность сидеть без поддержки, тянуть предметы в рот, способность направлять ложку и брать с нее еду и останавливаться при ощущении сытости. Выбор пищи, содержащей все необходимые микроэлементы, не представляет особой проблемы, если ребенок находится на искусственном вскармливании, так как эти микроэлементы входят в состав молочных смесей. При добавлении твердой пищи у ребенка меняется стул: он становится более плотным и имеет более резкий запах, поскольку пища содержит больше сахаров. Знакомство с разной текстурой пищи и самостоятельный процесс еды являются важным опытом для психомоторного развития ребенка.

Поскольку дети тянут в рот разные предметы во время так называемой оральной стадии развития, можно воспользоваться этим для того, чтобы познакомить их с зубной щеткой. Существуют эргономичные зубные щетки, удобные и безопасные для детей, которые дети могут использовать, чтобы тереть десны, заодно приучаясь к гигиене полости рта. Таким образом, дети привыкают к зубной щетке. Полости в молочных зубах являются результатом инфекции, которая может привести к проблемам с зубами в дальнейшем. Причиной раннего детского кариеса является неправильный баланс сахаров и бактерий в ротовой полости и сниженная выработки слюны уже в 6-месячном возрасте. Правильное питание и регулярная чистка зубов позволят держать под контролем фактор сахара и бактерии. Переноса бактерий от взрослого к ребенку можно избежать, если не есть из одной тарелки и не пользоваться одними и теми же столовыми приборами.

ГЛАВА 28

Питание здорового ребенка и подростка

Подробнее о пищевых потребностях детей и подростков можно узнать на сайтах http://fnic.nal.usda.gov/lifecycle-nutrition/child-nutrition и http://medlineplus.gov/childnutrition.html.

ПИТАНИЕ МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ

Правильный рацион питания помогает детям успешно расти, развиваться и обучаться. Формирование здоровых пищевых привычек в раннем возрасте является важной профилактической мерой, поскольку питание связано с целым рядом хронических заболеваний, таких как ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, которые являются причиной почти 63% смертей в мире. Эти заболевания имеют общие факторы риска, на которые можно повлиять с помощью изменения некоторых привычек, например сократив потребление вредной пищи и увеличив физическую активность. Рацион, содержащий много овощей и фруктов, в сочетании с активным образом жизни снижает метаболические факторы риска. Первые 1000 дней жизни являются важным временем для приучения ребенка к здоровой пище, которая будет способствовать его дальнейшему успешному развитию. Ускоренный рост ребенка в постнатальный период связан с риском ожирения. Новые исследования, посвященные изучению человеческого кишечного микробиома с момента рождения, установили, что микробы и их продукты могут функционировать как важные модуляторы иммунной системы хозяина. Изменения кишечного микробиома связаны с различными заболеваниями, включая воспалительные заболевания кишечника, диабет 2-го типа и колоректальный рак.

МОЛОКО

В идеале коровье молоко лучше начать давать ребенку после 1 года, когда оно лучше переносится. Нежирное молоко (2%) или цельное молоко рекомендуется до 2-летнего возраста, после чего лучше использовать обезжиренное молоко или молоко 1%-ной жирности. Не следует давать ребенку слишком много молока (не более 24 унций в день [680 г]), поскольку это может привести к снижению потребления полезных твердых продуктов, а также вызвать железодефицитную анемию; кроме того, большое количество молока способствует увеличению калорийности питания.

СОКИ

Употребление соков маленькими детьми должно быть ограничено до 4 унций (113 мл) в день, а детьми в возрасте от 7 до 18 лет — до 8 унций (230 мл) в день. Использовать следует только натуральные фруктовые соки без добавления сахара (а также фруктозы или меда). Дети до двух лет не должны употреблять продукты с маркировкой «с добавлением сахара». Американская кардиологическая ассоциация рекомендует детям от 2 до 18 лет потреблять не более 25 г добавленного сахара в день. Это количество равно 6 пакетикам рафинированного сахара или 6 чайным ложкам сахарного песка. Обычный американский ребенок употребляет по крайней мере в три раза больше. С июля 2018 года на пищевых продуктах, продаваемых в США, обязаны указывать количество добавленного сахара. В течение дня ребенок должен пить воду и молоко. Избыточное количество сока в сочетании с плохо переваренными углеводами может вызвать у ребенка диарею.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Веб-сайт Министерства сельского хозяйства США ChooseMyPlate может предоставить родителям необходимую информацию о видах пищи, которые следует предлагать ребенку на регулярной основе. Ребенок должен есть три раза в день и два раза перекусывать здоровой пищей. Общее правило для количества пищи: одна столовая ложка каждого продукта на число лет за один прием; если ребенок просит, можно дать добавки. Эмпирическое правило гласит, что порция для ребенка должна быть размером не более ладони взрослого человека. К возрасту 1 года ребенок должен есть вместе с семьей и иметь четкое расписание приемов пищи; следует также поощрять желание ребенка есть самостоятельно. Виртуальная тарелка ребенка делится на 5 секций: фрукты, злаки, овощи, белки и молочные продукты (рис. 28.1, таблица 28.1). Половину этой «тарелки» должны составлять овощи и фрукты, вторая половина — злаки и белки; молочные продукты — несколько в стороне. Эта «тарелка» достаточно проста и служит руководством по здоровому питанию. Рекомендации по еженедельному потреблению овощей представлены в таблице 28.1. Другие рекомендации включают следующее: давайте обезжиренное молоко или молоко с низким содержанием жира (1%) детям старше 2 лет; по крайней мере половина потребляемых злаков должны быть цельными; избегайте слишком больших порций; учитывайте количество соли (натрия) в готовых продуктах, выбирайте продукты с низким содержанием соли; пить следует воду, а не сладкие напитки. После 2-летнего возраста доля жиров в пище не должна превышать 30%, но составлять не менее 20% общей калорийности. Следует заменять красное мясо рыбой, курицей, орехами или бобовыми. Дети часто капризничают по поводу еды, однако родители должны решать, что, когда и где есть ребенку. Ребенок решает, хочет ли он есть, что и сколько.

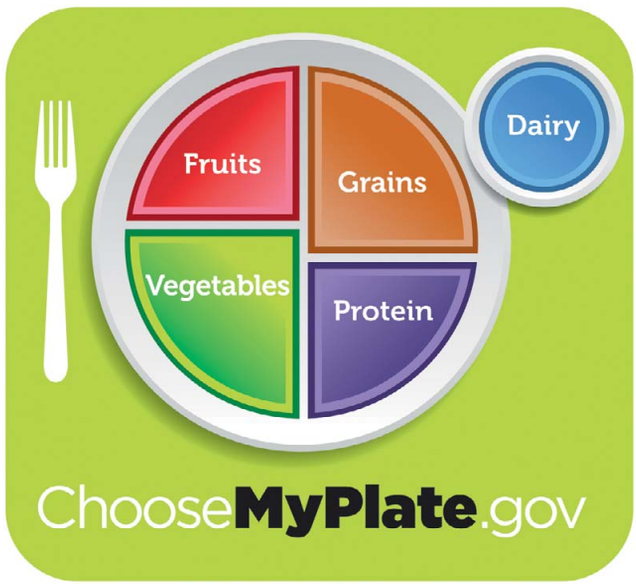


РИС. 28.1 Рекомендации ChooseMyPlate, разработанные Министерством сельского хозяйства США. (Источник: www.ChooseMyPlate.gov.)

Рекомендации по питанию детей основаны на следующих продуктах с высокой питательной ценностью.

- **Белки.** Источником белков являются морепродукты, постное мясо, птица, яйца, фасоль, горох, соевые продукты, несоленые орехи и семена.
- **Фрукты.** Разнообразные фрукты — свежие, консервированные, замороженные, сушеные — полезнее, чем фруктовые соки. Если ребенок пьет соки, убедитесь, что они натуральные и без добавления сахара; ограничьте количество потребляемых соков. Консервированные фрукты должны быть в собственном соку, с небольшим количеством сахара. Следует помнить, что полстакана сухофруктов соответствует по калорийности стакану свежих фруктов; чрезмерное потребление сухофруктов может привести к избытку калорий.
- **Овощи.** Следует использовать разнообразные овощи, темно-зеленые, красные, оранжевые, фасоль и горох, овощи, содержащие крахмал, и т. д. еженедельно. При использовании консервированных или замороженных овощей выбирайте те, которые содержат меньше соли.
- **Злаки.** Выбирайте цельные злаки, например цельнозерновой хлеб, овсянку, кукурузу, киноа, коричневый и дикий рис. Ограничивайте употребление очищенных злаков.
- **Молочные продукты.** Приучайте детей есть молочные продукты с низким содержанием жира: молоко, йогурт, творог или обогащенное соевое молоко.

Старайтесь ограничить употребление следующих продуктов.

- **Добавленный сахар.** Сахара, содержащиеся в натуральных продуктах, таких как фрукты, овощи, злаки, мясо и молоко, не являются добавленными. Добавленный сахар — это сахар, а также другие подсластители (коричневый сахар, кукурузный сироп, мед и т. д.), которые мы добавляем в наши блюда.
- **Насыщенные и трансжиры.** Ограничивайте употребление насыщенных жиров. Насыщенные жиры — это жиры животного происхождения, которые содержатся в мясе, птице, необезжиренных молочных продуктах. Старайтесь заменять животные жиры растительными (растительное и ореховое масло): они являются источником незаменимых жирных кислот и витамина Е. Растительные жиры присутствуют также в оливках, орехах, авокадо и морепродуктах. Ограничивайте трансжиры, избегая продуктов, содержащих частично гидрогенизированные масла.

ТАБЛИЦА 28.1 Рекомендации по еженедельному потреблению овощей (стаканы)

ВОЗРАСТ (ЛЕТ)	ЗЕЛЕНЫЕ ОВОЩИ	ОРАНЖЕВЫЕ ОВОЩИ	КРАХМАЛ	СУХАЯ ФАСОЛЬ / ГОРОХ	ДРУГИЕ*
2–3	1	0,5	1,5	0,5	4
4–8	1,5	1	2,5	5,5	4,5
> 9 (девочки)	2	1,5	2,5	2,5	5,5
> 9 (мальчики)	3	2	3	3	6,5

* Включают капусту, цветную капусту, зеленую фасоль, салат, цукини. Источник: www.ChooseMyPlate.gov.

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ

Чрезмерное потребление детьми соли ведет к риску сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем. Рекомендуемое количество соли для детей составляет 1900–2300 мг в день в зависимости от возраста. Почти 90% американских детей превышают эту норму. Основными источниками соли являются хлеб и соленые сухарики, пицца, мясные нарезки, готовые закуски и супы. Данные за 2011–2012 годы показали, что дети 6–18 лет потребляли в среднем 3256 мг соли в день, не считая добавления соли во время еды.

ЖЕЛЕЗО

Некоторые американские дети в возрасте от 1 до 3 лет не получают достаточного количества железа. Выраженная железодефицитная анемия наблюдается у некоторых меньшинств и детей из семей с низким доходом. У маленьких детей, потребляющих много молока (> 900 мл/день) и мало мяса, богатых железом овощей и злаков, существует риск дефицита железа. В таких случаях рекомендуются железосодержащие пищевые добавки.

ПИТАНИЕ ПОДРОСТКОВ

Питание подростков часто является проблемой. Реклама вредной пищи и образы невероятно стройных красавиц создают противоречивые и неверные представления о том, что они должны есть. Девочки 14–18 лет должны потреблять в день 1800–2400 ккал, в зависимости от уровня активности и стадии развития. Мальчикам того же возраста необходимо 2000–3200 ккал в день. В подростковом возрасте часто развиваются нездоровые пищевые привычки. Пропущенный прием пищи (особенно завтрак), переедание (в одиночку или с друзьями), различные диеты или потребление калорийных, но бедных полезными веществами продуктов, являются частыми проблемами. Любовь к газированным напиткам, сладкому чаю и кофе может привести к лишнему весу, проблемам с зубами, а также к сниженному потреблению других необходимых питательных веществ. В детском и подростковом возрасте происходит рост костей, и максимальная костная масса достигается к возрасту 30 лет. Чем больше костная масса, тем медленнее происходит ее потеря с возрастом. Недостаток кальция в подростковом возрасте может в дальнейшем стать причиной остеопороза и перелома шейки бедра. Только каждая десятая девочка и каждый четвертый мальчик в этом возрасте потребляют достаточное количество кальция в день. Подросткам 9–18 лет ежедневно требуется 1300 мг кальция, хорошими источниками которого могут быть молоко, йогурт, обогащенный апельсиновый сок, творог, соевые бобы и тофу.

Неадекватное потребление железа может привести к симптомам железодефицитной анемии. Потребность в железе возрастает во время ускоренного роста, поэтому железодефицитная анемия часто наблюдается у подростков. Особенно склонны к анемии девочки из-за потерь крови во время менструаций. Риск дефицита железа также присутствует у школьников, которые занимаются спортом, поскольку они нередко ограничивают себя в еде и принимают неподходящие пищевые и витаминные добавки. Подростки часто нуждаются в консультациях по здоровому питанию (см. главу 70).

ГЛАВА 29
Ожирение

ДЕФИНИЦИИ

Детское ожирение достигло в США эпидемического размаха. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в 1990 году ни в одном из штатов распространенность ожирения не превышала 15%, но к 2010 году ни в одном из штатов распространенность ожирения уже не была ниже 20%, а одна треть штатов имела показатели 30% и выше. Более трети (37,9%) взрослых американцев страдают ожирением. **Детское и подростковое ожирение** определяется как индекс массы тела (ИМТ) на уровне или выше гендер-специфического 95-го процентиля в таблицах соответствия ИМТ, возраста и роста CDC. **Крайнее детское ожирение** определяется как ИМТ на уровне или выше 120% от гендер-специфического 95-го процентиля в таблицах соответствия ИМТ, возраста и роста. **Избыточный вес детей и подростков** определяется как ИМТ между гендер-специфическим 85-м и 95-м процентилем в таблицах соответствия ИМТ, возраста и роста. Детское ожирение связано с повышенным риском преждевременной смерти и инвалидности во взрослом возрасте. Дети с избыточным весом и ожирением чаще всего остаются такими же и в дальнейшем, что связано с риском развития неинфекционных болезней (НИБ), таких как диабет и сердечно-сосудистые заболевания, в более молодом возрасте. Для большинства НИБ риск частично зависит от возраста начала и длительности ожирения. Дети с ожирением страдают как от немедленных, так и долговременных последствий своего состояния.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Многие дети, страдающие ожирением, становятся взрослыми с теми же проблемами, и риск ожирения во взрослом возрасте тем выше, чем раньше ожирение начинается у ребенка и чем выше его степень. Ожирение может быть семейной проблемой. Основные причины набора веса у детей те же, что и у взрослых; они включают индивидуальные причины, такие как образ жизни, и редко связаны с генетикой. Образ жизни включает пищевые привычки, уровень физической активности, использование лекарств и другие факторы. Дети, страдающие ожирением, обычно малоподвижны и потребляют слишком много калорий. Ожирение преобладает среди детей из афроамериканских (19,5%) и латиноамериканских (21,9%) семей. Вероятность развития ожирения гораздо выше в семьях с низким доходом и низким уровнем образования. В современном американском обществе создаются все условия для потребления нездоровой пищи и малоподвижного образа жизни. Детям трудно принимать правильные решения, если обстановка дома, в школе, в детских центрах и во дворе не располагает к здоровому образу жизни: обилие вредной рекламы, недостаточно строгое лицензирование

центров по уходу за детьми, отсутствие площадок для занятий спортом и подвижных игр; ограничение доступа к здоровой пище и, напротив, повсеместная продажа фастфуда и сладких напитков, увеличенные размеры порций, недостаточная поддержка грудного вскармливания. Одним из основных ранних факторов риска является ожирение матери в период беременности. У детей таких матерей риск развития ожирения в детстве возрастает в 3–5 раз. Установлено, что у женщин, сделавших бариатрическую операцию, дети, родившиеся до операции, имели больший риск ожирения, чем дети, родившиеся после операции. Если женщина значительно набирает вес во время беременности, высока вероятность того, что в подростковом возрасте ИМТ у ее ребенка будет выше нормы. Недоношенные младенцы имеют повышенный риск аномального постнатального набора веса и диабета; это может в дальнейшем неблагоприятно сказаться на их здоровье и, вероятно, связано с влиянием материнского питания на внутриутробное развитие ребенка.

Профилактические стратегии, которые могут принести успех на популяционном уровне, включают ряд весьма труднодостижимых целей по снижению или по крайней мере сохранению на прежнем уровне числа людей с избыточным весом и ожирением. Эти стратегии связаны с модификацией всех факторов риска и выработкой соответствующей политики (см. таблицу 29.4), в том числе потребление меньшего количества полуфабрикатов, увеличение доли фруктов и овощей в рационе, повышение физической активности. Высокий ИМТ увеличивает риск метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также некоторых видов рака; кроме того, это основной модифицируемый фактор риска диабета.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ожирение

Вредный эффект ожирения в детском возрасте может проявляться различным образом. Осложнения ожирения у детей и подростков могут затронуть любую систему органов. Высокий ИМТ увеличивает риск метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и некоторых видов рака; кроме того, это основной модифицируемый фактор риска гипергликемии и диабета. У детей, страдающих ожирением, высок риск: (1) гипертензии и гиперхолестеринемии (риск ССЗ); (2) нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и диабета 2-го типа; (3) респираторных проблем, таких как апноэ во сне и астма; (4) проблем с суставами и мышечно-скелетной системой; (5) жирового перерождения печени, желчнокаменной болезни, гастроэзофагеального рефлюкса; (6) психологического стресса, депрессии, поведенческих проблем, издевательств в школе; (7) низкой самооценки и сниженного качества жизни; (8) нарушения социального, физического и эмоционального функционирования. Дети с ожирением часто становятся взрослыми, страдающими теми же проблемами. Ожирение во взрослом возрасте связано с целым рядом серьезных заболеваний, таких как заболевания сердца, метаболический синдром и рак. Если человек страдал ожирением в детстве, ожирение во взрослом возрасте часто принимает более серьезную форму. Анамнез и физикальный осмотр, помимо типичных заболеваний, связанных с ожирением (таблица 29.2), должны быть направлены на выявление потенциальных осложнений (см. таблицу 29.1). Обычно осложнения коррелируют со степенью ожирения и снижаются или исчезают при уменьшении веса.

Диагноз ожирения зависит от количества избыточной жировой ткани в организме. Реальное измерение количества жира (состава тканей тела) не является практичным в большинстве ситуаций. ИМТ может быть несовершенным показателем количества жира и реального риска для здоровья, поскольку существуют расовые и этнические различия в количестве жировой ткани при одном и том же значении ИМТ. У детей и подростков определение ожирения является статистическим. Дети и подростки сравниваются с группой американских детей в период с 1960-х до начала 1990-х годов, поэтому распространенность ожирения зависит от характеристик возраст-специфической популяции в этот период. ИМТ является удобным скрининговым инструментом, который четко коррелирует с массой жировой ткани у детей и взрослых. Кривые возраст-специфических и гендер-специфических процентилей ИМТ (для возраста 2–20 лет) позволяют оценить процентиль ИМТ (информация доступна на сайте http://www.cdc.gov/growthcharts). Таблица 29.3 дает интерпретацию значений ИМТ. Для детей до 2 лет показатель «вес/длина тела» выше 95-го процентиля может указывать на избыточный вес и является основанием для дальнейшей оценки. Детское и подростковое ожирение определяется как ИМТ на уровне или выше 95-го процентиля для данного возраста в таблицах Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC charts). ИМТ выше 95-го процентиля для данного пола и возраста выраженно коррелирует с избытком жировой ткани и сопутствующими заболеваниями. Крайнее ожирение определяется как ИМТ на уровне или выше 120% от гендер-специфического 95-го процентиля в таблицах соответствия ИМТ, возраста и роста CDC.

ТАБЛИЦА 29.1 Осложнения ожирения

ПОСЛЕДСТВИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ	
Психосоциальные	Дискриминация со стороны сверстников; издевательства; ниже шанс поступления в колледж; изоляция, депрессия; расстройства питания (обжорство); ниже шанс продвижения по службе*
Рост	Раннее формирование костей; увеличение роста; раннее менархе
Центральная нервная система	Псевдоопухоль мозга
Респираторная система	Обструктивное апноэ во сне
Сердечно-сосудистая система	Гипертензия, гипертрофия сердца, аритмии, ишемическая болезнь сердца*, внезапная смерть*
Ортопедические	Эпифизеолиз головки бедренной кости; болезнь Блаунта
Метаболические	Инсулинорезистентность; диабет 2-го типа; гипертриглицеридемия; гиперхолестеринемия; подагра*, стеатоз печени; поликистоз яичников; холелитиаз

* Обычно во взрослом возрасте.

ТАБЛИЦА 29.2 Эндокринные и генетические причины ожирения

ЗАБОЛЕВАНИЯ	СИМПТОМЫ	ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ
ЭНДОКРИННЫЕ		
Синдром Кушинга	Центральное ожирение, гирсутизм, лунообразное лицо, гипертензия	Тест супрессии дексаметазона
Дефицит ГР	Низкий рост, медленный линейный рост	Вызванный ответ ГР, ИФР-1
Гиперинсулинизм	Незидиобластоз, аденома поджелудочной железы, гипогликемия, синдром Мориака	Уровень инсулина
Гипотиреоз	Низкий рост, набор веса, усталость, запоры, непереносимость холода, миксидема	Тиреотропин, Т4 свободный
Псевдогипопаратиреоз	Брахидактилия, подкожные кальцификаты, дисморфизмы лица, умственная отсталость, низкий рост, гипокальциемия, гипофосфатемия	цАМФ в моче после инфузии синтетического ПТГ
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ		
Синдром Альстрема	Когнитивные нарушения, пигментный ретинит, сахарный диабет, потеря слуха, гипогонадизм, дегенерация сетчатки	Ген ALMS1
Синдром Барде — Бидля	Пигментный ретинит, аномалии почек, полидактилия, гипогонадизм	Ген BBS1
Синдром Бимонда	Когнитивные нарушения, колобома радужной оболочки, гипогонадизм, полидактилия	
Синдром Карпентера	Полидактилия, синдактилия, краниальный синостоз, умственная отсталость	Мутации гена RAB23, локализованного у людей на хромосоме 6
Синдром Коэна	Начало ожирения в среднем детском возрасте, низкий рост, выступающие нижнечелюстные резцы, гипотония, умственная отсталость, микроцефалия, снижение зрения	Мутации гена VPS13B (часто называемого геном COH1) в локусе 8q22
Делеция 9q34	Раннее ожирение, умственная отсталость, брахицефалия, синофриз, прогнатизм, нарушения поведения и сна	Делеция 9q34
Синдром Дауна	Низкий рост дисморфизмы лица, умственная отсталость	Трисомия 21
Генная мутация ENPP1	Инсулинорезистентность, детское ожирение	Генные мутации на хромосоме 6q
Синдром Фрёлиха	Опухоль гипоталамуса	—
Полиморфизм гена FTO	Нарушение регуляции орексигенного гормона ацилгрелина, отсутствие подавления аппетита после еды	Гомозиготный генотип AA гена FTO
Дефицит лептина или рецепторов к лептину	Раннее серьезное ожирение, бесплодие (гипогонадотропный гипогонадизм)	Лептин
Мутации гена рецептора меланокортина 4	Раннее серьезное ожирение, усиленный линейный рост, гиперфагия, гиперинсулинемия. Самая распространенная известная генетическая причина ожирения. У гомозигот сильнее, чем у гетерозигот	Мутации гена MC4R
Синдром Прадера — Вилли	Неонатальная гипотония, медленный рост в младенчестве, маленькие кисти и стопы, умственная отсталость, гипогонадизм; гиперфагия, ведущая к сильному ожирению; парадоксально повышенный грелин	Частичная делеция хромосомы 15 или утрата экспрессии отцовских генов
Дефицит проопиомеланокортина	Ожирение, рыжие волосы, недостаточность надпочечников, гиперпроинсулинемия	Мутации потери функции гена POMC
Быстро развивающееся ожирение с дисфункцией гипоталамуса, гиповентиляцией и нарушением вегетативной регуляции	Часто путают с врожденным синдромом центральной гиповентиляции; обычно проявляется после 1,5 года набором веса; гиперфагия, гиповентиляция, остановка сердца, центральный несахарный диабет, гипотиреоз, дефицит ГР, нечувствительность к боли, гипотермия, преждевременное половое созревание, опухоли нервного гребня	Неизвестные гены. Вероятность паранеопластических нарушений
Синдром Тёрнера	Дисгенезия яичников, лимфедема, крыловидная шея, низкий рост, когнитивные нарушения	Хромосома XO

Сокращения: ГР — гормон роста, ИФР — инсулиноподобный фактор роста, Т4 — тироксин, цАМФ — циклический аденозин монофосфат, ПТГ — паратиреоидный гормон.

Источник: Gahagan S. Overweight and Obesity. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Table 47.1.

ОЦЕНКА

Раннее распознавание слишком быстрого набора веса, избыточного веса или ожирения у детей важно, поскольку чем раньше начаты медицинские и поведенческие вмешательства, тем выше вероятность того, что они будут успешными.

Обычная оценка ребенка при плановых визитах к педиатру должна включать следующие пункты:

- **Антропометрические данные**, включая вес, рост и расчет ИМТ. Полученные данные должны сравниваться с таблицами роста и веса для оценки тенденций ИМТ (см. таблицу 29.3).

ТАБЛИЦА 29.3 Интерпретация значений индекса массы тела

ИМТ/ ВОЗРАСТНОЙ ПРОЦЕНТИЛЬ	ИНТЕРПРЕТАЦИЯ
< 5-го	Недостаточный вес
5-й — 85-й	Нормальный вес
85-й — 95-й	Избыточный вес
> 95-го	Ожирение

ИМТ — индекс массы тела.
Источник: www.cdc.gov/healthweight.

- **Анамнез питания и физической активности** (см. таблицу 29.4). Следует оценить модель питания и определить потенциальные цели для изменения пищевых привычек.
- **Физикальный осмотр.** Необходимо измерить давление, оценить распределение жировой ткани (центральное или равномерное), признаки сопутствующих заболеваний (черный акантоз, гирсутизм, гепатомегалия, ортопедические аномалии) и физические признаки генетических синдромов (объясняют ожирение менее чем в 5% случаев).
- **Лабораторные тесты.** Обычно их проводят в случае ожирения (ИМТ > 95 процентиля), наличия сопутствующих заболеваний или того и другого. Все дети 9–11 лет должны пройти скрининг на повышенный уровень холестерина. Другие важные лабораторные тесты включают определение гемоглобина A1c, липидного профиля натощак, уровня глюкозы натощак, а также функциональные тесты печени и щитовидной железы (если набор веса опережает рост).

ПРОФИЛАКТИКА

Ожирение и сопутствующие заболевания представляют собой серьезную проблему здравоохранения. Фактически дети, страдающие ожирением, испытывают проблемы со здоровьем, которые раньше наблюдались только у взрослых. Основной причиной, по которой следует серьезно отнестись к детскому ожирению, является то, что такие дети вырастают во взрослых, страдающих ожирением, со всеми вытекающими из этого последствиями для здоровья, а снижение веса во взрослом возрасте — это гораздо более трудная задача. Профилактика является ключом к борьбе с эпидемией ожирения. Изменение образа жизни играют в этом решающую роль. Однако если среда располагает к нездоровому питанию и сидячему образу жизни, стратегии, направленные исключительно на самоконтроль, не будут эффективными. Дети не готовы к тому, чтобы самостоятельно решать, что полезно, а что нет, поэтому основные усилия должны быть направлены на модификацию среды. Профилактика детского ожирения является благодарным делом, поскольку позволяет значительно снизить риск долговременных осложнений. Существует три уровня профилактики детского ожирения: (1) исходная профилактика, заключающаяся в поддержании здорового веса на протяжении всего детского возраста; (2) первичная профилактика, направленная на то, чтобы не позволить избыточному весу у детей развиться в ожирение; (3) вторичная профилактика, направленная на лечение ожирения, с целью снизить число сопутствующих заболеваний и по возможности вернуть вес

ТАБЛИЦА 29.4 Рекомендации по питанию и физической активности для профилактики избыточного веса/ожирения

	ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА/ОЖИРЕНИЯ
Индивидуальные	1. Поддерживать физическую активность > 1 часа в день 2. Ограничить время перед экраном (ТВ, компьютер, интернет, видеоигры) до < 1–2 часов в день (никакого ТВ для детей до 2 лет!) 3. Потреблять пять или более порций фруктов и овощей в день 4. Минимизировать употребление сладких напитков 5. Обязательно завтракать здоровой пищей
Семейные	1. Есть за столом всей семьей по крайней мере 5–6 раз в неделю 2. Готовить самостоятельно, не покупать готовую пищу 3. Позволить ребенку самому контролировать свое питание, избегать излишних ограничений 4. Не использовать еду или напитки в качестве поощрения 5. Позволять только здоровый перекус 6. Поощрять физическую активность на воздухе
Общественные	Школа: 1. Обеспечить здоровое питание 2. Ограничить содержимое автоматов по продаже снеков 3. Устраивать дни физической активности 4. Ежедневно устраивать перерывы на свежем воздухе 5. Обучать детей здоровому питанию Врачи-педиатры: 1. Обращать внимание на модель питания ребенка 2. Разговаривать с пациентами о здоровом весе и правильном питании 3. Советовать заниматься физкультурой
Правительственные	1. Повысить доступность здоровой пищи, устранить «продуктовые пустыни» 2. Регулировать рекламу и размер порций 3. Устроить больше пешеходных дорожек и парков 4. Подчеркивать безопасность

к норме. Подход к терапии и активность лечения должны базироваться на факторах риска, включая возраст, степень тяжести ожирения, сопутствующие заболевания, а также семейном анамнезе и поддержке семьи. Первичная цель для всех детей с неосложненным ожирением и быстрым набором веса состоит в достижении здорового баланса между **потреблением энергии в виде калорий, поступающих с пищей, и расходом энергии в виде физической активности**. Для детей со вторичными осложнениями важной целью является лечение этих осложнений. Программы лечения ожирения у детей и подростков могут привести к стабильному снижению веса и ИМТ, если лечение сфокусировано на изменениях поведения и в процесс вовлечена вся семья. Основой успеха является одновременное изменение пищевого поведения и увеличение физической активности (таблица 29.5). Все вышеупомянутые стратегии должны реализовываться последовательно и непрерывно, начиная с перинатального периода до подросткового возраста. В **перинатальный** период это включает оптимальный набор веса матерью во время беременности, контроль уровня сахара в крови при диабете, снижение веса после родов за счет правильного

ТАБЛИЦА 29.5 Установление целей для профилактики и лечения ожирения

ЭФФЕКТИВНАЯ БОРЬБА С ОЖИРЕНИЕМ	НЕОПРЕДЕЛЕННЫЕ ЦЕЛИ	КОНКРЕТНЫЕ ЦЕЛИ
Ставьте простые цели	Больше ходите и ездите на велосипеде	Ходите или ездите на велосипеде в школу 2 раза в неделю
Цели должны быть конкретными	Меньше смотрите ТВ	Никакого ТВ в школьные дни
Не больше двух целей одновременно	—	—
Умейте считать	Уменьшите размер порций	Маленькие тарелки (размером с ладонь родителя)
Ставьте целью изменение поведения	—	Не ешьте из упаковок
Не фокусируйтесь на потреблении углеводов, жиров, белков	Уменьшите потребление жиров до 20 г	Ешьте рыбу 1 раз в неделю
Фокусируйтесь на отдельных категориях	Уменьшите потребление сахара	Не добавляйте сахар в пищу
Фокусируйтесь на правильных способах готовки	—	Не жарьте
Фокусируйтесь на пищевых привычках	—	Никакого двойного обеда
Фокусируйтесь на размере порций	—	Порции размером с ладонь родителя
Фастфуд	Ешьте меньше вредной пищи	Ходите в «Макдоналдс» не чаще 1 раза в неделю
Сладкие напитки	Избегайте газировки/соков	Никакой газировки и соков
Полезные напитки	—	Пейте только молоко и воду
Фрукты	Покупайте меньше соков, больше фруктов	Никаких соков в холодильнике Ваза с фруктами на кухне
Овощи	Увеличьте потребление овощей	Овощи всегда должны быть в холодильнике Совместное приготовление блюд из овощей (например, «овощной домик»)
Физическая активность	Больше ходите Чаще ходите пешком из школы	Семья ходит на прогулку каждое воскресенье Определенное время для подвижных игр и отдыха Родители забирают ребенка из школы 2 раза в неделю

питания и физических упражнений. В **младенческий** период раннее начало грудного вскармливания и кормление ребенка исключительно грудным молоком до 6-месячного возраста, постепенное включение твердой пищи с обеспечением сбалансированного питания и отказом от нездоровых высококалорийных перекусов и тщательный мониторинг веса являются залогом успеха. При переходе на твердое питание и еду за столом следует сделать акцент на регулярный прием пищи в определенное время. В **дошкольный** период реализация профилактических стратегий включает просвещение ребенка, формирование у него здоровых пищевых привычек за счет включения в рацион разнообразных полезных продуктов, тщательный контроль набора веса для предотвращения развития раннего ожирения. В **школьном** возрасте следует продолжать следить за весом ребенка, чтобы предотвратить препубертатное ожирение, обеспечивая консультации по питанию и подчеркивая важность ежедневной физической активности. В **подростковый** период, когда происходит набор веса после ускоренного роста, наиболее важно поддержание здоровых привычек в питании, а также физическая активность. Перед подростком следует ставить конкретные и достижимые цели и поощрять правильное поведение. Можно использовать «светофорную диету» для реализации этих целей: (1) «зеленый свет» включает низкокалорийные продукты, которые можно есть без ограничений; (2) «желтый свет» включает продукты с умеренной калорийностью, которые можно употреблять в ограниченном количестве; (3) «красный свет» означает высококалорийную пищу, которой стоит избегать или есть ее очень редко. Физическая активность является ключевым компонентом профилактики и лечения ожирения. В дошкольном возрасте следует поощрять любые подвижные игры, в том числе на улице. Школьникам и подросткам требуется не менее 60 минут физических упражнений в день, поэтому вместо общих рекомендаций больше ходить пешком или кататься на велосипеде предложите ребенку два или более дней в неделю ходить пешком или ездить на велосипеде в школу. Вместо того чтобы рекомендовать ребенку меньше смотреть телевизор, установите правило: никакого телевизора в дни школьных занятий. Важно, чтобы цели были простыми и выполнимыми, не стоит ставить более одной-двух задач одновременно. Кроме того, следует установить факторы риска, например использование фастфуда в те дни, когда некогда готовить еду. В таких случаях важно подумать о быстрой, но здоровой альтернативе фастфуду.

Следует поощрять соответствующий возрасту размер порций и перекусов. Дети должны уметь распознавать голод и насыщение, а родители — помогать детям в выборе здоровой пищи и определять размер порций. Следует использовать посуду небольшого размера; детям нельзя позволять есть продукты прямо из упаковки. Необходимо исключить соки и газированные напитки. Детей никогда нельзя заставлять есть, если они не хотят; также нельзя использовать еду в качестве поощрения. Сайт Министерства сельского хозяйства США ChooseMyPlate может помочь родителям получить информацию о том, какую пищу стоит предлагать детям на регулярной основе, включая фрукты, овощи, злаки, белки и молочные продукты.

Необходимо постоянно подчеркивать важность физической активности. Некоторым детям подходит организованный

спорт и школьные спортивные секции, которые предоставляют возможности для физического развития и развлечения; другим лучше сосредоточиться на увеличении физической нагрузки в повседневной жизни, например больше ходить пешком, подниматься по лестницам и участвовать в подвижных играх во дворе. Дети должны заниматься физическими упражнениями 1 час в день. **Малоподвижное времяпрепровождение** перед экраном компьютера или телевизора должно быть ограничено. Наличие телевизоров в детских комнатах связано с увеличением времени за просмотром телепередач и, соответственно, с увеличением веса, и такая практика должна обсуждаться с родителями. Педиатры должны помочь семьям найти подходящую альтернативу сидячему образу жизни, особенно если семьи боятся оставлять детей на улице по соображениям безопасности (опасаются соседей, некому присматривать за ребенком после школы). Следует помнить, что ожирение трудно поддается лечению и приводит к значительным медицинским и психосоциальным проблемам у детей и подростков (см. таблицу 29.1).

Общество обязано обеспечить доступ к здоровой пище и безопасные места для физической активности детей. В детских садах, школах, клубах и т. п. не должно быть вредной пищи и газированных напитков; дети и подростки должны получать только полезные продукты с высокой питательной ценностью. В меню ресторанов быстрого питания следует включать полезные блюда, а также сокращать количество калорий и жира в предоставляемых блюдах. В населенных пунктах и микрорайонах необходимо создавать детские и спортивные площадки, велодорожки и другие возможности для физической активности детей, особенно детей из определенных этнических групп, у которых высок риск развития ожирения.

ЛЕЧЕНИЕ

Активная терапия рассматривается только для тех детей, которые не достигли результата при использовании других мер. Первоначальное вмешательство включает системный подход, заключающийся в коротких мультидисциплинарных вмешательствах в стационаре, направленных на снижение веса. Прежде чем включать ребенка в программу по контролю веса, врач должен иметь четкое представление о его ожиданиях. Пациенты с нереалистичными ожиданиями не должны участвовать в программах до тех пор, пока их цели не изменятся на реальные и достижимые. Используя вышеописанную схему, врач должен помочь пациенту, который хочет сбросить вес, сформулировать цели SMART (Specific, Measurable, Attainable, Realistic и Timely), т. е. конкретные, измеримые, достижимые, реалистичные и своевременные.

Возможности педиатра использовать лекарственные препараты ограничены. Анорексические средства не рекомендуются для обычного использования, поскольку их эффективность и безопасность не изучены в контролируемых клинических испытаниях.

При отсутствии эффективных средств первичной профилактики и неудаче поведенческой терапии **хирургическое лечение** может быть предпочтительным и экономически выгодным решением для некоторых детей и подростков. Однако роль бариатрической хирургии в педиатрической практике остается спорной. Вопросы, касающиеся хирургического лечения ожирения в детском возрасте, включают следующие: является ли это лечение действительно экономически обоснованным; как обеспечить нормальный рост после операции; какие службы поддержки необходимы в послеоперационный период; как дети смогут соблюдать режим питания после операции и как обеспечить их явку на прием к врачу в период длительного последующего наблюдения. Пока у нас недостаточно данных, позволяющих оценить безопасность, эффективность, экономическую обоснованность и длительность результатов бариатрических операций у детей. Хотя результаты некоторых методологически ограниченных и недостаточно мощных исследований говорят о том, что бариатрическая операция у детей с крайней степенью ожирения приводит к значительной потере веса и улучшению общего состояния здоровья и качества жизни, послеоперационные осложнения (физические и психологические), соблюдение режима и последующее наблюдение могут быть более проблематичными у подростков, чем у взрослых, и данные по долговременной безопасности, эффективности и экономической целесообразности таких операций практически отсутствуют.

ГЛАВА 30
Недостаточное питание

Недостаточное питание обычно является результатом неадекватного поступления пищи, доступа к ней или ее использования; плохих санитарных условий и отсутствия медицинского обслуживания; хронических заболеваний; и/или неправильного кормления и ухода за ребенком. Риск недостаточного питания является максимальным в период от внутриутробного развития до 2 лет. Для классификации недостаточного питания у детей используются различные подходы (таблица 30.1). Установлены международные стандарты, которые позволяют нормировать антропометрические данные ребенка, используя z-показатель. Для классификации используются такие измерения, как рост и вес для данного возраста, вес по отношению к росту; ИМТ и окружность руки на середине плеча. Самое серьезное последствие недостаточного питания/голодания — смерть, однако даже если ребенок выживает, у него велик риск интеллектуальных и физических нарушений.

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) представляет собой целый спектр заболеваний, вызванных различной степенью дефицита белков и калорий. Первичная БЭН обычно вызвана социальными и экономическими факторами, которые приводят к недостатку пищи. Вторичная БЭН наблюдается у детей с различными заболеваниями, связанными с повышенными энергетическими потребностями (инфекции, травмы, рак; рис. 30.1), повышенной потерей калорий (мальабсорбция), сниженным поступлением калорий в организм (анорексия, рак, ограничение поступления пищи через рот, социальные факторы) или сочетанием этих трех переменных. Белковая и калорийная недостаточность могут быть связаны с другими пищевыми дефицитами, которые становятся очевидными при физикальном осмотре (таблица 30.2).

ТАБЛИЦА 30.1	Определение недостаточного питания		
КЛАССИФИКАЦИЯ	**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**	**СТЕПЕНЬ**	
Гомес (Gomez)	Вес ниже процента медианы веса по возрасту	Легкая (степень 1) Умеренная (степень 2) Тяжелая (степень 3)	75–90% ВпВ 60–74% ВпВ < 60% ВпВ
Ватерлоу (Waterlow)	z — показатель (СО) ниже медианы веса по росту	Легкая Умеренная Тяжелая	80–90% ВпР 79–80% ВпР < 70% ВпР
ВОЗ (истощение)	z — показатель (СО) ниже медианы веса по росту	Умеренная Тяжелая	–3 < z-показатель < –2 z-показатель < –3
ВОЗ (низкорослость)	z — показатель (СО) ниже медианы роста по возрасту	Умеренная Тяжелая	–3 < z-показатель < –2 z-показатель < –3
Канавати (Kanawati)	Окружность середины плеча, деленная на затылочно-лобную окружность головы	Легкая Умеренная Тяжелая	< 0,31 < 0,28 < 0,25
Коул (Cole)	z — показатель ИМТ по возрасту	Степень 1 Степень 2 Степень 3	ИМТ/возраст z < –1 ИМТ/возраст z < –2 ИМТ/возраст z < –3

Сокращения: ВпВ — вес по возрасту, ВпР — вес по росту, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, СО — стандартное отклонение, ИМТ — индекс массы тела.
Источник: *Grover Z, Ee LC.* Protein Energy Malnutrition. Pediatr.Clin.North Am. 2009; 56: 1055–1068.

«НЕСПОСОБНОСТЬ К ПРОЦВЕТАНИЮ»

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
«Неспособность к процветанию»

Недостаточное питание в США часто называют «неспособностью к процветанию» (Failure to Thrive); оно описывает обстоятельства, при которых ребенок не может набрать нужный вес или, в более тяжелых случаях, у него не увеличивается рост и окружность головы. Термины **«органическая** и **неорганическая** неспособность к процветанию» утратили свое значение из-за взаимных наложений различных заболеваний, которые могут вызвать мальадаптивное поведение. Аналогичным образом социальные и поведенческие факторы, которые изначально, вероятно, были связаны с проблемами питания (см. главу 27) и плохим ростом, могут быть также связаны с медицинскими проблемами, включая частые небольшие острые заболевания.

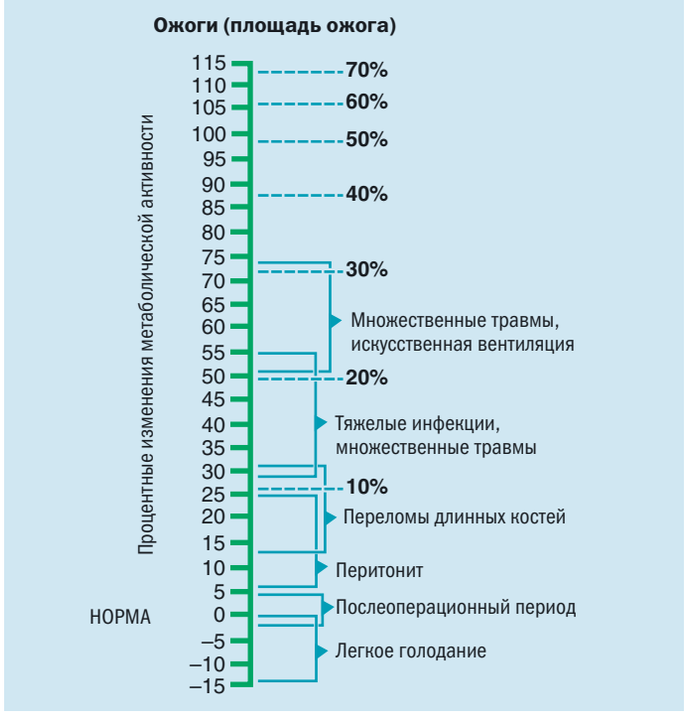


РИС. 30.1 Повышенные энергетические потребности при стрессе. (Модифицировано из Wilmore D. *The Metabolic Management of Critically Ill*. New York: Plenum Publishibg; 1977. Rev. in Walker W, Watkins J, eds. *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Application.* Boston Little, Brown; 1985.)

МАРАЗМ

Маразм является результатом физиологического ответа организма на неадекватное поступление калорий и питательных веществ. Потеря мышечной массы и истощение запасов подкожного жира могут быть установлены визуально или при пальпации и количественно определены с помощью антропометрических измерений. Голова может казаться большой, однако она, как правило, пропорциональна длине тела. Отек обычно отсутствует. Кожа тонкая и сухая, волосы сухие и редкие, легко выдергиваются. Дети с маразмом обычно апатичные и слабые и могут раздражаться при прикосновении. Брадикардия и гипотермия являются признаками крайнего и угрожающего жизни недоедания. Неадекватное отнятие ребенка от груди и хроническая диарея часто встречаются у детей из развивающихся стран. Низкорослость (нарушенный линейный рост) является результатом сочетания недостаточного питания, особенно дефицита микроэлементов, и рецидивирующих инфекций.

КВАШИОРКОР

Причиной квашиоркора является неадекватное потребление белков при нормальном поступлении калорий в организм. Состояние гипоальбуминемии приводит к пастозности тканей, которая начинается с нижних конечностей и поднимается выше с увеличением тяжести. Другие факторы, такие как острые инфекции, токсины и, возможно,

ТАБЛИЦА 30.2 Физические признаки пищевых дефицитов

СИСТЕМА	ПРИЗНАК	ДЕФИЦИТ
Общий вид	Сниженный вес для данного роста	Калории
Кожа и волосы	Бледность	Анемия (железо, витамин B_{12}, витамин Е, фолаты, медь)
	Отечность	Белок, тиамин
	Носогубная себорея	Калории, белок, витамин B_6, ниацин, рибофлавин
	Дерматит	Рибофлавин, незаменимые жирные кислоты, биотин
	Фоточувствительный дерматит	Ниацин
	Акродерматит	Цинк
	Фолликулярный гиперкератоз (кожа, как наждачная бумага)	Витамин А
	Депигментированная кожа	Калории, белок
	Пурпура	Витамины С, К
	Дерматит мошонки и вульвы	Рибофлавин
	Алопеция	
	Депигментированные тусклые волосы, легко выдергиваются	Цинк, биотин, белок
		Белок, калории, медь
Подкожная жировая клетчатка	Уменьшена	Калории
Глаза (зрение)	Адаптация к темноте	Витамины А, Е, цинк
	Неразличение цветов	Витамин А
	Пятна Бито, ксерофтальмия, кератомаляция	Витамин А
	Бледность конъюнктивы	Пищевая анемия
	Микроаневризмы капилляров глазного дна	Витамин С
Лицо, рот, шея	Лунообразное лицо	Квашиоркор
	Обезьянье лицо	Маразм
	Угловой стоматит	Рибофлавин, железо
	Хейлоз	Витамин B_6, ниацин, рибофлавин
	Кровоточивость десен	Витамины С, К
	Атрофия сосочков	Рибофлавин, железо, ниацин, фолаты, витамин B_{12}
	Гладкий язык	Железо
	Красный язык (глоссит)	Витамин B_6, B_{12}, ниацин, рибофлавин, фолаты
	Опухание околоушных желез	Белок
	Кариес	Фториды
	Аносмия	Витамины А, B_{12}, цинк
	Гипогевзия	Витамин А, цинк
	Зоб	Йод
Сердечно-сосудистая	Сердечная недостаточность	Тиамин, селен, пищевая анемия
Гениталии	Гипогонадизм	Цинк
Скелет	Утолщение реберных хрящей («рахитические четки»)	Витамины С, D
	Субпериостальное кровоизлияние	Витамин С, медь
	Выпуклый череп	Витамин D
	Широкий родничок	Витамин D
	Увеличение эпифиза	Витамин D
	Краниотабес	Витамин D, кальций
	Размягчение костей	Витамин С
	Болезненные икры ног	Тиамин, селен, витамин С
	Ложкообразные ногти (койлонихия)	Железо
	Поперечная линия на ногте	Белок
НЕРВНАЯ	Сенсорная, моторная нейропатия	Тиамин, витамины B_6, B_{12}, Е
	Атаксия, арефлексия	Витамин Е
	Офтальмоплегия	Витамин Е, тиамин
	Тетания	Витамин D, кальций, магний
	Отставание	Йод, ниацин
	Деменция, делирий	Витамин Е, ниацин, тиамин
	Ослабленная проприоцепция, атаксия	Тиамин, витамин B_{12}

дисбаланс отдельных микроэлементов и аминокислот, вероятно, способствуют развитию квашиоркора. Основным **клиническим проявлением** является то, что вес тела близок к нормальному для данного возраста; вес сам по себе не отражает статус питания из-за отеков. Физикальный осмотр выявляет относительное сохранение подкожного жира и выраженную атрофию мышечной массы. Отеки варьируют от пастозности спинки стопы до генерализованного отека с вовлечением век и мошонки. Волосы редкие, легко вырываются и обычно русые, рыжие или светло-желтые. Нормализация питания восстанавливает цвет волос, причем пучки волос с разной пигментацией чередуются (симптом флага). Часто встречаются изменения кожи, которые варьируют от гиперпигментированного кератоза до эритематозной пятнистой сыпи (пеллагроид) на туловище и конечностях. При наиболее тяжелых формах квашиоркора происходит поверхностная десквамация при нажатии (сыпь типа «отслаивающейся краски»). Другие симптомы включают хейлоз в уголках губ, атрофию нитевидных сосочков языка, монилиальный стоматит. Увеличенные околоушные железы и отек лица приводят к лунообразному лицу. Типичными для квашиоркора симптомами являются апатия и отсутствие интереса к еде. Пальпация живота может выявить увеличенную мягкую печень с нечеткими краями. Лимфоузлы и миндалины обычно атрофированы. При исследовании грудной клетки можно услышать базилярные хрипы. Живот раздут, и кишечные звуки гипоактивны.

СМЕШАННЫЙ МАРАЗМ — КВАШИОРКОР

Дети с таким диагнозом имеют одновременно истощение и отеки в дополнение к низкорослости. Обычно у них присутствует дерматит, неврологические аномалии и жировые изменения печени.

ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОГО ПИТАНИЯ

Интенсивность основного обмена и непосредственные пищевые потребности при недоедании снижаются. При возобновлении поступления питательных веществ уровень метаболизма повышается, стимулируя анаболизм и увеличивая питательные потребности. Организм недоедающего ребенка может компенсировать дефицит микроэлементов, снижая скорость метаболизма и роста, и возобновление питания может обнаружить этот скрытый дефицит. Питательная реабилитация должна происходить *медленно,* чтобы минимизировать эти осложнения. Первоначальный подход связан с коррекцией обезвоживания и противоинфекционной терапией (бактерии, паразиты) при наличии показаний. Рекомендуется пероральная, а не внутривенная регидратация, чтобы избежать перегрузки жидкостью и растворенными солями, которая может привести к сердечной или почечной недостаточности.

Калорийность первого приема пищи при начале питательной реабилитации должна быть на 20% выше, чем при последнем приеме пищи. Если калорийность последнего приема пищи невозможно установить, безопасным считается 50–75% нормальных энергетических потребностей организма. В развивающихся странах обычно используют высококалорийный пероральный раствор или готовую терапевтическую смесь (порошковое молоко, арахис, сахар, витамины и минералы). Питательная реабилитация может осложняться **рифидинг-синдромом**, который характеризуется задержкой жидкости, гипофосфатемией, гипомагниемией и гипокалиемией, поэтому в тяжелых случаях необходим тщательный мониторинг лабораторных показателей и клинического статуса ребенка.

В начале питательной реабилитации калорийность можно повышать на 10–20% в день, отслеживая водно-электролитный баланс, сердечную функцию, отеки и непереносимость пищи. При наличии осложнений калорийность не увеличивают, пока состояние ребенка не стабилизируется. Количество калорий увеличивают до тех пор, пока рост ребенка не возобновится. Считается, что ребенок догоняет в росте, если прибавка в весе выше 50-го процентиля для данного возраста; ему может потребоваться 150% и более от количества калорий, рекомендованного для нормально питающего ребенка соответствующего возраста. Общее правило для детей до 3 лет состоит в том, чтобы давать 100–120 ккал/кг *идеального* веса для данного роста. Потребности в белках также возрастают при возобновлении анаболизма и должны обеспечиваться пропорционально количеству потребляемых калорий. Витамины и минералы должны поступать в увеличенных количествах, чтобы удовлетворить растущую потребность в них: обычно ребенку дают мультивитамины и другие пищевые добавки в соответствии с возрастом, данными анамнеза, осмотра и лабораторных исследований. Добавки железа не рекомендуются в острой фазе реабилитации, особенно детям с квашиоркором, у которых уровень ферритина часто повышен. Дополнительное железо может привести к оксидативному стрессу, и использование пищевых добавок с железом связано с увеличением заболеваемости и смертности.

В большинстве случаев смеси на основе коровьего молока хорошо переносятся и содержат все необходимые питательные вещества. Можно также медленно вводить другую легко перевариваемую пищу, соответствующую возрасту. В случае непереносимости могут использоваться не содержащие лактозу или полуэлементные смеси.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Дети, не получающие достаточного питания, более подвержены **инфекции**, особенно сепсису, пневмонии и гастроэнтериту. Гипогликемия наблюдается после периодов длительного голодания, но может быть также признаком сепсиса. Гипотермия может означать инфекцию или, в сочетании с брадикардией, снижение скорости основного обмена для сохранения энергии. Брадикардия и сниженный сердечный выброс у детей с истощением могут привести к сердечной недостаточности, которая усугубляется повышенной нагрузкой жидкостью и электролитами. **Дефицит микроэлементов** также может осложнять истощение. Дефицит витамина А и цинка часто встречается в развивающихся странах и является важной причиной измененного иммунного ответа и повышенной заболеваемости и смертности. В зависимости от возраста начала, а также длительности недоедания у детей может сформироваться необратимая низкорослость (недостаточное питание во внутриутробный период, в младенчестве или в подростковом возрасте) или произойти задержка развития (недостаточное питание в младенчестве или в подростковом возрасте). Социальная депривация может сочетаться с эффектом недоедания и вести к дальнейшему нарушению развития и когнитивной функции.

ГЛАВА 31

Дефицит витаминов и минералов

Микронутриенты включают витамины и микроэлементы. В развитых странах явный клинический дефицит микронутриентов у здоровых детей встречается редко, однако в определенных обстоятельствах он не исключен. К факторам риска относятся диеты с ограничением определенных продуктов (особенно с исключением целых групп продуктов), синдромы мальабсорбции и заболевания или состояния, связанные с повышенными физиологическими потребностями. Различные причины дефицитов витаминов и микроэлементов приведены в таблице 31.1, а характеристики дефицитов различных витаминов даны в таблице 30.2. Методы лечения описаны в таблице 30.3.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Водорастворимые витамины не запасаются в организме, за исключением витамина B_{12}, поэтому уровень витаминов в тканях зависит от их поступления с пищей. Абсорбция витаминов из пищи обычно высокая, и обмен соединениями между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью происходит легко; экскреция осуществляется с мочой. Водорастворимые витамины обычно функционируют как

ТАБЛИЦА 31.1 Причины дефицитов витаминов и минералов

ПРИЧИНА	ДЕФИЦИТ
РАЦИОН	
Веганы (строгие)	Белок, витамины B_{12}, D, рибофлавин, железо
Младенцы на грудном вскармливании	Витамины D, K
Младенцы, получающее коровье молоко	Железо
Булимия, нервная анорексия	Электролиты и другие дефициты
Парентеральное питание	Незаменимые жирные кислоты, микроэлементы
Алкоголизм	Калории, витамины B_1, B_6, фолат
МЕДИЦИНСКИЕ ПРОБЛЕМЫ	
Синдромы мальабсорбции	Витамины A, D, E, K, цинк, незаменимые жирные кислоты
Холестаз	Витамины A, D, E, K, цинк, незаменимые жирные кислоты
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Сульфонамиды	Фолат
Фенитоин, фенобарбитал	Витамины D, K, фолат
Минеральное масло	Витамины A, D, E, K
Антибиотики	Витамин K
Изониазид	Витамин B_6
Антациды	Железо, фосфат, кальций
Препараты наперстянки (дигиталис)	Магний, кальций
Пеницилламин	Витамин B_6
ОСОБЫЕ МЕХАНИЗМЫ	
Дефицит транскобаламина II или внутреннего фактора	Витамин B_{12}
Другой пищеварительный фермент	Углеводы, жиры, белок
Болезнь курчавых волос (синдром Менкеса)	Медь
Энтеропатический акродерматит	Цинк
Недостаточное воздействие солнечного света	Витамин D

коферменты в энергетическом, белковом, аминокислотном метаболизме и метаболизме нуклеиновых кислот; как косубстраты в ферментативных реакциях и как структурные компоненты.

Аскорбиновая кислота

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия

Основными формами витамина C являются аскорбиновая кислота и окисленная форма, дегидроаскорбиновая кислота. Аскорбиновая кислота ускоряет реакции гидроксилирования во многих процессах биосинтеза, включая гидроксилирование пролина при образовании коллагена. Потребность доношенных младенцев в аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислоте рассчитывается путем оценки доступности грудного молока.

Дефицит аскорбиновой кислоты приводит к клиническим проявлениям **цинги**. У младенцев цинга проявляется раздражительностью, болезненностью костей с опуханием, псевдопараличом нижних конечностей. Болезнь может развиться у детей, которых кормят необогащенным коровьим молоком в первый год жизни, а также у детей, в рационе которых отсутствуют овощи и фрукты. Субпериостальные кровоизлияния, кровоточивость десен и петехии, гиперкератоз волосяных фолликул и ряд психических изменений характеризуют прогрессирование болезни. Вторичная анемия, вызванная кровотечениями, сниженная абсорбция железа или аномальный метаболизм фолатов обычно наблюдаются при хроническом заболевании. Лечение описано в таблице 31.3.

Витамины группы B

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия
Нейтропения

Витамины группы B — тиамин, рибофлавин и ниацин — обычно добавляют в зерновые продукты; их дефицит редко встречается в США. Уровни этих витаминов в грудном молоке отражают их поступление в материнский организм, и если мать испытывает дефицит этих витаминов, он может проявиться у ребенка.

Тиамин

Витамин B_1 функционирует в качестве кофермента в биохимических реакциях, связанных с метаболизмом углеводов, декарбоксилированием α-кетокислот и пируватов, и в транскетолазных реакциях пентозного пути. Тиамин также участвует в декарбоксилировании аминокислот с разветвленными боковыми цепями. Он разрушается при пастеризации и стерилизации молока.

Дефицит тиамина наблюдается у алкоголиков и был отмечен у подростков, которым была выполнена бариатрическая операция по поводу тяжелой формы ожирения. **Бери-бери** развивается у младенцев в возрасте от 1 до 4 месяцев, находящихся на грудном вскармливании, матери которых испытывают дефицит тиамина (алкоголизм); у младенцев с недостаточным белковым питанием; у младенцев, получающих необогащенные гипералиментарные жидкости; и у младенцев, получающих кипяченое молоко. Острая **мокрая бери-бери**, поражающая сердечно-сосудистую систему, является наиболее распространенной формой болезни у младенцев. Анорексия, апатия, рвота, беспокойство и бледность прогрессируют до диспноэ, цианоза и смерти от сердечной недостаточности. У младенцев с бери-бери характерный беззвучный плач: кажется, что они плачут, но звуков не слышно. Другие симптомы включают периферическую нейропатию и парестезии. Лечение приведено в таблице 30.3.

Рибофлавин

Витамин B_2 входит в состав двух коферментов, рибофлавин-5′-фосфата и флавин-аденин динуклеотида, важных компонентов глутатион редуктазы и ксантин оксидазы, уча-

ТАБЛИЦА 31.2 Характеристика витаминных дефицитов

ВИТАМИН	ЦЕЛЬ	ДЕФИЦИТ	КОММЕНТАРИИ	ИСТОЧНИК
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ				
Тиамин (B_1)	Кофермент в декарбоксилировании кетокислот (пируват → ацетил-КоА транскетолазная реакция)	Бери-бери: полинейропатия; болезненность икр ног; сердечная недостаточность; отек; офтальмоплегия	Врожденные нарушения метаболизма лактатов; кипячение молока разрушает B_1	Печень, мясо, молоко, злаки, орехи, бобовые
Рибофлавин (B_2)	ФАД кофермент в окислительно-восстановительных реакциях	Анорексия, мукозит, анемия, хейлоз, носогубная себорея	Фотосенсибилизатор	Молоко, сыр, печень, мясо, яйца, цельные злаки, зеленые листовые овощи
Ниацин (B_3)	НАД кофермент в окислительно-восстановительных реакциях	Пеллагра: светочувствительность, дерматит, деменция, диарея, смерть	Триптофан является источником	Мясо, рыба, печень, цельные злаки, зеленые листовые овощи
Пиридоксин (B_6)	Кофактор в аминокислотном метаболизме	Судороги, гиперакузия, микроцитарная анемия, носогубная себорея; нейропатия	Некоторые лекарства вызывают недостаточность B_6	Мясо, цельные злаки печень, арахис, соя
Пантотеновая кислота	КоА в цикле Кребса	Нет данных	—	Мясо, овощи
Биотин	Кофактор в карбоксилазных реакциях аминокислот	Алопеция, дерматит, гипотония, смерть	Резекция кишечника, врожденный дефицит биотинидазы; потребление сырых яиц	Дрожжи, мясо; создается кишечной флорой
B_{12}	Кофермент в образовании 5-метилтетрагидрофолата; ДНК-синтез	Мегалобластная анемия, периферическая нейропатия, дегенерация задних отделов спинного мозга, витилиго	Веганы; широкий лентец; синдром короткой кишки; дефицит транскобаламина или внутреннего фактора	Мясо, рыба, сыр, яйца
Фолат	ДНК-синтез	Мегалобластная анемия; дефекты нервной трубки	Дефицит в козьем молоке; лекарственный антагонист; инактивируется при нагревании	Печень, зелень, овощи, злаки, сыр
Аскорбиновая кислота (C)	Восстанавливающий агент; метаболизм коллагена	Цинга, раздражительность, пурпура, кровоточивость десен, периостальные кровоизлияния, болезненность костей	Может улучшать метаболизм тирозина у недоношенных детей	Цитрусовые, зеленые овощи; разрушаются при тепловой обработке
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ				
A	Целостность эпителиальных клеток; зрение	Ночная слепота, ксерофтальмия, пятна Бито, фолликулярный гиперкератоз; иммунодефициты	Распространен при дефиците белка в пище; мальабсорбция	Печень, молоко, яйца, зеленые и желтые овощи, фрукты
D	Поддерживает уровень кальция в сыворотке; уровень фосфора	Рахит, сниженная минерализация костей	Прогормон 25- и 1,25 витамина D	Обогащенное молоко, сыр, печень; солнечный свет
E	Антиоксидант	Гемолиз у недоношенных детей; арефлексия, атаксия, офтальмоплегия	Полезен пациентам с дефицитом Г6ФД	Семена, овощи, масло проростков злаков, злаки
K	Посттрансляционное карбоксилирование факторов свертывания II, VII, IX, X и белков C и S	Пролонгированное протромбиновое время; геморрагия; повышенный уровень белка при отсутствии витамина K (PIVKA)	Мальабсорбция; младенцы на грудном вскармливании	Печень, зеленые овощи; создается кишечной флорой

Сокращения: КоА — кофермент А, ФАД — флавин-аденин динуклеотид, Г6ФД — глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа, НАД — никотинамид-аденин динуклеотид.

ствующих в электронном транспорте. Дефицит рибофлавина влияет на метаболизм глюкозы, жирных кислот и аминокислот. Рибофлавин и его фосфат разрушаются на свету и при воздействии сильной щелочи.

Арибофлавиноз характеризуется угловым стоматитом, глосситом, хейлозом, себорейным дерматитом в носогубной зоне; зрительные изменения включают сниженную выработку слезы, фотофобию, васкуляризацию роговицы и развитие катаракты. Субклинический дефицит рибофлавина был обнаружен у диабетиков, детей из семей с низким социоэкономическим статусом, детей с хроническими заболеваниями сердца, и младенцев, которые проходили длительную фототерапию по поводу гипербилирубинемии.

Ниацин

Ниацин — это никотиновая кислота и никотинамид (ниацинамид). Никотинамид, основная форма витамина, функционирует как компонент коферментов никотинамид-аденин динуклеотида (НАД) и никотинамид-аденин динуклеотид фосфата (НАДФ). Ниацин участвует во многих метаболических процессах, включая синтез жиров, внутриклеточный респираторный метаболизм и гликолиз.

ТАБЛИЦА 31.3 Лечение витаминных дефицитов

ВИТАМИН	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ
Витамин A	Тяжелый дефицит с ксерофтальмией	Младенцы: 7500–15 000 ЕД/день в/м, затем перорально 5000–10 000 ЕД/день в течение 10 дней Дети 1–8 лет: перорально 5000–10 000 ЕД/кг/день в течение 5 дней или до излечения Дети > 8 лет и взрослые: перорально 500 000 ЕД/день в течение 3 дней; далее 50 000 ЕД/день в течение 14 дней; далее 10 000–20 000 ЕД/день в течение 2 месяцев
	Дефицит без изменений роговицы	Младенцы < 1 года: 100 000 ЕД/день перорально; каждые 4–6 месяцев Дети 1–8 лет: 200 000 ЕД/день перорально каждые 4–6 месяцев Дети > 8 лет и взрослые: 100 000 ЕД/день в течение 3 дней; далее 50 000 ЕД/день в течение 10 дней
	Дефицит	В/м только для пациентов с мальабсорбцией при невозможности перорального приема: Младенцы: 7500–15 000 ЕД/день в течение 10 дней Дети 1–8 лет: перорально 17 500–35 000 ЕД/кг/день в течение 10 дней Дети > 8 лет и взрослые: 100 000 ЕД/день в течение 3 дней; далее 50 000 ЕД/день в течение 14 дней В дальнейшем давать перорально мультивитамины, содержащие витамин А: младенцы с низким весом при рождении: дозы не установлены; дети < 8–5000–10 000 ЕД/день; дети > 8 лет и взрослые — 10 000–20 000 ЕД/день
	Синдром мальабсорбции (профилактика)	Дети > 8 лет и взрослые: перорально 10 000–50 000 ЕД/день в продуктах, смешивающихся с водой
	Кистозный фиброз (муковисцидоз)	1500–10 000 ЕД/день профилактически (фонд кистозного фиброза)
	Корь	Рекомендации ВОЗ: разовая доза, повторить на следующий день и через 4 недели для детей глазной патологией: дети от 6 месяцев до 1 года — 100 000 ЕД; > 1 года — 200 000 ЕД
Витамин D	Заболевания печени	4000–8000 ЕД/день эргокальциферола
	Мальабсорбция	1000 ЕД/день эргокальциферола
	Пищевой рахит и остеомаляция	Эргокальциферол: дети и взрослые с нормальной абсорбцией: 1000–5000 ЕД/день; дети с мальабсорбцией: 10 000–25 000 ЕД/день; взрослые с мальабсорбцией: 10 000–300 000 ЕД/день
	Заболевания почек, почечная недостаточность	Эргокальциферол: дети: 4000–40 000 ЕД/день; взрослые: 20 000 ЕД/день
	Кистозный фиброз (муковисцидоз)	Эргокальциферол: 400–800 ЕД/день перорально (фонд кистозного фиброза)
	Гипопаратиреоз	Дети: 50 000–200 000 ЕД/день эргокальциферола и добавок кальция Взрослые: 25 000–200 000 ЕД/день эргокальциферола и добавок кальция
	Витамин D-зависимый рахит	Дети: 3000–5000 ЕД/день эргокальциферола; max 60 000 ЕД/день Взрослые: 10 000–60 000 ЕД/день эргокальциферола
	Витамин D-резистентный рахит	Дети: первоначально 40 000–80 000 ЕД/день с добавками фосфатов, дневная доза увеличивается с интервалом в 3–4 месяца на 10 000–20 000 ЕД Взрослые: 10 000–60 000 ЕД/день с добавками фосфатов
Витамин E	Недоношенные дети, новорожденные, дети с низким весом при рождении	d-α-токоферол 25–50 ЕД/день перорально в течение одной недели
	Мальабсорбция жиров и заболевания печени	10–25 ЕД/кг/день препаратов витамина Е, смешиваемых с водой
	Кистозный фиброз	Возраст до 1 года: 25–50 ЕД/день; 1–2 года: 100 ЕД/день; старше 2 лет: 100 ЕД дважды в день или 200 ЕД/день перорально (фонд кистозного фиброза)
	Серповидно-клеточная болезнь	450 ЕД/день перорально
	β-талассемия	750 ЕД/день перорально
Витамин K	Геморрагическая болезнь новорожденных	Фитонадион 0,5–1,0 мг п/к или в/м в качестве профилактики в течение одного часа после рождения, можно повторить через 6–8 часов; 1–2 мг/день в качестве лечения
	Дефицит	Младенцы и дети: 2,5–5,0 мг/день перорально или 1–2 мг на дозу п/к, в/м, в/в (единичная доза); взрослые: 5–25 мг/день или 10 мг в/м, в/в
	Кистозный фиброз	2,5 мг дважды в неделю (фонд кистозного фиброза)
Фолат, фолиевая кислота и фолацин	Дефицит	Младенцы: 50 мкг/день Дети 1–10 лет: 1 мг в день первоначально, затем 0,1–0,4 мг в день в качестве поддерживающей терапии Дети старше 11 лет и взрослые: 1 мг в день первоначально, затем 0,5 мг в день в качестве поддерживающей терапии
	Гемолитическая анемия	Могут понадобиться более высокие дозы, чем указано выше

ТАБЛИЦА 31.3 Лечение витаминных дефицитов *(окончание)*

ВИТАМИН	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ
Ниацин	Пеллагра	Дети: 50–100 мг трижды в день Взрослые: 50–100 мг/день, max 100 мг/день
Пиридоксин (B_6)	Судороги	Новорожденные и младенцы: первоначально 50–100 мг/день перорально, в/м, в/в, п/к
	Лекарственный дефицит	Дети: 10–50 мг/день в качестве лечения, 1–2 мг/кг/день в качестве профилактики Взрослые: 100–200 мг/день в качестве лечения, 25–100 мг/кг/день в качестве профилактики
	Пищевой дефицит	Дети: 5–25 мг/день в течение 3 недель, далее 1,5–2,5 мг/день в составе мультивитаминов Взрослые: 10–20 мг/день в течение 3 недель
Рибофлавин (B_2)		Дети: 2,5–10 мг/день в разделенных дозах Взрослые: 5–30 мг/день в разделенных дозах
Тиамин (B_1)	Бери-бери: критическое состояние	Дети: 10–25 мг/день в/м или в/в Взрослые: 5–30 мг на дозу в/м, в/в, далее 5–30 мг/день перорально в одной дозе или в 3 дозах в течение 1 месяца
	Бери-бери: не критическое состояние	Дети: 10–50 мг/день перорально в течение 2 недель, далее 5–10 мг/день в течение 1 месяца
	Метаболические заболевания	Взрослые: 10–20 мг/день перорально
	Энцефалопатия Вернике	Взрослые: первоначально 100 мг в/в, далее 50–100 мг/день в/м или в/в до перехода на сбалансированное питание
Цианокобаламин (B_{12})	Пищевой дефицит	Интраназальный гель 500 мкг 1 раз в неделю Перорально: 25–250 мг/неделя
	Анемия	В/м или глубоко п/к, пероральный прием не рекомендуется из-за плохой абсорбции, в/в способ не рекомендуется из-за быстрого выведения
	Пернициозная анемия	При неврологических симптомах у новорожденных и младенцев (врожденная анемия), 1000 мкг/день в/м, п/к в течение по крайней мере 2 недель, затем поддерживающая терапия 50–100 мкг/месяц или 100 мкг/день в течение 6–7 дней. При клиническом улучшении 100 мкг через день 7 доз, далее каждые 3–4 дня в течение 2–3 недель, затем 100 мкг/месяц пожизненно. При необходимости сочетать с фолиевой кислотой (1 мг/день в течение 1 месяца). Дети: 30–50 мкг/день две или более недель (общая доза 1000 мкг) в/м, п/к, затем 100 мкг/месяц в качестве поддерживающей терапии Взрослые: 100 мкг/день в течение 6–7 дней; при улучшении та же доза через день (7 доз), далее через 3–4 дня в течение 2–3 недель. При нормальных гематологических показателях — поддерживающие дозы 100 мкг/месяц парентерально
	Гематологическая ремиссия	При отсутствии неврологических симптомов: интраназальный гель 500 мкг 1 раз в неделю
	Дефицит витамина B_{12}	Дети с неврологическими симптомами: 100 мкг/день в течение 10–15 дней (общая доза 1–1,5 мг), далее 1–2 в неделю в течение нескольких месяцев, сводя к 60 мкг/месяц Дети с гематологическими симптомами: 10–50 мкг/день в течение 5–10 дней, далее 100–250 мкг/день каждые 2–4 недели Взрослые: 30 мкг/день, затем поддерживающие дозы 100–200 мкг/месяц
Аскорбиновая кислота	Цинга	Дети: 100–300 мг/день в разделенных дозах перорально, в/м, в/в или п/к в течение нескольких дней Взрослые: 100–250 мг 1–2 раза в день

Сокращения: в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно, п/к — подкожно.
Источник: Lexi-Comp Inc, Hudson, Ohio, 2004. Таблица взята из: Kronel S, Mascarenhas. Vitamin deficiencies and excesses. In Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, eds. Current Pediatric Therapy. Philadelphia, Elsevier; 2006, Table 3: 104–105.

При определении потребности в ниацине следует учитывать содержание в рационе триптофана, поскольку триптофан превращается в ниацин. Ниацин стабилен в продуктах питания и выдерживает нагревание и длительное хранение. Примерно 70% общего ниацина в материнском молоке получается из триптофана. **Пеллагра** — болезнь, вызванная дефицитом ниацина, — характеризуется слабостью, утомляемостью, дерматитом, светочувствительностью, воспалением слизистых оболочек, диареей, рвотой, дисфагией и в самых тяжелых случаях деменцией.

Витамин B_6

Витамин B_6 — это общее название трех натуральных пиридинов: пиридоксина (пиридоксола), пиридоксаля и пиридоксамина. Фосфаты последних двух пиридинов метаболически и функционально связаны и в печени превращаются в форму кофермента пиридоксаль фосфат. Метаболические функции витамина B_6 включают реакции превращения аминокислот; переход триптофана в ниацин и серотонин; метаболические реакции в головном мозге; метаболизм углеводов; развитие иммунной системы, а также биосинтез гема и простагландинов. Две формы витамина — пиридоксаль

и пиридоксамин — разрушаются при нагревании; тепловая обработка является причиной дефицита витамина B_6 у детей, которые питаются неправильно приготовленными молочными смесями. Козье молоко не содержит достаточного количества витамина B_6.

Недостаточное поступление витамина B_6 с пищей или его мальабсорбция у детей приводят к таким нарушениям, как гипохромная микроцитарная анемия, рвота, диарея, «неспособность к процветанию», беспокойство, сверхраздражительность и судороги. Дети, получающие лечение изониазидом или пеницилламином, нуждаются в дополнительном количестве витамина B_6, поскольку эти препараты связываются с витамином. Витамин B_6 отличается от других водорастворимых витаминов тем, что в очень больших дозах (≥ 500 мг/день) способен вызывать сенсорную нейропатию.

Фолат

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия
Нейтропения

Различные химические формы фолата являются активными нутриентами. Функции фолата включают транспорт одноуглеродных фрагментов при синтезе нуклеиновых кислот, участие в метаболизме некоторых аминокислот и превращении гомоцистеина в метионин. Источниками фолата являются зеленые листовые овощи, апельсины и цельное зерно; в США обогащение зерновых продуктов фолатом является обычной практикой.

Дефицит фолата, который характеризуется **гиперсегментированными нейтрофилами, макроцитарной анемией** и **глосситом**, может быть результатом его недостаточного поступления с пищей, мальабсорбции или взаимодействия с лекарствами. Дефицит может развиться в течение нескольких недель после рождения ребенка, поскольку младенцам требуется в 10 раз больше фолатов, чем взрослым, относительно массы тела, а запас фолатов у новорожденных достаточно скудный. Фолат разрушается при тепловой обработке. При температурной стерилизации молочных смесей, приготовляемых дома, содержание фолата может уменьшиться вдвое. Пастеризованное молоко и козье молоко имеют низкое содержание фолата. Пациентам с хроническим гемолизом (серповидно-клеточная анемия, талассемия) может требоваться больше фолата, чтобы избежать его дефицита, поскольку он необходим для поддержания эритропоэза. Другие состояния, при которых существует риск дефицита фолата, включают беременность, алкоголизм и лечение противосудорожными препаратами (фенитоин) или антиметаболитами (метотрексат). Риск **дефектов нервной трубки** значительно снижается при приеме фолата женщиной в период эмбриогенеза. Поскольку закрытие нервной трубки плода происходит до того, как женщина обычно узнает о беременности, всем женщинам репродуктивного возраста рекомендуется принимать фолаты по крайней мере 400 мкг/день в качестве профилактики.

Витамин B_{12}

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия
Нейтропения

Витамин B_{12} — одна из самых сложных витаминных молекул, содержащая атом кобальта, который находится в *корриновом кольце* (подобно железу в гемоглобине). Ион кобальта расположен в активном центре кольца и служит местом прикрепления алкильных групп во время их переноса. Витамин участвует в переносе одноуглеродных единиц и тесно связан с функцией фолата и взаимными превращениями. Витамину B_{12} принадлежит важная роль в нормальном липидном и углеводном обмене при производстве энергии, биосинтезе белков и синтезе нуклеиновых кислот.

В отличие от других водорастворимых витаминов абсорбция витамина B_{12} является сложным процессом, включающим расщепление витамина, поступающего с пищей, и связывание с гликопротеином, называемым *внутренним фактором,* который секретируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Комплекс «кобаламин–внутренний фактор» эффективно абсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки.

После того как витамин B_{12} попадает в воротную циркуляцию, он транспортируется в связанном виде, в комплексе с особым белком, транскобаламином II. Его большой запас в печени также нехарактерен для водорастворимых витаминов. Эффективная энтеропеченочная циркуляция в норме защищает от дефицита на месяцы и годы. Источниками витамина B_{12} являются только животные продукты. Строгие вегетарианцы должны принимать добавки, содержащие этот витамин.

Дефицит витамина B_{12} у детей встречается редко. Ранняя диагностика и лечение чрезвычайно важны из-за опасности необратимых неврологических изменений. Большинство случаев в детском возрасте являются результатом какого-либо дефекта абсорбции (см. таблицу 31.2). Эти дефекты включают **врожденную пернициозную анемию** (отсутствие внутреннего фактора), **юношескую пернициозную анемию** (аутоиммунную) и нарушение транспорта транскобаламина II. Дефицит витамина B_{12} может быть связан с резекцией желудка или кишечника или чрезмерным ростом бактерий в тонкой кишке. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, получают достаточно витамина B_{12}, если только мать не является веганом и при этом не принимает витаминные добавки.

Снижение сывороточного уровня витамина B_{12} и появление гиперсегментированных нейтрофилов и макроцитов (неотличимо от дефицита фолата) являются ранними клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12}. Дефицит витамина B_{12} вызывает также **неврологические проявления**, включая депрессию, периферическую нейропатию, дегенерацию задних отделов спинного мозга, деменцию и, в итоге, кому. При дефиците фолата неврологические симптомы отсутствуют, но назначение фолатов может замаскировать гематологические признаки дефицита вита-

мина B_{12}, в то время как неврологические симптомы будут прогрессировать. У пациентов с дефицитом витамина B_{12} повышен уровень метилмалоновой кислоты в моче. В большинстве случаев дефицит витамина B_{12} у детей и подростков не связан с рационом питания и требует пожизненного лечения. Поддерживающая терапия состоит в ежемесячных внутримышечных инъекциях, хотя существует и форма витамина B_{12} для интраназального введения.

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Организм обычно имеет запас жирорастворимых витаминов, и их дефицит развивается медленнее, чем дефицит водорастворимых витаминов. Абсорбция жирорастворимых витаминов зависит от поступления в организм жиров, их переваривания и абсорбции. Сложность нормальной абсорбции жиров и потенциал для ее нарушения при многих заболеваниях объясняет распространенность дефицита жирорастворимых витаминов.

Витамин A

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия
Гиперкальциемия

Основным витамином группы А является ретинол. Поступающий с пищей растительный каротин или эфиры ретинола из животной ткани выделяют ретинол после гидролиза панкреатическими и кишечными ферментами. Эфиры ретинола, транспортируемые хиломикронами, откладываются в печени в виде ретинола пальмитата. Ретинол транспортируется из печени в целевые ткани ретинол-связывающим белком, которые высвобождают его в тканях назначения. Затем почки экскретируют ретинол-связывающий белок. Заболевания почек снижают экскрецию этого белка, а заболевания паренхимы печени или недостаточное питание снижают его синтез. Особые связывающие клеточные белки облегчают поглощение ретинола таргетными тканями. В глазу ретинол метаболизируется, образуя **родопсин**; воздействие света на родопсин является начальным этапом зрительного восприятия. Ретинол также влияет на рост и дифференцировку эпителия. Клинические проявления дефицита витамина А обычно объединяются в группу зрительных симптомов, называемых **ксерофтальмия**. Самый ранний симптом — это **ночная слепота**, затем развивается ксероз конъюнктивы и роговицы. Если ксерофтальмию не лечить, она может привести к образованию язв, некрозу, кератомаляции и необратимым рубцам на роговице. Клинический и субклинический дефицит витамина А связан с **иммунодефицитом**; повышенным риском инфекций, особенно кори; и повышенной смертностью, главным образом в развивающихся странах. Ксерофтальмия и дефицит витамина А следует лечить немедленно. Избыток витамина А (гипервитаминоз) также имеет серьезные последствия: головные боли, псевдоопухоли мозга, гепатотоксичность и тератогенный эффект.

Витамин E

Восемь природных соединений имеют активность витамина Е. Наиболее активный из них, α-токоферол, составляет 90% витамина Е в человеческих тканях; он продается как ацетат или сукцинат. Витамин Е действует как биологический **антиоксидант**, ингибируя пероксидацию полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран. Он собирает свободные радикалы, образующиеся при восстановлении молекул кислорода и действии окислительных ферментов.

Дефицит витамина Е развивается у детей с мальабсорбцией жиров вследствие заболеваний печени, целиакии (без лечения), кистозного фиброза (муковисцидоза) и абеталипопротеинемии. Без добавок витамина Е у таких детей развивается **сенсорная и моторная нейропатия**; первым признаком дефицита является утрата глубоких сухожильных рефлексов. При дефиците витамина Е у недоношенных детей в возрасте 1–2 месяцев развивается гемолитическая анемия, характеризующаяся повышенным уровнем ретикулоцитов, повышенной чувствительностью эритроцитов к гемолизу в перекиси водорода, периферическими отеками и тромбоцитозом. Все эти нарушения можно скорректировать терапией витамином Е.

Витамин D

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия
Гиперкальциемия

Холекальциферол (витамин D_1) является формой витамина D у млекопитающих и вырабатывается под действием ультрафиолетовых лучей из неактивных предшественников в коже. Эргокальциферол (витамин D_2) получается из растений. Для превращения витаминов D_2 и D_3 в активную форму требуется их дальнейший метаболизм. Они обладают равным потенциалом. Плотная одежда, недостаток солнца и пигментация кожи снижают выработку витамина D в эпидермисе и дерме.

Витамин D (D_2 и D_3) метаболизируется в печени до кальцидиола, или 25-гидроксивитамина D (25-[OH]-D); этот метаболит, обладающий слабой внутренней активностью, переносится плазма-связывающим глобулином в почки, где он превращается в наиболее активный метаболит, кальцитриол, или 1,25-дигидроксивитамин D (1,25-$[OH]_2$-D). Действие 1,25-$(OH)_2$-D приводит к снижению концентрации матричной РНК (мРНК) для коллагена в костной ткани и повышению концентрации мРНК для витамин D-зависимого связывающего кальций белка в кишечнике (что способствует усилению кишечного транспорта кальция). Противорахитное действие витамина D, вероятно, связано с обеспечением адекватных концентраций кальция и фосфата во внеклеточном пространстве костной ткани и усиленной кишечной абсорбцией этих минералов. Витамин D также оказывает непосредственный анаболический эффект на костную ткань. 1,25-$(OH)_2$-D имеет непосредственную обратную связь с паращитовидной железой и ингибирует секрецию паращитовидного гормона.

Дефицит витамина D приводит к рахиту у детей и остеомаляции у подростков в постпубертатном периоде. Недостатка солнечного света и витамина D достаточно, чтобы вызвать рахит, однако другие факторы, такие как прием некоторых лекарств (фенобарбитал, фенитоин) и мальабсорбция, могут способствовать повышению риска развития витамин-дефицитного рахита. Дети на грудном вскармливании, особенно темнокожие, имеют повышенный риск развития рахита.

Патофизиология рахита связана с нарушением роста костей, особенно хрящевого матрикса эпифиза, лишенного полноценной минерализации. Некальцифицированный остеоид приводит к образованию широкой бесформенной зоны непрочной ткани, так называемого рахитического метафиза. Эта мягкие, незатвердевшие зоны ответственны за многочисленные скелетные деформации, являющиеся результатом компрессии и бокового выпячивания концов костей.

Клинические признаки рахита чаще всего проявляются в первые два года жизни и могут стать очевидными только после того, как ребенок в течение нескольких месяцев недополучает витамин D с пищей. **Краниотабес** вызывается истончением плоских костей черепа, которые при надавливании ощущаются как шарики для пинг-понга. Увеличение реберно-хрящевых соединений (**«рахитические четки»**) и утолщение костей запястья и лодыжек выявляются при пальпировании. Передний родничок увеличен, и его закрытие может запаздывать. При прогрессирующем рахите развивается сколиоз, может присутствовать выраженный лордоз. У более старших младенцев наблюдается искривление ног (О-образные или Х-образные ноги), могут также присутствовать переломы длинных костей по типу «зеленой ветки».

Диагноз рахита ставится на основании анамнеза (дефицит витамина D и недостаток солнечного света). Уровень сывороточного кальция обычно в норме, но может быть понижен; уровень фосфора обычно снижен, при этом повышена активность сывороточной щелочной фосфатазы. Когда уровень кальция в сыворотке снижается до уровня < 7,5 мг/дл, может развиться тетания. Уровни 24,25-$(OH)_2$-D не выявляются, а сывороточные уровни 1,25-$(OH)_2$-D обычно < 7 нг/мл, хотя последние могут быть и нормальными. Лучшим показателем содержания витамина D в организме является уровень 25-[OH]-D. Характерные **радиографические** изменения дистального отдела локтевой и лучевой кости включают бокаловидное расширение и размытые нечеткие края. Наблюдается увеличение пространства между дистальными концами лучевой и локтевой кости, пястные кости увеличены, метафиз не оссифицирован.

Если мать имеет достаточный запас витамина D, ребенок, получающий грудное вскармливание, может поддерживать адекватный уровень витамина D в течение по крайней мере 2 месяцев, но затем у таких детей может развиться рахит, если они не находятся на солнце достаточное время или не получают добавки с витамином D. Американская академия педиатрии рекомендует добавки витамина D всем детям на грудном вскармливании в количестве 400 МЕ/день, начиная с рождения и до тех пор, пока ребенок не будет получать более 1000 мл/день молочной смеси или обогащенного молока (для детей старше 1 года). Передозировка витамина D может вызвать гиперкальциемию, мышечную слабость, полиурию и нефрокальциноз.

Витамин К



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровотечение

Растительная форма витамина К — это филлохинон, или витамин $К_1$. Другая форма, менахинон, или витамин $К_2$, является одним из серии соединений с ненасыщенными боковыми цепями, синтезируемыми кишечными бактериями. Синтез и посттрансляционная модификация белков-предшественников плазматических факторов II (протромбин),VII, IX и X, участвующих в каскаде свертывания крови, зависят от доступности витамина К. Посттрансляционная модификация остатков глутамила в остатки карбоксиглутаминовой кислоты молекулы протромбина создает участки для эффектного связывания кальция, делая белок активным.

Другие витамин К-зависимые белки включают белки C, S и Z в плазме и белки, содержащие γ-карбоксиглутаминовую кислоту в некоторых тканях. Костная ткань содержит основной витамин К-зависимый белок, остеокальцин и, в меньших количествах, другие белки, содержащие глутаминовую кислоту.

Филлохинон абсорбируется в кишечнике и транспортируется хиломикронами. Редкость пищевого дефицита витамина К у людей с нормальной функцией кишечника объясняется тем, что возможна также абсорбция менахинона. Дефицит витамина К наблюдается у людей с нарушенной абсорбцией жиров, вызванной обструктивной желтухой, панкреатической недостаточностью и целиакией; часто эти проблемы сочетаются с использованием антибиотиков, которые изменяют кишечную флору.

Геморрагическая болезнь новорожденных, заболевание, более распространенное у детей, получающих грудное вскармливание, развивается в первые недели жизни. Она является редкой у детей, которым проведены профилактические внутримышечные инъекции витамина К в первый день жизни. Геморрагическая болезнь новорожденных проявляется экхимозами, желудочно-кишечными кровотечениями или кровотечениями после обрезания или перерезания пупочного канатика; может развиться также внутричерепное кровоизлияние, однако это происходит редко. Американская академия педиатрии рекомендует парентеральное введение витамина К (0,5–1 мг) всем новорожденным.

МИНЕРАЛЫ

Основные минералы — это минералы, которые должны поступать в организм ежедневно в количестве не менее 100 мг и которые составляют около 0,1% массы тела. Всего существует семь основных минералов: кальций, фосфор,

ТАБЛИЦА 31.4 Характеристики дефицита микроэлементов

МИНЕРАЛ	ФУНКЦИЯ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА	КОММЕНТАРИИ	ИСТОЧНИКИ
Железо	Макромолекулы, содержащие гем (гемоглобин, цитохром и миоглобин)	Анемия, ложкообразные ногти, сниженная мышечная и ментальная функция	Пика (извращенный аппетит) в анамнезе, коровье молоко, желудочно-кишечные кровотечения	Мясо, печень, злаки, бобовые
Медь	Окислительно-восстановительные реакции (цитохром оксидаза)	Гипохромная анемия, нейтропения, остеопороз, гипотония, гипопротеинемия	Врожденное нарушение, синдром Менкеса	Печень, орехи, злаки, бобовые, шоколад
Цинк	Металлофермент (щелочная фосфатаза, карбоангидраза, ДНК полимераза), заживление ран	Энтеропатический акродерматит, плохой рост, сыпь на конечностях, алопеция, задержка полового развития, гипогевзия, инфекции	Белково-калорийная недостаточность, отнятие ребенка от груди, синдромы мальабсорбции	Мясо, злаки, бобовые
Селен	Антиоксидант, глутатион пероксидаза	Кешанская кардиомиопатия в Китае	Эндемические зоны; длительное исключительно парентеральное питание без селена	Мясо, овощи
Хром	Кофактор инсулина	Плохой набор веса, нетолерантность к глюкозе, нейропатия	Белково-калорийная недостаточность; длительное исключительно парентеральное питание без хрома	Дрожжи, хлеб
Фториды	Укрепление зубной эмали	Кариес	Добавки во время роста зубов, узкое терапевтическое окно, флуороз может вызвать окрашивание зубов	Морепродукты, обогащенная вода
Йод	Выработка тироксина, трийодотиронина	Простой эндемический зоб Микседематозный кретинизм; врожденный гипотиреоз; неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухота, спастичность, нормальный уровень тироксина при рождении	Эндемичен в Новой Гвинее, Конго; был эндемичным в районе Великих Озер до использования йодированной соли	Морепродукты, йодированная соль

магний, натрий, калий, хлорид и сера. Десять минералов, которые необходимы в крошечных количествах и составляют менее 0,1% массы тела, играют важную физиологическую роль. Признаки дефицита этих минералов представлены в таблице 31.4.

Кальций



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия
Гиперкальциемия

Из всех основных минералов кальций присутствует в организме в наибольшем количестве; 99% кальция находится в костях, оставшийся 1% — во внеклеточной жидкости, внутриклеточном пространстве и клеточных мембранах. Кальций, не входящий в состав скелета, играет роль в проведении нервных импульсов, мышечном сокращении, свертывании крови и мембранной проницаемости. В организме есть два отчетливых пула фосфата кальция: крупная кристаллическая форма и мелкая аморфная. Кальций в составе костей постоянно проходит круговорот, включающий резорбцию и образование костной ткани. Примерно половина прироста костных минералов приходится на подростковый возраст. Минеральная плотность костей достигает пика в раннем взрослом возрасте; на нее влияет поступление кальция в организм (в том числе в предшествующий период жизни), физическая активность и гормональный статус (тестостерон, эстрогены).

Кальций может поступать в организм из различных источников, причем наиболее распространенным и концентрированным источником кальция являются молочные продукты. Количество кальция, содержащееся в одном стакане молока (300 мг), эквивалентно 3/4 стакана обычного йогурта, 45 г сыра чеддер, 2 порциям мороженого, 4/5 стакана миндальных орехов и 70 г сардин. Другие источники кальция включают зеленые листовые овощи (брокколи, листовая капуста); мексиканские лепешки, тофу и другие обогащенные кальцием продукты (соки, хлопья, хлеб).

Классического синдрома дефицита кальция не существует, поскольку его уровень в крови хорошо регулируется. Организм может мобилизовать кальций из костной ткани и повысить эффективность абсорбции кальция из пищи. **Остеопороз**, который развивается в детстве, связан с белково-калорийной недостаточностью, дефицитом витамина С, терапией стероидами, эндокринными нарушениями, неподвижностью, несовершенным остеогенезом, или дефицитом кальция у недоношенных младенцев. Считается, что основным методом профилактики **остеопороза в постменопаузе** является обеспечение пика костной массы за счет оптимального поступления кальция в организм в детском подростковом возрасте. Минеральную плотность костей можно отслеживать с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

При поступлении в организм 2,5 мг кальция в день у взрослых не наблюдается никаких неблагоприятных эффектов. Существуют опасения, что избыток кальция может привести к формированию камней в мочевой системе, за-

порам и снижению почечной функции, а также может затруднять кишечную абсорбцию других минералов (железа, цинка).

Железо



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желудочно-кишечные кровотечения
Анемия
«Неспособность к процветанию»

Железо, самый распространенный микроэлемент в человеческом организме, используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и ферментного железа. Содержание железа в организме регулируется преимущественно через модуляцию его абсорбции, которая зависит от запасов железа в организме, его формы и количества в потребляемой пище и сочетания продуктов в рационе. В пище присутствует два вида железа. Первый — это *гемовое железо*, которое входит в состав гемоглобина и миоглобина; оно содержится в мясе и редко составляет более одной четверти всего железа, которое ребенок получает с пищей. Абсорбция гемового железа достаточно эффективна, и на нее не влияют другие компоненты питания. Второй вид — это **негемовое** железо, которое составляет бóльшую часть железа, получаемого ребенком с пищей; оно существует в виде солей железа. На абсорбцию негемового железа влияет состав потребляемых продуктов. Абсорбцию негемового железа усиливают аскорбиновая кислота, мясо, рыба и птица. Ингибиторами являются отруби, полифенолы (включая таннаты, содержащиеся в чае) и фитиновая кислота, которая находится в бобовых и цельном зерне. Доля кишечной абсорбции небольшого количества железа, содержащегося в грудном молоке, составляет 10%; 4% абсорбируются из обогащенных смесей на основе коровьего молока и обогащенных железом сухих детских хлопьев.

Здоровый доношенный ребенок обычно имеет стабильное содержание железа в организме и не нуждается в дополнительных его источниках до 4-месячного возраста. В первые 4 месяца жизни дефицит железа является редким, если не произошло сильной кровопотери (см. главу 62). После 4-месячного возраста запасы железа уменьшаются, и при отсутствии его поступления извне у ребенка развивается риск анемии, поскольку возрастает потребность в железе для поддержания эритропоэза и роста (см. главу 150). У недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении запасы железа ограниченны, поскольку значительные количества железа поступают из организма матери именно в третьем триместре беременности. Кроме того, потребности таких детей в железе после рождения выше из-за ускоренных темпов роста и необходимости часто ставить капельницы. Потребности в железе могут быть удовлетворены за счет добавок (сульфат железа) или потребления богатой железом пищи. В нормальных условиях обогащенные железом смеси могут быть единственной альтернативой грудному молоку для детей до 1 года. У недоношенных детей, питающихся материнским молоком, может развиться железодефицитная анемия, если они не получают железосодержащие добавки. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, он должен получать обогащенные железом молочные смеси.

У детей более старшего возраста дефицит железа может быть результатом его неадекватного поступления с коровьим молоком или потребления пищи с низкой биодоступностью железа. Кроме того, дефицит железа может развиться в результате кровопотери (менструации, язва желудка, воспалительное заболевание кишечника). Помимо анемии, дефицит этого микроэлемента вызывает нарушения во многих тканях (мышцах, центральной нервной системе). **Дефицит железа и анемия** могут вызвать летаргию, снижение работоспособности и **нарушения когнитивного развития**, которые могут быть необратимыми, если их начало приходится на первые 2 месяца жизни.

Диагноз дефицита железа ставится на основании лабораторных данных: микроцитарная гипохромная анемия, низкий уровень ферритина в сыворотке, низкий уровень сывороточного железа, сниженное насыщение трансферрина, нормальная или повышенная ширина распределения эритроцитов и усиленная способность к связыванию железа. Средний корпускулярный объем и эритроцитарные индексы снижены, количество ретикулоцитов ниже нормы. Дефицит железа может присутствовать и без анемии. Клинические проявления приведены в таблице 31.4.

Лечение включает изменения рациона и назначение 3–6 мг железа / кг в сутки в три приема (в виде сульфата железа). Ретикулоцитоз отмечается через 3–7 дней после начала лечения. Пероральный прием следует продолжать в течение 5 месяцев. Редко, в тех случаях, когда пероральный прием невозможен, требуется внутривенная терапия. Парентеральная терапия связана с риском анафилактического шока и должна проводиться строго по протоколу, включая тестовую дозу.

Цинк



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Диарея
Везикулы и волдыри

Цинк занимает второе место среди микроэлементов по содержанию в организме и необходим для метаболизма и синтеза белков, метаболизма нуклеиновых кислот и стабилизации клеточных мембран. Цинк выполняет роль кофактора для более чем 200 ферментов и участвует в многочисленных метаболических функциях клетки. Адекватное содержание цинка особенно важно в период роста и при необходимости усиленной пролиферации тканей (например, иммунной системы), заживлении ран, поддержании целостности кожи и желудочно-кишечного тракта. Физиологические функции, в которых цинк играет важную роль, включают нормальный рост, половое созревание и иммунитет.

Цинк, поступающий с пищей, абсорбируется (20–40%) в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкого кишечника. Лучшими источниками цинка являются продукты животного происхождения, в том чис-

ле грудное молоко, из которого он легко абсорбируется. Цельное зерно и бобовые также содержат умеренное количество цинка, однако присутствующая в них фитиновая кислота препятствует его абсорбции. В целом низкая биодоступность цинка из-за наличия фитиновой кислоты считается более важной причиной распространенного дефицита цинка, чем его недостаточное поступление с пищей. Экскреция цинка осуществляется из желудочно-кишечного тракта. При постоянных потерях, например вследствие хронической диареи, потребность в цинке резко возрастает.

Карликовость, вызванная дефицитом цинка, была впервые описана у группы детей на Ближнем Востоке; симптомы включали низкое содержание цинка в волосах, плохой аппетит, сниженную остроту вкусовых ощущений, гипогонадизм и низкий рост. Добавки цинка способствуют росту и снижают заболеваемость и смертность от **диареи** и **пневмонии** в развивающихся странах. Легкий или умеренный дефицит цинка распространен в развивающихся странах, особенно в популяциях с **низким ростом**. Легкий дефицит цинка наблюдается у более старших младенцев на грудном вскармливании, которые не получают его с дополнительной пищей, и маленьких детей с недостаточным количеством или низкой биодоступностью цинка, поступающего с пищей. Распространенность инфекций в развивающихся странах также повышает риск дефицита этого микроэлемента. Острая тяжелая недостаточность цинка развивается у пациентов, получающих парентеральное питание без добавления цинка, и у недоношенных младенцев, питающихся грудным молоком без дополнительного обогащения. **Клинические проявления** легкой недостаточности цинка включают анорексию, замедление роста и нарушения иммунитета. Умеренная недостаточность связана с задержкой полового созревания, огрублением кожи и гепатоспленомегалией. Признаки тяжелого дефицита включают эритематозный шелушащийся дерматит на конечностях и около рта, нарушения роста и иммунитета, диарею, изменения настроения, алопецию, ночную слепоту и фотофобию.

Диагноз дефицита цинка затруднен. Обычно используется такой показатель, как содержание цинка в плазме, однако в случае легкого дефицита сывороточный уровень цинка часто в норме; при умеренном и тяжелом дефиците содержание цинка составляет менее 60 мкг/дл. Острые инфекции могут привести к снижению уровня цинка в крови. Стандартом диагноза считается положительный ответ на пробные добавки цинка: улучшение роста и набора веса, повышение аппетита и иммунной функции. Поскольку цинк не оказывает фармакологического эффекта на эти функции, положительный ответ на добавки цинка означает наличие дефицита этого микроэлемента. Пробное добавление цинка является клинически безопасным и разумным подходом в тех ситуациях, когда возникает подозрение на его дефицит.

Энтеропатический акродерматит является аутосомным рецессивным заболеванием, которое начинается через 2–4 недели после отнятия ребенка от груди. Он характеризуется острым периоральным и перианальным дерматитом, алопецией и замедлением роста. Это заболевание вызвано тяжелым дефицитом цинка из-за нарушения его кишечной абсорбции. Уровни цинка в плазме значительно снижены, так же, как и активность сывороточной щелочной фосфатазы. **Лечение** состоит в назначении высоких доз цинка перорально. Относительно редкое заболевание, вызванное тяжелым дефицитом цинка, обусловлено нарушением секреции цинка из молочных желез матери, что приводит к его недостаточному содержанию в грудном молоке. В этом случае у детей, особенно недоношенных, появляются классические признаки дефицита цинка: замедление роста, диарея и дерматит. Поскольку кишечная абсорбция у ребенка не нарушена, лечение состоит в назначении добавок цинка на весь период грудного вскармливания, которое можно успешно продолжать. Последующие дети такой матери также будут нуждаться в добавках цинка в период кормления грудью. Цинк относительно нетоксичен; его избыток вызывает тошноту, рвоту, боль в животе, головную боль, головокружение и судороги.

Фторид

Зубная эмаль укрепляется при замещении фторидом гидроксильных ионов в гидроксиапатитном минеральном матриксе эмали. Получающийся в результате фторапатит более устойчив к химическим и физическим воздействиям. Фторид встраивается в зубную эмаль во время стадии минерализации при формировании зубов и посредством поверхностных взаимодействий после их прорезывания. Аналогичным образом фторид встраивается в костную ткань и обеспечивает защиту от остеопороза в дальнейшей жизни.

Из-за риска развития **флюороза** младенцы не должны получать фторидные добавки до 6-месячного возраста. Молочные смеси, которые можно купить в магазинах, изготовлены с использованием дефторированной воды и содержат небольшие количества фтора. Содержание фторида в грудном молоке достаточно низкое, и на него почти не влияет поступление фтора в материнский организм. Врач должен оценить все потенциальные источники фтора и риск развития кариеса, прежде чем назначать ребенку фторидные добавки.

Рекомендуемая литература

Baby Friendly, USA. http://www.babyfriendlyusa.org.

Batool R, Butt MS, Sultan MT, et al. Protein–energy malnutrition: a risk factor for various ailments. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015; 55(2): 242–253.

Boschert S, Robinson T. Fight obesity with specific, countable goals. *Pediatr News*. October 2012.

Centers for Disease Control and Prevention. Racial and ethnic differences in breastfeeding initiation and duration, by state National Immunization Survey, United States, 2004–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(11): 327–334.

Children's Aid Society. http://www.childrensaidsociety.org.

Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005; 115(2): 496–506.

Gribble JN, Murray NJ, Menotti EP. Reconsidering childhood undernutrition: can birth spacing make a difference? An analysis of the 2002–2003 El Salvador National Family Health Survey. *Matern Child Nutr*. 2009; 5: 49–63.

Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56: 1055–1068.

Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998; 102(3): e38.

Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Krebs NF, Hambidge KM. Trace elements. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, eds. *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications*. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2008: 67–82.

National Agricultural Library. http://www.nal.usda.gov.

National Center for Biotechnology Information. https://ncbi.nlm.nih.gov.

Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013-2014. *JAMA*. 2016; 315(21): 2292–2299.

Penny ME. Protein-energy malnutrition: pathophysiology, clinical consequences, and treatment. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, eds. *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications*. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2008: 127–142.

Quader ZS, Gillespie C, Sliwa SA, et al. Sodium intake among US school-aged children: National survey and nutrition examination survey, 2011–2012. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(1):39–47.e5. http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.010.

The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/.

USDA Center for Nutrition Policy and Promotion. http://www.cnpp.esda.org.

USDA Child Nutrition. http://fnic.nal.usda.gov/lifecycle-nutrition/child-nutrition.

USDA Choose My Plate. http://www.choosemyplate.gov.

Wagner CL, Greer FR; Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2008; 122: 1142–1152.

de Vos WM. Microbial biofilms and the human intestinal microbiome. NPJ Biofilms and Microbiomes. www.nature.com/npjbiofilms. [25.03.15].

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 27

Питание здорового младенца

- Правильное питание важно для нормального роста, укрепления иммунной системы, формирования здоровых пищевых привычек и оптимального неврологического и когнитивного развития.
- Здоровое питание особенно важно в первые 6 месяцев жизни, поскольку это период наиболее интенсивного роста и развития мозга.
- Грудное вскармливание имеет множество преимуществ и идеально для питания младенцев.
- Американская академия педиатрии рекомендует материнское молоко в качестве единственного источника питания в первые 6 месяцев жизни, продолжение кормления грудью до 1 года и далее по желанию.
- Первые два дня жизни ребенка важны для будущего успешного грудного вскармливания.
- Для пропаганды и поддержки грудного вскармливания необходим многоуровневый подход: соответствующая политика на федеральном уровне и уровне штата, отношение больниц и врачей, поддержка и обучение родителей. Инициатива Baby Friendly играет большую роль в пропаганде грудного вскармливания.
- Грудное вскармливание обладает защитным эффектом как для младенцев, так и для матерей.
- Противопоказаний для грудного вскармливания немного: метаболические расстройства, некоторые инфекции и фармакотерапия.
- Всем младенцам, находящимся на грудном вскармливании, требуется 400 МЕ/день витамина D в виде добавок.
- Наиболее распространенными проблемами для матерей при грудном вскармливании являются болезненность и нагрубание молочных желез и трещины сосков.
- Частота кормления ребенка грудью в первые 3 дня жизни обратно пропорциональна уровню билирубина; частое кормление стимулирует выход мекония и экскрецию билирубина в стуле.
- Желтуха грудного вскармливания является непрямой гипербилирубинемией, которая обычно неопасна и достигает пика в возрасте 1–2 недель. Ядерная желтуха наблюдается очень редко.
- Дополнительное питание рекомендуется с 6-месячного возраста.
- Здоровые дети не нуждаются в дополнительной воде или соках.
- Мед (риск ботулизма) не следует давать детям младше 1 года.
- Ранний кариес у детей, вызванный дисбалансом между повышенным уровнем сахара и бактериями во рту и снижением выработки слюны, может развиться уже в возрасте 6 месяцев. Правильный рацион и регулярная чистка зубов помогают контролировать фактор сахара и бактерии.

ГЛАВА 28

Питание здорового ребенка и подростка

- Здоровое питание помогает детям расти, успешно развиваться и обучаться, а также предотвращает ожирение и связанные с ним болезни, такие как диабет.
- Формирование здоровых пищевых привычек в детстве является важной профилактической мерой.
- Кишечная микрофлора и человеческий микробиом начинают формироваться с рождения. От этих микробов, присутствующих в желудочно-кишечном тракте, в значительной мере зависят здоровье и болезни.
- Коровье молоко следует давать ребенку не ранее возраста 12 месяцев. Нежирное (2%) или цельное молоко рекомендуется до 2-летнего возраста, после чего ребенок должен получать обезжиренное молоко или молоко 1%-ной жирности.

- Следует избегать избыточного потребления молока (более 700 мл/день), поскольку это может привести к железодефицитной анемии из-за недостаточного поступления железа и кровопотерь в кишечнике вследствие колита, вызванного молочным белком.
- Не рекомендуется избегать продуктов с высокой аллергенностью (рыбы, орехов, арахиса, молочных продуктов и яиц); напротив, их раннее введение в рацион может предотвратить аллергию.
- Соки не рекомендуется давать детям до 1 года; после 2 лет — не более 120 мл в день; после 7 лет — не более 170 мл в день.
- У маленьких детей употребление большого количества сока может вызвать диарею.
- Программа Министерства сельского хозяйства США ChooseMyPlate предоставляет родителям информацию о видах пищи, полезных для ребенка.
- Американские дети потребляют чрезмерное количество соли. Дневная норма соли составляет 1900–2300 мг.
- Недостаточное потребление кальция в подростковом возрасте приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья костей. Хорошими источниками кальция являются молоко, йогурты, обогащенный апельсиновый сок, сыр, творог, соя и тофу.
- Дефицит железа может развиться у девочек-подростков из-за обильных менструаций.

ГЛАВА 29

Ожирение

- Детское ожирение в США достигло эпидемического размаха; 17% американских детей страдают ожирением.
- Ожирение у детей старше 2 лет определяется как индекс массы тела (ИМТ) выше 95-го процентиля в таблицах соответствия ИМТ возрасту и росту (таблицы Центров по контролю и профилактике заболеваний США).
- Дети с избыточным весом и ожирением часто остаются такими же и во взрослом возрасте и страдают от хронических заболеваний.
- *Национальный обзор здоровья и питания* в 2016 году установил, что наибольшие различия в распространенности ожирения в период с 2011 по 2014 год наблюдались в латиноамериканских семьях и зависели от уровня образования главы семьи.
- Менее 5% детей, страдающих ожирением, имеют генетические синдромы, предрасполагающие к ожирению, или генные мутации.
- Врачи рекомендуют не менее 60 минут физической активности в день.
- Рекомендуется употреблять здоровую пищу и продукты с высокой питательной ценностью.
- Ожирение в детском возрасте негативно воздействует на все системы органов. Профилактика является основой успешного контроля детского ожирения.
- Врач должен помочь пациенту, стремящемуся сбросить вес, установить цели, которые должны быть: конкретными, измеримыми, достижимыми, реалистичными и своевременными.
- Радикальные методы, такие как бариатрическая операция, могут рассматриваться в случае крайней степени ожирения, если другие меры оказались неэффективными.

ГЛАВА 30

Недостаточное питание

- Недостаточное питание обычно является результатом неадекватного поступления пищи, доступа к ней или ее использования; плохих санитарных условий и отсутствия медицинского обслуживания; хронических заболеваний; и/или неправильного кормления и ухода за ребенком.
- Установлены международные стандарты, которые позволяют нормировать антропометрические данные ребенка, используя z-показатель.
- Причинами первичной белково-энергетической недостаточности (БЭН) являются социальные и экономические факторы, которые приводят к недостатку продуктов питания.
- Вторичная БЭН развивается у детей с повышенными энергетическими потребностями (инфекции, травмы, рак), увеличенной потерей калорий (мальабсорбция), сниженным поступлением калорий в организм (анорексия, рак, ограничение поступления пищи через рот, социальные факторы) или сочетанием этих трех факторов.
- *Маразм* является результатом физиологического ответа организма на неадекватное поступление калорий и питательных веществ.
- *Квашиоркор* является результатом недостаточного поступления в организм белков при нормальном количестве калорий в пище.
- Адекватный вес не всегда означает правильное питание, так как вес может увеличиваться в результате отеков, вызванных недостаточным питанием.
- Недоедание часто сопровождается дефицитом витамина А и цинка.
- При БЭН, а также при дефиците рибофлавина, биотина и незаменимых жирных кислот может наблюдаться дерматит.
- При дефиците тиамина и витаминов B_6, B_{12} и Е может развиться нейропатия.
- Лечение дефицита железа следует проводить только после полного восстановления нормального питания.

ГЛАВА 31

Дефицит витаминов и минералов

- Факторами риска дефицита микронутриентов в развитых странах являются: исключение из рациона целых групп продуктов, синдромы мальабсорбции и состояния, вызывающие повышенную физиологическую потребность в этих микронутриентах.
- Дети, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, имеют повышенный риск дефицита витаминов D и К. Американская академия педиатрии рекомендует ис-

пользовать добавки витамина D для всех детей, получающих только грудное молоко, в количестве 400 МЕ/день, начиная с рождения и до того времени, когда ребенок начнет получать более 1000 мл/день смеси или молока, обогащенного витамином D, после достижения возраста 12 месяцев. Американская академия педиатрии рекомендует парентеральное введение витамина K всем новорожденным для профилактики геморрагической болезни новорожденных.

- Недостаток ниацина (витамина B_3) приводит к пеллагре: слабость, светочувствительность, дерматит, рвота, диарея, деменция.
- Дефицит витамина B_{12} приводит к мегалобластной анемии, периферической нейропатии, дегенерации задних отделов спинного мозга и витилиго.
- Последствиями дефицита фолата являются гиперсегментированные нейтрофилы, макроцитарная анемия и дефекты нервной трубки.
- Цинга: сочетание раздражительности, пурпуры, кровоточивости десен, периостальных кровоизлияний, болезненности костей в результате дефицита аскорбиновой кислоты (витамина C).
- Жирорастворимые витамины — это витамины A, D, E и K.
- Дефицит витамина D проявляется рахитом у детей и остеомаляцией у подростков после полового созревания. Клинические проявления рахита включают краниотабес, рахитические четки и расширенный передний родничок у младенцев и O-образные или X-образные ноги у более старших детей.
- Диагноз железодефицитной анемии ставится на основании таких лабораторных показателей, как микроцитарная гипохромная анемия, низкий сывороточный ферритин, низкий уровень сывороточного железа, сниженное насыщение трансферрина, нормальная или повышенная ширина распределения эритроцитов и повышенная способность к связыванию железа.
- Из-за риска развития флюороза дети не должны получать фторидные добавки до возраста 6 месяцев.

ЖИДКОСТИ И ЭЛЕКТРОЛИТЫ

Алана М. Карп | Ларри А. Гринбаум

ГЛАВА 32

Поддерживающая жидкостная терапия

СОСТАВ ОРГАНИЗМА

Вода является основным компонентом человеческого тела. Общее количество воды в организме (**общая вода организма — ОВО**) варьирует в зависимости от возраста. У плода этот показатель высок, но у доношенного новорожденного снижается до 75% массы тела; у недоношенных младенцев содержание воды выше. В течение первого года жизни ОВО снижается до 60% массы тела и в основном остается на этом уровне до полового созревания. В период пубертата у женщин увеличивается количество жировой ткани, а у мужчин — мышечной. Поскольку в жировой ткани содержание воды ниже, чем в мышечной, к концу пубертатного периода ОВО у мужчин остается на уровне 60%, а у женщин снижается до 50%. При обезвоживании ОВО снижается и составляет меньший процент массы тела.

ОВО включает два основных сектора (компартмента): **внутриклеточную жидкость** и **внеклеточную жидкость**. У плода и новорожденного объем внеклеточной жидкости превышает объем внутриклеточной. Нормальный постнатальный диурез вызывает немедленное снижение объема внеклеточной жидкости. За этим снижением следует увеличение объема внутриклеточной жидкости, вызванное клеточным ростом. К концу первого года жизни объемы вне- и внутриклеточной жидкости примерно соответствуют объемам взрослого человека. Внеклеточная жидкость составляет 20–25% массы тела, внутриклеточная — 30–40% (рис. 32.1). С началом пубертата возросшая мышечная масса у мужчин приводит к увеличению у них объема внутриклеточной жидкости по сравнению с женщинами.

Внеклеточная жидкость подразделяется на **воду плазмы** и **интерстициальную жидкость** (см. рис. 32.1). Вода плазмы составляет 5% массы тела. Объем крови при гематокрите 40% обычно составляет 8% массы тела, хотя он выше у новорожденных и младенцев. Интерстициальная жидкость, которая обычно составляет около 15% массы тела, резко увеличивается при заболеваниях, сопровождающихся отеками, таких как сердечная недостаточность, энтеропатия с потерей белков, печеночная недостаточность и нефротический синдром.

Состав электролитов во вне- и внутриклеточной жидкости разный. Натрий и хлор являются доминантными катионом и анионом во внеклеточной жидкости. Калий — преобладающий катион внутриклеточной жидкости, а белки, органические анионы и фосфат — ее основные анионы. Различие между анионами внутри- и внеклеточной жидкости объясняется главным образом наличием внутриклеточных молекул, которые не пересекают клеточную мембрану — барьер, разделяющий эти два водных компартмента. В отличие от анионов распределение катионов — натрия и калия — зависит от активности Na^+, K^+ АТФазного насоса, который вытягивает натрий из клеток в обмен на калий.

РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ОБЪЕМА И ОСМОЛЯЛЬНОСТИ

Нормальное функционирование клеток требует тщательного регулирования осмоляльности плазмы и внутрисосудистого объема жидкости. Эти параметры контролируются независимыми системами водного баланса, который определяет осмоляльность, и балансом натрия, определяющий объем. Поддержание нормальной **осмоляльности** зависит от контроля водного баланса. Контроль **объема** зависит от регуляции баланса натрия.

Осмоляльность плазмы постоянно поддерживается на уровне 285–295 мОсм/кг посредством регуляции потребления воды и ее потерь с мочой. Небольшое повышение осмоляльности плазмы вызывает жажду. Потери воды с мочой регулируются секрецией **антидиуретического гормона (АДГ)**, уровень которого возрастает в ответ на повышение осмоляльности плазмы. АДГ, стимулируя реабсорбцию воды в почечных канальцах, снижает ее потери с мочой. Контроль осмоляльности подчиняется поддержанию адекватного внутрисосудистого объема. При значительном снижении объема стимулируется секреция АДГ и жажда независимо от осмоляльности плазмы.

Снижение и увеличение объема могут привести к значительной заболеваемости и смертности. Поскольку натрий является основным внеклеточным катионом и ограничен внеклеточной жидкостью, адекватное содержание натрия необходимо для поддержания внутрисосудистого объема. Баланс натрия регулируется почками, поскольку гомеостатический контроль поступления натрия в организм незначительный, хотя иногда наблюдается тяга к соленой пище, обычно у детей с хроническими почечными потерями соли

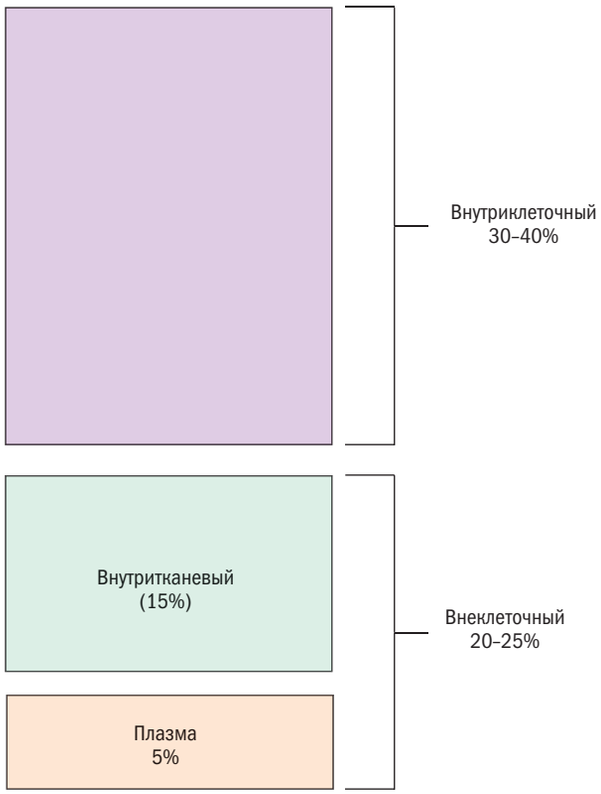


РИС. 32.1 Компартменты общей воды организма, в процентах от массы тела у детей (после периода новорожденности) и взрослых. (Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2016: 347).

или недостаточностью надпочечников. Почки регулируют натриевый баланс, изменяя процент фильтруемого натрия, который реабсорбируется нефроном. **Ренин-ангиотензиновая система** является важным регулятором почечной реабсорбции и экскреции натрия. Юкстагломерулярный аппарат вырабатывает ренин в ответ на снижение *эффективного* внутрисосудистого объема. Ренин расщепляет ангиотензиноген, в результате образуется ангиотензин I, который с помощью ангиотензинпревращающего фермента переходит в ангиотензин II. Функции ангиотензина II включают непосредственную стимуляцию проксимальных канальцев для повышения реабсорбции натрия и стимуляцию надпочечников для повышения секреции альдостерона, который увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных нефронах. И наоборот, увеличение объема стимулирует синтез **предсердного натрийуретического пептида**, повышающего экскрецию натрия с мочой.

ИНФУЗИОННЫЕ ЖИДКОСТИ

Инфузионная поддерживающая терапия используется у детей, которые не могут получать энтеральное питание. Помимо инфузионной терапии, детям может потребоваться **возмещение жидкости** при ее значительных постоянных потерях, например при диарее, рвоте или дренаже через назогастральную трубку. Кроме того, при обезвоживании пациент также нуждается в восполнении дефицита жидкости (см. главу 33).

ТАБЛИЦА 32.1 Расчет объема инфузионной жидкости и скорости инфузии по весу тела

ВЕС ТЕЛА (КГ)	ОБЪЕМ В ДЕНЬ	СКОРОСТЬ В ЧАС
0–10	100 мл/кг	4 мл/кг/час
11–20	1000 мл + 50 мл/кг на каждый 1 кг > 10 кг	40 мл/час + 2 мл/кг/час × (вес–10)
> 20	1500 мл + 20 мл/кг на каждый 1 кг > 20 кг*	60 мл/час + 1 мл/кг/час × (вес–20)**

* Максимальный объем в день в норме 2400 мл.
** Максимальная скорость в норме 100 мл/час.

Инфузионные жидкости состоят из водного раствора, содержащего глюкозу, натрий, калий и хлорид. Этот раствор восполняет потери электролитов с мочой и стулом, а также потери воды с мочой, стулом, через кожу и легкие. Глюкоза в инфузионных растворах составляет примерно 20% нормальных потребностей. Этого достаточно, чтобы предотвратить развитие «голодного» кетоацидоза и снизить деградацию белков, которая развивается при недостаточном поступлении калорий в организм.

Инфузионные жидкости не обеспечивают необходимого количества калорий, белков, жиров, минералов и витаминов. Пациент не должен находиться на инфузионной поддерживающей терапии длительное время, поэтому детей, которые не могут получать энтеральное питание дольше нескольких дней, переводят на парентеральное питание (см. главу 34).

Ежедневные потери воды бывают измеряемыми (моча и стул) и неизмеряемыми (неощутимые потери через кожу и легкие). Невозможность возмещения этих потерь приводит к жажде и в итоге к обезвоживанию. В таблице 32.1 приведена система расчета **суточной потребности в инфузии воды** в зависимости от веса пациента.

После расчета потребности в воде и электролитах, дети обычно получают D5 (5%-ный раствор декстрозы) в 1/2 физиологического раствора плюс 20 мЭкв/л KCl в качестве инфузионной поддерживающей терапии. Это подразумевает, что у ребенка нет каких-либо заболеваний, которые требовали бы коррекции либо объема, либо электролитного состава инфузионной жидкости. У детей с почечной недостаточностью может присутствовать гиперкалиемия или неспособность к экскреции калия, поэтому им не подходит раствор с 20 мЭкв/л KCl. У детей с комплексными нарушениями коррекция электролитного состава и скорости инфузии раствора может быть выполнена эмпирическим путем на основе измерения электролитов и оценки водного баланса.

ГЛАВА 33
Обезвоживание и заместительная терапия

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Существует три источника потери воды — составляющие поддерживающей водной терапии (см. главу 32): моча (60%); **неощутимые потери** через кожу и легкие (35%); и стул (5%) (таблица 33.1). Потоотделение не является неощутимым

и, в отличие от потерь в результате испарения, пот содержит воду и электролиты.

Различные клинические ситуации влияют на поддержание нормального водного баланса (таблица 33.2). Испарение воды через кожу может быть выше у недоношенных младенцев, которые находятся под обогревателями и получают фототерапию. Ожоги приводят к обильной потере воды и электролитов (см. главу 44). Повышение температуры тела усиливает неощутимые потери. Тахипноэ или трахеостомия повышают испарение через легкие.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является потенциальным источником значительных потерь воды и электролитов. Ребенок, который теряет много жидкости из ЖКТ, должен получать **заместительную жидкостную терапию**, пропорциональную потерям (таблица 33.3).

Мочеиспускание является основной причиной потери воды. Такие заболевания, как почечная недостаточность и синдром неадекватного антидиуретического гормона (СНАДГ), могут привести к снижению объема мочи. Инфузионная терапия может вызвать жидкостную перегрузку у пациента с олигурией и анурией, если причиной является острое поражение почек. И наоборот, некоторые заболевания могут вызвать усиленное мочеиспускание: они включают фазу полиурии при остром поражении почек, сахарный диабет и несахарный диабет. При избыточном выделении мочи пациент должен получать большее количество жидкости при инфузионной терапии для предотвращения обезвоживания.

Коррекция поддерживающей инфузионной терапии при сниженном или повышенном мочевыделении аналогична (таблица 33.4). Неощутимые потери восполняются за счет раствора, который вводится со скоростью, составляющей одну треть нормальной скорости инфузии. Использование такого режима у детей с **анурией** теоретически поддерживает жидкостный баланс, с оговоркой, что одна треть инфузионной жидкости — это *примерный* показатель неощутимых потерь. Эта скорость может корректироваться на основании мониторинга веса пациента и состояния гидратации. Ребенок с **олигурией** должен получать заместительный раствор. Большинству детей с полиурией (за исключением детей с сахарным диабетом [см. главу 171]) требуется восполнение неощутимых потерь и потерь с мочой.

Потери жидкости при хирургическом дренировании и дренажных трубках в грудной клетке, если они значительны, должны измеряться и восполняться. **Потери из третьего пространства** проявляются отеками и асцитом и вызваны перемещением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное. Потери из третьего пространства нельзя оценить количественно. Тем не менее они могут быть значительными и привести к снижению внутрисосудистого объема, несмотря на прибавку в весе за счет отека и асцита. Замещение жидкостных потерь из третьего пространства проводится эмпирически, но их можно ожидать у пациентов из группы риска, например у детей с сепсисом, шоком, ожогами или перенесших абдоминальную хирургическую операцию. Потери из третьего пространства и из дренажной трубки в грудной клетке являются изотоническими и обычно требуют замещения изотонической жидкостью,

ТАБЛИЦА 33.1 Составляющие поддерживающей водной терапии

Моча	60%
Неощутимые потери через кожу и легкие	35%
Стул	5%

ТАБЛИЦА 33.2 Коррекция поддерживающей водной терапии

ИСТОЧНИК	ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В ЖИДКОСТИ	ПРИЧИНЫ СНИЖЕННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В ЖИДКОСТИ
Кожа	Излучающий обогреватель Фототерапия Повышение температуры тела Потоотделение Ожоги	Инкубатор (недоношенные дети)
Легкие	Тахипноэ Трахеостомия	Увлажнитель воздуха
ЖКТ	Диарея Рвота Назогастральная трубка	
Почки	Полиурия	Олигурия Анурия
Разные	Хирургический дренаж Потери из третьего пространства	Гипотиреоз

* ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ТАБЛИЦА 33.3 Коррекция поддерживающей жидкостной терапии при потерях из желудочно-кишечного тракта

СРЕДНИЙ СОСТАВ	ПОДХОД К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ДИАРЕЯ	ЗАМЕЩЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ ПОТЕРЬ СО СТУЛОМ
Натрий: 55 мЭкв/л	Раствор: 5% декстрозы в 1/4 физраствора + 20 мЭкв/л хлорида калия Восполнять потери со стулом мл/мл каждые 1–6 часов
Калий: 25 мЭкв/л	
Бикарбонат: 15 мЭкв/л	
ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК	ЗАМЕЩЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧНЫХ ПОТЕРЬ
Натрий: 60 мЭкв/л	Раствор: физраствор + 10 мЭкв/л хлорида калия Восполнять потери мл/мл каждые 1–6 часов
Калий: 10 мЭкв/л	
Хлорид: 90 мЭкв/л	

ТАБЛИЦА 33.4 Коррекция поддерживающей жидкостной терапии при почечных потерях

ОЛИГУРИЯ/АНУРИЯ	ПОЛИУРИЯ
Перевести пациента на режим восполнения неощутимых потерь (1/3 обычной поддержки)	Перевести пациента на режим восполнения неощутимых потерь (1/3 обычной поддержки)
Замещать количество выделенной мочи мл/мл 1/2 физраствора	Измерять содержание электролитов в моче
	Замещать количество выделенной мочи мл/мл раствором с учетом измерений электролитов

например физиологическим раствором или раствором Рингера. Коррекция количества жидкости, замещающей потери из третьего пространства, проводится на основе постоянной оценки внутрисосудистого объема.

ОБЕЗВОЖИВАНИЕ

Обезвоживание, чаще всего вызванное гастроэнтеритом, встречается у детей. Первым шагом терапии является оценка степени обезвоживания. Степень обезвоживания определяет срочность вмешательства и объем жидкости, необходимый для восполнения потерь. В таблице 33.5 приведены клинические признаки различной степени обезвоживания.

Пациент с **легкой степенью обезвоживания** почти не имеет специфических признаков и симптомов. Анамнез может дать информацию о сниженном потреблении жидкости, однако чаще — о ее усиленных потерях. У ребенка с **умеренной степенью обезвоживания** признаки и симптомы более выражены. Пациент нуждается в достаточно быстром вмешательстве. Пациент с **тяжелой степенью обезвоживания** находится в критическом состоянии. Падение артериального давления может указывать на неадекватную перфузию жизненно важных органов (шок) (см. главу 40). Таким пациентам необходима срочная интенсивная внутривенная терапия. Клиническая оценка обезвоживания является примерной; ее необходимо проводить постоянно во время терапии. Степень обезвоживания может недооцениваться при гипернатриемической дегидратации, поскольку осмотический сдвиг воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное помогает сохранить внутрисосудистый объем.

Лабораторные показатели

Сывороточные концентрации азота мочевины крови (blood urea nitrogen — BUN) и креатинина являются важными показателями при оценке степени обезвоживания ребенка. Потери объема при почечной недостаточности могут вызвать непропорциональное повышение BUN без изменения (или с минимальными изменениями) концентрации креатинина. Это является следствием повышенной пассивной реабсорбции мочевины в проксимальных канальцах, вызванной нормальной почечной консервацией натрия и воды. Повышение BUN может отсутствовать или быть неочевидным у ребенка с белковой недостаточностью, поскольку выработка мочевины зависит от деградации белка. И наоборот, BUN может быть повышен у ребенка с усиленной продукцией мочевины, как это происходит у детей при желудочно-кишечном кровотечении или у детей, получающих глюкокортикоиды. Значительное повышение концентрации креатинина свидетельствует о повреждении почек.

Удельный вес мочи обычно повышен (≥ 1,025) в случае сильного обезвоживания, но снижается после регидратации. При обезвоживании в моче могут присутствовать гиалиновые и зернистые цилиндры, лейкоциты, эритроциты и 30–100 мг/дл белка. Эти показатели не связаны с выраженной почечной патологией и могут вернуться к норме после лечения. Гемоконцентрация в результате обезвоживания повышает гематокрит и гемоглобин.

Расчет дефицита жидкости

Помимо воды, ребенок при обезвоживании теряет натрий и калий. Дефицит жидкости рассчитывается как процент обезвоживания, умноженный на вес пациента (дефицит для ребенка весом 10 кг [10% от 10 кг] составит 1 л).

Лечение обезвоживания

Ребенок с дегидратацией нуждается в немедленном медицинском вмешательстве, поскольку необходимо убедить-

ТАБЛИЦА 33.5 Оценка степени обезвоживания

	ЛЕГКАЯ	УМЕРЕННАЯ	ТЯЖЕЛАЯ
Младенцы	5%	10%	15%
Подростки	3%	6%	9%
Младенцы и маленькие дети	Жажда, отсутствие сна, беспокойство	Жажда, беспокойство или апатия, раздражительность	Сонливость, хромота, холодная кожа, испарина, цианоз конечностей, вероятность комы
Более старшие дети	Жажда, отсутствие сна	Жажда, отсутствие сна (обычно)	Обычно в сознании (но сознание снижено), понимает речь; холодная кожа, испарина, цианоз конечностей; сморщенная кожа на пальцах рук и ног; мышечные судороги
ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ			
Тахикардия	Отсутствует	Присутствует	Присутствует
Прощупываемый пульс	Присутствует	Слабый	Снижен
Давление	Норма	Ортостатическая гипотензия	Гипотензия
Кожная перфузия	Норма	Норма	Сниженная или неровная
Тургор кожи	Норма	Слегка снижен	Снижен
Родничок	Норма	Слегка вдавлен	Запавший
Слизистые оболочки	Влажные	Сухие	Очень сухие
Слезы	Присутствуют	Присутствуют или отсутствуют	Отсутствуют
Дыхание	Норма	Глубокое, может быть частым	Глубокое и частое
Мочевыделение	Норма	Олигурия	Анурия или тяжелая олигурия

Данные ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения).

ТАБЛИЦА 33.6	Заместительная терапия при обезвоживании
Восстановить внутрисосудистый объем	
Физиологический раствор: 20 мл/кг в течение 20 минут	
Повторить при необходимости	
Быстрое восполнение объема: 20 мл/кг физраствора (максимум = 1 л) в течение 2 часов	
Рассчитать суточную потребность в жидкости (поддерживающая терапия + дефицит объема)	
Вычесть объем уже введенного изотонического раствора из суточной потребности	
Ввести рассчитанный объем в течение 24 часов, используя D5 в 1/2 физраствора + 20 мЭкв/л KCl	
Возмещать потери жидкости, если они продолжаются	

ТАБЛИЦА 33.7	Мониторинг при регидратации
Жизненно важные признаки	
Пульс	
Артериальное давление	
Поступление и выделение жидкости	
Баланс жидкости	
Объем выделяемой мочи и ее удельный вес	
Физикальный осмотр	
Вес	
Клинические признаки обезвоживания или избытка жидкости	
Электролиты	

ся, что его ткани получают адекватную перфузию (см. главу 40). Эта реанимационная фаза требует быстрого восстановления внутрисосудистого объема, которое проводится с помощью изотонического раствора, например физиологического раствора или раствора Рингера (лактата Рингера). Кровь является подходящей жидкостью для детей с острой кровопотерей, однако она не всегда доступна на первой стадии реанимации. Ребенку вводится болюсная доза (обычно 20 мл/кг) изотонического раствора на протяжении 20 минут. Ребенку с сильным обезвоживанием может потребоваться несколько болюсных доз и более скоростная инфузия. Первоначальная реанимация и регидратация считаются завершенными, когда у ребенка исчезают признаки резкого снижения внутрисосудистого объема жидкости. Обычно ребенок становится более живым, у него снижается пульс, нормализуется давление и улучшается перфузия.

После нормализации внутрисосудистого объема необходимо составить план инфузионной терапии на последующие 24 часа (таблица 33.6). Чтобы убедиться, что внутрисосудистый объем восстановлен, пациент получает дополнительную болюсную дозу (20 мл/кг) изотонического раствора в течение 2 часов. Общие потребности ребенка в жидкости суммируются (поддерживающая терапия плюс дефицит). Объем изотонической жидкости, которую ребенок получил в процессе реанимации, вычитается из этой суммы. Оставшийся объем жидкости вводится в течение 24 часов. Калий обычно не добавляют в инфузионные растворы до первого мочеиспускания, если нет выраженной гипокалиемии.

Дети со значительными длительными потерями жидкости нуждаются в получении адекватного количества заместительного раствора.

МОНИТОРИНГ И КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипернатриемия
Гипонатриемия

Все расчеты в инфузионной терапии являются приблизительными, поэтому необходимо осуществлять мониторинг состояния пациента во время лечения и корректировать терапию в зависимости от клинической ситуации (таблица 33.7).

Гипонатриемическая дегидратация развивается у детей, страдающих диареей и потребляющих гипотоническую жидкость (воду или разведенную смесь). Уменьшение объема стимулирует секрецию антидиуретического гормона, предотвращая экскрецию воды, что должно скорректировать гипонатриемию. У некоторых пациентов развиваются симптомы гипонатриемии (преимущественно неврологические) (см. главу 35). Большинство пациентов с гипонатриемической дегидратацией хорошо восполняют объем при универсальном подходе, представленном в таблице 33.6. Следует избегать слишком быстрой коррекции гипонатриемии (> 12 мЭкв/л за 24 часа), из-за возможного отдаленного риска **центрального понтинного миелинолиза**.

Гипернатриемическая дегидратация обычно является следствием неспособности принимать жидкость внутрь из-за ее недоступности, неработающих механизмов жажды (неврологические нарушения), неукротимой рвоты или анорексии. Движение воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное во время гипернатриемической дегидратации частично защищает от потерь внутрисосудистого объема. Диурез может сохраняться дольше, и тахикардия менее выражена. Дети с таким типом дегидратации часто апатичны и раздражительны. Гипернатриемия может вызвать озноб, гипертонус, гиперрефлексию и судороги. Более тяжелые неврологические симптомы развиваются при кровоизлиянии в мозг или тромбозе синусов твердой мозговой оболочки.

Слишком быстрое лечение гипернатриемической дегидратации связано с серьезными осложнениями и значительной смертностью. Во время развития гипернатриемии в мозге образуются **идиогенные осмоли**. Идиогенные осмоли повышают осмоляльность внутри клеток мозга, обеспечивая их защиту от сморщивания в результате выхода воды из клеток в гипертоническую внеклеточную жидкость. Эти идиогеные осмоли медленно исчезают в процессе коррекции гипернатриемии. При быстром снижении внеклеточной осмоляльности в процессе лечения, создается новый градиент, который вызывает движение воды из внеклеточного пространства в клетки, вызывая **отек мозга**. Симптомы отека включают головные боли, изменение ментального статуса, судороги и образование потенциально летальных мозговых грыж.

Для минимизации риска отека мозга во время лечения гипернатриемической дегидратации сывороточная концен-



РИС. 33.1 Стратегия коррекции гипернатриемической дегидратации

трация натрия не должна снижаться более чем на 12 мЭкв/сутки (рис. 33.1). Выбор и скорость инфузионной терапии не так важны, как постоянный мониторинг концентрации натрия и коррекция терапии на основании полученных результатов (рис. 33.1). Тем не менее первая реанимационная фаза терапии остается такой же, как и при других видах обезвоживания.

Оральная регидратация

Легкая или умеренная степень обезвоживания, вызванного диареей любой этиологии, эффективно лечится использованием простого перорального регидратационного раствора (ПРР), содержащего глюкозу и электролиты (см. главу 112). ПРР обеспечивает совместный транспорт глюкозы и натрия в кишечнике. Оральная регидратационная терапия значительно снизила заболеваемость и смертность от острой диареи, однако она не так часто используется в развитых странах. Ее следует применять в большинстве случаев легкой или умеренной дегидратации, вызванной поносом. Оральная регидратационная терапия дешевле, чем инфузионная, и реже вызывает осложнения. Внутривенная инфузия требуется пациентам с тяжелой степенью обезвоживания, пациентам с неукротимой рвотой, пациентам, не способным пить из-за крайней слабости, ступора или комы, а также пациентам с растяжением желудка или кишечника. Быстро абсорбируемый ондансетрон может быть использован для лечения рвоты, облегчая оральную регидратацию.

Согласно рекомендациям по оральной регидратации 50 мл/кг ПРР следует давать в течение 4 часов пациентам с легкой степенью дегидратации и 100 мл/кг в течение 4 часов пациентам с умеренной степенью. Дополнительно ПРР назначается при продолжающихся потерях жидкости вследствие диареи или рвоты: еще 10 мл/кг ПРР даются на каждый стул. Поступление жидкости должно быть снижено, если пациент достиг полной регидратации раньше, чем ожидалось или если у него появились периорбитальные отеки. После регидратации пациент может перейти на обычный рацион (грудное молоко, молочные смеси).

После достижения полной регидратации, следует проводить поддерживающую терапию, используя 100 мл ПРР/кг в течение суток, пока не прекратится диарея. Грудное вскармливание или питание молочными смесями должны быть возобновлены не позднее чем через сутки. Пациентам с более тяжелой диареей требуется дальнейшее наблюдение. Объем ПРР должен соответствовать объему потерь жидкости со стулом. Если невозможно измерить объем стула, следует принимать 10–15 мл ПРР/кг.

ГЛАВА 34
Парентеральное питание

Парентеральное питание (ПП) необходимо, когда энтеральное питание не обеспечивает питательные потребности пациента. Энтеральное питание всегда предпочтительно, поскольку оно является более физиологичным, менее дорогостоящим и ассоциируется с меньшим количеством осложнений. Если пациент хотя бы частично получает энтеральное питание, число осложнений снижается.

ПОКАЗАНИЯ

Многие клинические ситуации обусловливают необходимость ПП (таблица 34.1). ПП часто назначается в отделениях интенсивной терапии при низкой толерантности

к энтеральному кормлению, обычно вследствие временного илеуса; подозрениях на кишечную ишемию или риске аспирационной пневмонии. **Синдром короткой кишки** является наиболее частым показанием к длительному ПП; он может быть вызван врожденной аномалией ЖКТ или являться следствием некротизирующего энтероколита (см. главу 63). Некоторые пациенты с хроническими показаниями к ПП могут со временем быть переведены на частичное или полное энтеральное питание.

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

ПП может осуществляться через периферический или центральный венозный катетер (ЦВК). Длительное ПП следует проводить через ЦВК. Экстренное ПП может проводиться через периферический катетер, хотя часто используют временный ЦВК. Большинству детей с онкологическими заболеваниями и трансплантацией костного мозга ставится ЦВК. **Периферический ввод центрального катетера** является удобной возможностью получить доступ к центральным венам в экстренных ситуациях из-за менее высокого риска, чем при использовании стандартного ЦВК.

Периферический катетер имеет два существенных ограничения. Во-первых, он часто выходит из строя, что влечет за собой необходимость временного прекращения ПП и потенциально болезненную установку нового катетера. Во-вторых, высокая осмоляльность раствора вызывает **флебит** периферических вен; это ведет к ограничению содержания декстрозы и аминокислот в составе периферического ПП. Содержание декстрозы не может быть выше 12%, но должно быть ниже при высокой концентрации аминокислот. Жировая эмульсия имеет низкую осмоляльность, и поэтому может вводиться через тот же периферический катетер, что и раствор декстрозы и аминокислот. Пациенты могут получать адекватное ПП через периферический катетер, однако при этом его объем должен быть выше, чем при ЦВК, из-за ограничения концентрации декстрозы и аминокислот. Эта ситуация может вызвать трудности у пациентов, которые не могут переносить большие объемы жидкости.

ТАБЛИЦА 34.1 Показания к парентеральному питанию

ОСТРЫЕ
Недоношенность
Травма
Ожоги
Операция на кишечнике
Мультиорганная недостаточность
Трансплантация костного мозга
Злокачественные опухоли
ХРОНИЧЕСКИЕ
Синдром короткой кишки
Трудноизлечимая диарея
Кишечная псевдообструкция
Воспалительное заболевание кишечника
Иммунодефицит

СОСТАВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

ПП обычно включает необходимое количество калорий, аминокислот, электролитов, минералов, незаменимых жирных кислот, витаминов, железа и микроэлементов. Калорийность ПП обеспечивается за счет декстрозы и жиров. Аминокислоты в ПП являются потенциальным источником энергии, но преимущественно должны использоваться для синтеза белков. ПП дается в виде двух отдельных растворов: декстроза плюс аминокислоты и 20%-ная жировая эмульсия. Раствор декстрозы имеет все необходимые составляющие парентерального питания за исключением жиров.

Концентрация декстрозы при периферическом ПП обычно составляет 10–12%, в то время как ПП, получаемое через ЦВК, имеет концентрацию декстрозы 20%, которая может увеличиваться до 25–30% у пациентов с режимом ограничения жидкости. Чтобы избежать гипергликемии, подачу декстрозы увеличивают постепенно. Получение белков осуществляется за счет аминокислот, поступающих в растворе с декстрозой. Целью является 0,8–2 г белка/кг за 24 часа у детей старшего возраста, 1,5–3 г/кг за 24 часа у доношенных младенцев и детей до 1 года, и 2,5–3,5 г/кг за 24 часа у недоношенных младенцев.

Электролитный и минеральный состав ПП зависит от возраста и основного заболевания. 20%-ная жировая эмульсия обеспечивает необходимое количество калорий и незаменимых жирных кислот. Начинают подачу жировой эмульсии со скорости 0,5–1 г/кг за 24 часа, постепенно увеличивая до получения пациентом адекватного количества калорий, что обычно составляет 2,5–3,5 г/кг за 24 часа. Жировая эмульсия обычно обеспечивает 30–40% необходимых калорий; эта доля не должна превышать 60%. Необходимо отслеживать концентрацию сывороточных триглицеридов: по мере увеличения скорости подачи эмульсии, снижая ее, если развивается значительная гипертриглицеридемия.

ОСЛОЖНЕНИЯ

ПП связано с потенциальными осложнениями. Использование ЦВК может сопровождаться осложнениями при установке (пневмоторакс, кровотечение), а также долговременными проблемами (тромбоз). **Катетер-ассоциированный сепсис**, чаще всего вызванный коагулаза-отрицательными стафилококками, является довольно распространенным осложнением и требует удаления катетера. Другие потенциальные патогены — это *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные бациллы и грибки. При тщательном мониторинге можно выявить такие осложнения, как электролитные нарушения, питательные дефициты, гипергликемия, избыток белков (азотемия и гипераммониемия).

Наиболее тяжелым осложнением длительного ПП является **холестатическая болезнь печени**, которая приводит к желтухе, циррозу и иногда к печеночной недостаточности. Современное ПП снижает риск болезни печени за счет уменьшения количества гепатотоксичных аминокислот. Лучшей профилактической стратегией является ранний переход на энтеральное питание, даже если пациент переносит только один тип пищи.

ГЛАВА 35

Нарушения баланса натрия

Почки регулируют баланс натрия и являются основным местом его экскреции. Натрий является уникальным среди электролитов, поскольку его концентрация определяется **водным балансом**, а не балансом самого элемента. При увеличении концентрации натрия повышенный уровень осмоляльности плазмы вызывает жажду и секрецию антидиуретического гормона (АДГ), который заставляет почки сохранять воду. Оба эти механизма повышают количество воды в организме, и концентрация натрия возвращается к норме. При гипонатриемии снижение осмоляльности плазмы уменьшает секрецию АДГ, и за счет последующей экскреции воды почками концентрация натрия возрастает. Хотя водный балансе обычно регулируется осмоляльностью, снижение объема воды также стимулирует жажду, секрецию АДГ и сохранение воды почками. Фактически снижение объема превалирует над осмоляльностью; снижение объема стимулирует секрецию АДГ, даже если у пациента гипонатриемия.

Экскреция натрия почками не зависит от осмоляльности плазмы. Эффективный объем плазмы регулирует количество натрия в моче посредством регуляторных систем, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую системы. При гипо- и гипернатриемии концентрация натрия в моче зависит не от его концентрации в сыворотке, а от соответствующих патофизиологических процессов.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипонатриемия

Этиология

Гипонатриемия может быть вызвана различными механизмами (рис. 35.1). Псевдогипонатриемия является лабораторным артефактом и наблюдается тогда, когда плазма содержит высокие концентрации белков или жиров. Этого не происходит, когда концентрация натрия определяется прямым ион-селективным электродом — методом, который сейчас все чаще используется в лабораториях. При истинной гипонатриемии измеренная осмоляльность плазмы низкая, в то время как при псевдогипонатриемии она находится в пределах нормы. Гиперосмоляльность, являющаяся результатом инфузии маннитола или гипергликемии, снижает концентрацию натрия, поскольку вода движется по осмотическому градиенту из внутриклеточного пространства во внеклеточное, разбавляя концентрацию натрия. Увеличение концентрации глюкозы на 100 мг/дл приводит к снижению сывороточного уровня натрия на 1,6 мЭкв/л. Поскольку проявления гипонатриемии обычно вызваны низкой осмоляльностью плазмы, пациенты с гипонатриемией, вызванной гиперосмоляльностью, не имеют симптомов гипонатриемии и не требуют ее коррекции.

Классификация истинной гипонатриемии основана на объеме воды в организме пациента (см. рис. 35.1). При **гиповолемической гипонатриемии** у ребенка наблюдается

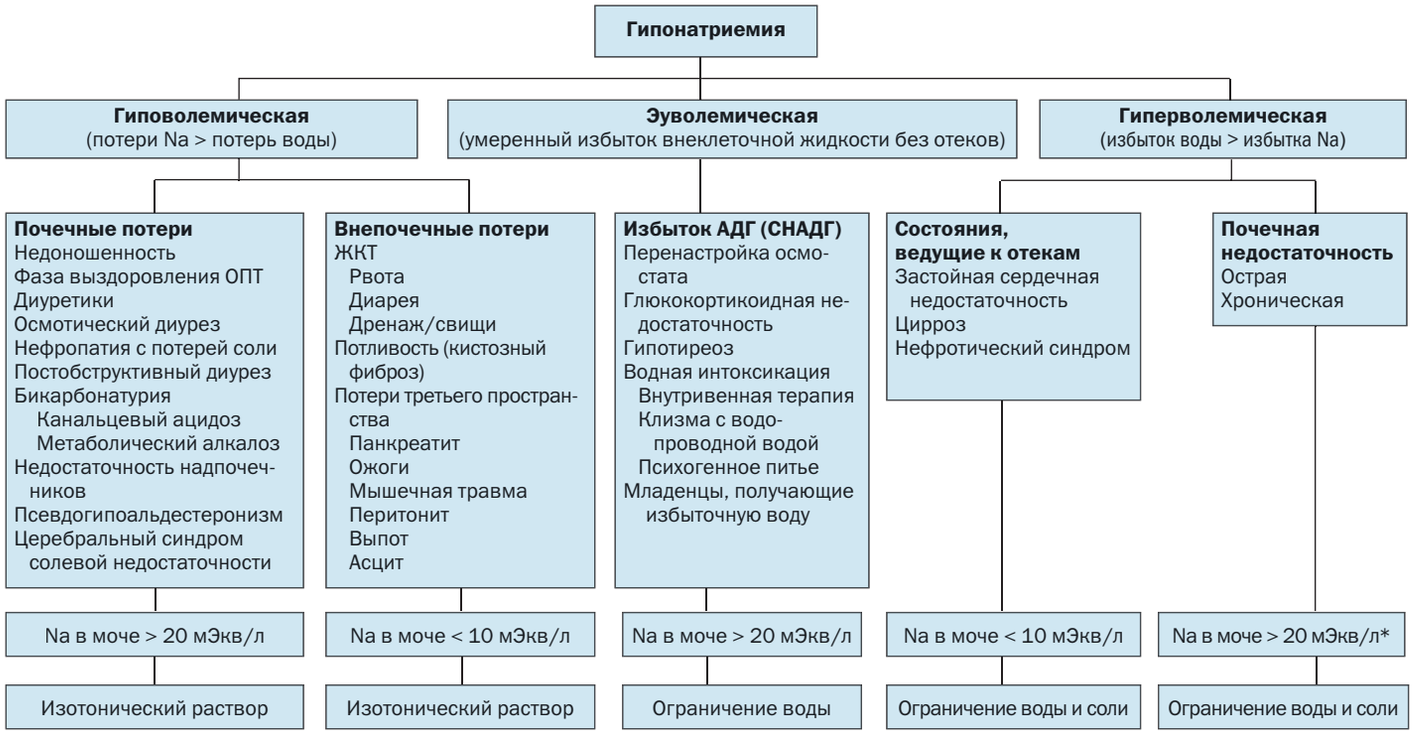


РИС. 35.1 Классификация, диагноз и лечение гипонатриемии.
* При водной интоксикации концентрация натрия в моче часто <20 мЭкв/л.
** Концентрация натрия в моче < 10 м Экв/л при острой почечной недостаточности вследствие дисфункции клубочков.
Сокращения: АДГ — антидиуретический гормон, СНАДГ — синдром неадекватной секреции АДГ, ОПТ — острая почечная травма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. (Модифицировано из Berl T, Anderson RJ, McDonald KM, Schrier RW. Clinical disorders of water metabolism. *Kidney Int*. 1976; 10: 117–132, Fig. 2.)

потеря натрия. Водный баланс может быть положительным или отрицательным, однако при этом общие потери натрия больше, чем потери воды. Это часто происходит при пероральном или внутривенном поступлении воды в организм с задержкой воды почками для того, чтобы компенсировать снижение внутрисосудистого объема. Если потери натрия обусловлены не заболеванием почек (например, диареей), концентрация натрия в моче очень низкая, поскольку почки пытаются поддержать внутрисосудистый объем за счет сохранения натрия. При заболевании почек концентрация натрия в моче непропорционально высока.

Гипонатриемия без увеличения или снижения объема воды называется **эуволемической**. Обычно у пациентов наблюдается избыток общей воды организма (ОВО) и незначительное снижение общего количества натрия. У некоторых пациентов увеличивается вес за счет увеличения объема воды. Тем не менее они обычно выглядят нормальными или имеют незначительные признаки жидкостной перегрузки. При синдроме неадекватного АДГ (СНАДГ), секреция АДГ не ингибируется ни низкой осмоляльностью плазмы, ни увеличением внутрисосудистого объема. Задержка воды вызывает гипонатриемию, а увеличение внутрисосудистого объема приводит к усилению экскреции натрия почками. СНАДГ связан со стрессом, пневмонией, искусственной вентиляцией легких, менингитом и другими нарушениями центральной нервной системы (травма). Эктопическая (опухолевая) секреция АДГ у детей отмечается редко. У младенцев эуволемическая гипонатриемия развивается при избыточном потреблении воды или неправильном разведении молочной смеси.

Гиперволемическая гипонатриемия связана с избытком ОВО и натрия, хотя увеличение воды преобладает над увеличением натрия. При почечной недостаточности почки не способны удалять воду и натрий; концентрация натрия в моче может быть низкой или высокой в зависимости от причины почечной недостаточности. При других причинах гиперволемической гипонатриемии наблюдается снижение эффективного объема крови либо вследствие потерь жидкости в третьем пространстве, либо вследствие недостаточного сердечного выброса (см. главу 145). В ответ на снижение эффективного объема крови АДГ вызывает задержку воды в почках, при этом почки также удерживают натрий, что приводит к его низкой концентрации в моче. Сывороточная концентрация натрия снижается, если поступление воды превышает поступление натрия, а АДГ препятствует нормальному удалению избыточной воды.

Клинические проявления

Гипонатриемия вызывает снижение осмоляльности внеклеточного пространства. Поскольку в этих условиях осмоляльность внутриклеточного пространства выше, вода перемещается из внеклеточного во внутриклеточное пространство для поддержания осмотического равновесия. Повышение содержания воды в клетках может вызвать их набухание. **Набухание клеток мозга** ответственно за большинство симптомов гипонатриемии. Неврологические симптомы включают анорексию, тошноту, рвоту, недомогание, апатию, спутанность сознания, возбуждение, головные боли, судороги, кому и снижение рефлексов. У пациента может развиться гипотермия, дыхание Чейна — Стокса, мышечные судороги и слабость. Симптомы более тяжелые, если гипонатриемия развивается быстро; хроническая гипонатриемия может быть бессимптомной вследствие компенсаторного снижения осмоляльности клеток мозга, которое препятствует их набуханию.

Лечение

Быстрая коррекция гипонатриемии может вызвать **центральный понтинный миелинолиз**, поэтому не следует повышать уровень натрия более чем на 12 мЭкв/л каждые 24 часа, особенно при хронической гипонатриемии. Лечение гиповолемической гипонатриемии требует внутривенного введения жидкости с натрием, чтобы поддерживать его уровень, компенсировать дефицит и возмещать продолжающиеся потери (см. главу 33). Для детей со СНАДГ ограничение потребления воды является основой терапии, хотя некоторым пациентам показаны ваптаны (антагонисты АДГ). Дети, у которых гипонатриемия развивается вследствие гипотиреоза или дефицита кортизола, нуждаются в гормональной терапии. **Острая водная интоксикация** быстро проходит без лечения при временном ограничении приема воды, после чего можно переходить на нормальное питание. Лечение гиперволемической гипонатриемии заключается в ограничении потребления воды и натрия, однако могут потребоваться специальные методы, связанные с основным заболеванием (например, диализ при почечной недостаточности).

Экстренное лечение симптоматической гипонатриемии, например судорожных приступов, заключается во внутривенном введении физиологического раствора, чтобы быстро повысить сывороточную концентрацию натрия, что приводит к уменьшению отека мозга. Один миллилитр на кг 3%-ного раствора хлорида натрия повышает концентрацию натрия примерно на 1 мЭкв/л. Состояние ребенка обычно улучшается после получения 4–6 мл/кг 3%-ного раствора хлорида натрия.

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипернатриемия

Этиология

Существует три основных механизма гипернатриемии (рис. 35.2). **Натриевая интоксикация** часто является ятрогенной и развивается в больницах как следствие коррекции метаболического ацидоза бикарбонатом натрия. При гиперальдостеронизме почки удерживают натрий, в результате развивается гипертензия; гипернатриемия при этом незначительная.

Гипернатриемия в результате потери воды развивается только в том случае, если у пациента нет доступа к воде или он не имеет возможности пить из-за неврологических нарушений, рвоты или анорексии. Младенцы находятся в группе риска, поскольку не могут самостоятельно контролировать поступление воды в организм. Неэффективное грудное вскармливание, часто у первородящих матерей, может вызвать тяжелую гипер-



РИС. 35.2 Дифференциальная диагностика гипернатриемии в зависимости от механизма. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

натриемическую дегидратацию. Высокие неощутимые потери воды часто наблюдаются у недоношенных младенцев; эти потери возрастают при использовании излучающих обогревателей или фототерапии для лечения гипербилирубинемии. Дети с внепочечными причинами потерь воды имеют высокий уровень АДГ и очень концентрированную мочу.

У детей с несахарным диабетом моча сильно разбавлена. Наследственный **нефрогенный несахарный диабет** вызывает массивные потери воды с мочой. Поскольку чаще всего он является Х-сцепленным нарушением, вызванным мутацией в гене АДГ рецептора, им страдают в основном мальчики, у которых могут развиться эпизоды тяжелой гипернатриемической дегидратации и «неспособности к процветанию». *Приобретенный нефрогенный несахарный диабет* может быть следствием интерстициального нефрита, серповидно-клеточной анемии, гиперкальциемии, гипокалиемии или приема лекарств (литий). В случае **центрального несахарного диабета** выделение мочи сокращается и ее осмоляльность повышается при назначении аналогов АДГ. Центральные причины дефицита АДГ включают опухоли, инфаркт или травмы. Если у ребенка нефрогенный несахарный диабет, он не отвечает на терапию аналогами АДГ.

Диарея приводит к потерям натрия и воды. У большинства детей с гастроэнтеритом гипернатриемия не развивается, поскольку они пьют достаточно гипотонической жидкости, чтобы по крайней мере частично компенсировать потери воды со стулом. Гипернатриемия наиболее вероятна у детей, которые не получают достаточного количества воды из-за ее недоступности, рвоты, анорексии. Некоторые заболевания почек, включая обструктивную уропатию, почечную дисплазию и юношеский нефронофтиз, приводят к потерям натрия и воды, потенциально провоцируя гипернатриемию, если пациент не потребляет достаточное количество воды.

При комбинированном дефиците натрия и воды анализ мочи помогает дифференцировать почечные и внепочечные причины. Если потери внепочечные, почки отвечают на снижение объема уменьшением количества мочи, концентрированной мочой и задержкой натрия (содержание натрия в моче < 10 мЭкв/л). При почечных причинах объем мочи обычно большой, моча не максимально концентрирована и содержание натрия в ней значительно повышено.

Клинические проявления

Большинство детей с гипернатриемией имеют типичные признаки и симптомы обезвоживания (см. главу 33). Дети с гипернатриемической дегидратацией лучше сохраняют внутрисосудистый объем благодаря перемещению воды из внутриклеточного во внеклеточное пространство. У детей с гипернатриемией может развиться тяжелое обезвоживание до того, как их родители обратятся за медицинской помощью. Вероятно, из-за потери внутриклеточной воды кожа на животе таких детей на ощупь рыхлая, тестообразная.

Гипернатриемия, даже без обезвоживания, вызывает симптомы со стороны центральной нервной системы, пропорциональные степени и скорости повышения концентрации натрия. Пациенты становятся раздражительными, беспокойными или слабыми и апатичными. У некоторых младенцев отмечаются пронзительный плач и гиперпноэ; гипернатриемия может вызвать повышение температуры тела. Бодрствующие дети обычно испытывают сильную жажду, хотя может присутствовать и тошнота. Кровоизлияние в мозг является наиболее тяжелым последствием гипернатриемии. По мере увеличения внеклеточной осмоляльности вода выходит из клеток мозга, что приводит к снижению его объема. Это снижение может привести к разрыву внутримозговых вен и образованию сосудистых «мостиков» по мере того, как расстояние между мозгом и черепом/мозговыми оболочками увеличивается. У пациентов может произойти субарахноидальное, субдуральное и паренхиматозное кровоизлияние. Последствиями этого могут быть судорожные приступы и кома.

Лечение

По мере развития гипернатриемии мозг генерирует идиогенные осмоли для повышения внутриклеточной осмоляльности и предотвращения выхода воды из клеток. Этот механизм не формируется мгновенно и является важным при постепенном развитии гипернатриемии. Если сывороточная концентрация натрия снижается быстро, сывороточная вода перемещается в клетки мозга, чтобы уравновесить осмоляльность в этих двух компартментах. В результате клетки набухают, что приводит к отеку мозга, судорогам и коме. Из-за этой угрозы коррекция гипернатриемии должна проводиться медленно. Целью является снижение концентрации натрия не более чем

на 12 мЭкв/л каждые 24 часа (см. рис. 33.1). Важнейшими компонентами коррекции умеренной и тяжелой гипернатриемии являются восстановление эффективного внутрисосудистого объема и регулярный мониторинг концентрации сывороточного натрия, чтобы вовремя скорректировать инфузионную терапию и провести лечение с оптимальной скоростью.

У ребенка с гипернатриемической дегидратацией, как у любого ребенка с обезвоживанием, первоочередной задачей является восстановление внутрисосудистого объема с помощью изотонической жидкости. На рис. 33.1 показан общий подход к коррекции гипернатриемической дегидратации, вызванной гастроэнтеритом. Если гипернатриемия и дегидратация являются следствием потери воды, как при несахарном диабете, необходимо вливание большего количества гипотонической жидкости. Ребенок с центральным несахарным диабетом должен получать аналоги АДГ, чтобы предотвратить дальнейшие потери воды. Ребенок с нефрогенным несахарным диабетом нуждается в растворе, заменяющем мочу, чтобы компенсировать продолжающиеся потери воды. Снижение потребления соли, постоянный прием тиазидных диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов могут снизить потери воды при нефрогенном несахарном диабете.

Острая, тяжелая гипернатриемия, обычно развивающаяся при назначении натрия, может корригироваться быстрее, поскольку идиогенные осмоли не успевают накапливаться, что позволяет снизить число осложнений и смертность, связанную со слишком быстрой коррекцией. Если тяжелая гипернатриемия развивается в результате натриевой интоксикации, не всегда возможно назначить достаточное количество воды для быстрой коррекции без риска перегрузки объемом. Некоторым пациентам требуются петлевые диуретики или диализ.

ГЛАВА 36

Нарушения баланса калия

Почки являются основным регулятором баланса калия, адаптируя его экскрецию в зависимости от поступления калия в организм. Факторы, определяющие экскрецию калия почками, включают альдостерон, кислотно-щелочной статус, сывороточную концентрацию калия и функцию почек. Внутриклеточная концентрация калия примерно в 30 раз выше внеклеточной. Различные состояния меняют распределение калия между внутриклеточным и внеклеточным компартментом, потенциально способствуют развитию гипо- или гиперкалиемии. Концентрация элемента в плазме не всегда отражает общее содержание калия в организме.

ГИПОКАЛИЕМИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипокалиемия

Гипокалиемия, которая достаточно распространена у детей, в большинстве случаев связана с гастроэнтеритом. Ложная гипокалиемия наблюдается у пациентов с лейкемией и повышенным уровнем лейкоцитов, если плазму для анализа оставляют при комнатной температуре, позволяя лейкоцитам втягивать калий из плазмы. Существует 4 основных механизма гипокалиемии (таблица 36.1). Недостаточное поступление в организм, непочечные и почечные потери связаны с общим снижением уровня калия в организме. При **трансклеточном перемещении калия** его общее содержание остается нормальным, если нет сопутствующих потерь из-за других факторов.

Трансклеточное перемещение калия после начала инсулиновой терапии у детей с диабетическим кетоацидозом (см. главу 171) может быть значительным. У таких пациентов обычно снижено общее содержание калия из-за потерь с мочой, однако сывороточный уровень калия до начала терапии инсулином у них часто бывает в норме благодаря трансклеточному переходу калия во внеклеточное пространство в результате дефицита инсулина и метаболического ацидоза. У детей, получающих большие дозы β-адренергических агонистов (альбутерола) для лечения астмы, гипокалиемия может развиться в результате перемещения калия в клетки. Недостаточное поступление калия в организм является необычной причиной гипокалиемии, если оно не связано со значительной потерей веса (нервная анорексия).

При диарее большое количество калия теряется со стулом, и развивающаяся в результате гипокалиемия обычно ассоциируется с метаболическим ацидозом из-за потерь бикарбоната в стуле. При рвоте и назогастральной аспирации происходят потери калия из желудка, однако эти потери минимальны из-за низкого содержания калия в желудочном соке (около 10 мЭкв/л). Более важной в данном случае является потеря гидрохлорида, которая вызывает метаболический алкалоз и снижение объема воды. Метаболический алкалоз и снижение объема повышают потери калия с мочой.

Потери калия с мочой могут сопровождаться метаболическим ацидозом (проксимальный или дистальный канальцевый ацидоз; см. главу 37). Использование петлевых и тиазидных диуретиков приводит к гипокалиемии и метаболическому алкалозу. **Синдром Барттера и синдром Гительмана** являются аутосомно-рецессивными дефектами канальцевого транспорта и связаны с гипокалиемией и метаболическим алкалозом. Синдром Барттера обычно ассоциируется с гиперкальциурией, часто с нефрокальцинозом; дети с синдромом Гительмана имеют низкую экскрецию кальция с мочой и гипомагниемию (таблица 36.2).

При высоком уровне альдостерона происходит потеря калия с мочой, развивается гипокалиемия и метаболический алкалоз. Почки удерживают натрий, что ведет к гипертензии. Повышенный уровень альдостерона может быть вызван различными генетическими и приобретенными причинами. Синдром Лиддла, аутосомно-доминантное заболевание, включающее повышение активности натриевых каналов, имеет те же клинические проявления, что и гиперальдостеронизм, однако при этом синдроме уровень альдостерона в сыворотке не повышается.

Клинические проявления

Сердце и скелетные мышцы особенно уязвимы при гипокалиемии. **Электрокардиографические (ЭКГ)** изменения включают уплощение Т-зубца, депрессию ST-сегмента и появление U-волны, локализованной между Т-зубцом

ТАБЛИЦА 36.1 Причины гипокалиемии

Ложная гипокалиемия	С метаболическим алкалозом
Высокое содержание лейкоцитов	Низкий уровень хлорида в моче
Трансклеточное перемещение калия	Рвота/назогастральная аспирация
Алкалемия	Пилорический стеноз
Инсулин	Диарея с потерей хлоридов
β-адренергические агонисты	Постгиперкапния
Лекарства/токсины (теофиллин, барий, толуен)	Предшествующее использование петлевых или тиазидных диуретиков
Гипокалиемический периодический паралич	Высокий уровень хлорида в моче и нормальное давление
Рифидинг-синдром	Синдром Гительмана
Сниженное поступление калия в организм	Синдром Барттера
Внепочечные потери	Петлевые или тиазидные диуретики
Диарея	Высокий уровень хлорида в моче и повышенное давление
Злоупотребление слабительными	Аденома или гиперплазия надпочечников
Потливость	Глюкокортикоид-подавляемый альдостеронизм
Почечные потери	Реноваскулярная болезнь
Дистальный канальцевый ацидоз	Ренин-секретирующая опухоль
Проксимальный канальцевый ацидоз	Дефицит 17α-гидроксилазы
Уретеросигмоидостомия	Дефицит 17β-гидроксилазы
Диабетический кетоацидоз	Синдром Кушинга
Без специфических нарушений кислотно-щелочного баланса	Дефицит 11β-гидроксистероиддегидрогеназы
Токсичные для канальцев препараты (амфотерицин, цисплатин, аминогликозиды)	Употребление лакрицы
Интерстициальный нефрит	Синдром Лиддла
Диуретическая фаза острого тубулярного некроза	
Постобструктивный диурез	
Гипомагниемия	
Высокое содержание анионов в моче (пенициллин или его производные)	

ТАБЛИЦА 36.2 Синдром Барттера и Гительмана

	СИНДРОМ БАРТТЕРА ТИП I	СИНДРОМ БАРТТЕРА ТИП II	СИНДРОМ БАРТТЕРА ТИП III	СИНДРОМ БАРТТЕРА ТИП IV	СИНДРОМ БАРТТЕРА ТИП V	СИНДРОМ ГИТЕЛЬМАНА
Тип наследования	АР	АР	АР	АР	АД	АР
Пораженная область канальцев	ТВП	ТВП + СПК	ТВП + НИК	ТВП + НИК	ТВП	НИК
Ген	SLC12A2	KCNJ1	CLCBRK	BSND	CASR	SLC12A3; у немногих CLCNKB
Дебют	Пренат. Постнат.	Пренат. Постнат.	Различный	Пренат. Постнат.	Различный	Подростки, взрослые
ПГЕ2 в моче	Очень высокий	Очень высокий	Слегка повышен	Повышен	Повышен	Норма
Гипокалиемический метаболический алкалоз	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Признаки	Полигидрамнион, недоношенность, нефрокальциноз, дегидратация, гипостенурия, полиурия, FTT	Те же, что для типа I	FTT, дегидратация, тяга к соли, низкий Mg в плазме у 20%; самая легкая форма	Те же, что для Типа I, но с нейросенсорной потерей слуха и без нефрокальциноза	Гипокальциемия, низкий уровень ПТГ, гиперкальциурия, необычная причина синдрома Барттера	Гипомагниемия у 100%, легкая дегидратация, иногда задержка роста, тетания

Сокращения: АР — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный, ТВП — толстая восходящая часть петли Генле, СПК — собирательный проток коркового вещества, НИК — нисходящий извитой каналец, ПГЕ2 — простагландин Е2, пренат., постнат. — пренатальный, постнатальный, ПТГ — паратгормон, FTT (Failure to Thrive) — «неспособность к процветанию».

(если он виден) и Р-зубцом. Могут развиваться желудочковая фибрилляция и желудочковая тахикардия (torsades de pointes), хотя это обычно происходит при наличии уже существующей патологии сердца. Гипокалиемия делает сердце особенно уязвимым для аритмий, вызванных препаратами наперстянки.

Клинические последствия в скелетных мышцах включают слабость и спазмы. Возможным осложнением является **паралич** (обычно при уровне калия < 2,5 мЭкв/л). Паралич обычно начинается с ног, затем переходит на руки. Паралич дыхательных мышц требует искусственной вентиляции легких.

У некоторых пациентов развивается рабдомиолиз, особенно после физических упражнений. Гипокалиемия замедляет моторику желудочно-кишечного тракта; уровень калия менее 2,5 мЭкв/л может вызвать кишечную непроходимость (илеус). Гипокалиемия нарушает функцию мочевого пузыря, что может привести к задержке в нем мочи. Полиурия при гипокалиемии обусловлена вторичным нефрогенным

несахарным диабетом. Хроническая гипокалиемия может вызвать поражение почек, включая интерстициальный нефрит и почечные кисты. У детей хроническая гипокалиемия при синдроме Барттера приводит к замедлению роста.

Диагноз

Важно оценить рацион ребенка, желудочно-кишечные потери, принимаемые препараты. Рвота и прием диуретиков могут утаиваться. Наличие гипертензии указывает на избыток минералокортикоидов. Полезными подсказками являются сопутствующие электролитные нарушения. Сочетание гипокалиемии и метаболического ацидоза характерно для диареи и проксимального или дистального канальцевого ацидоза. Сопутствующий метаболический алкалоз характерен для желудочных потерь, избытка альдостерона, использования диуретиков, синдрома Барттера и синдрома Гительмана.

Лечение

Факторы, влияющие на терапию гипокалиемии, включают уровень калия, клинические симптомы, почечную функцию, наличие трансклеточного перемещения, продолжающиеся потери и способность пациента переносить пероральный прием калия. Тяжелая симптоматическая гипокалиемия требует интенсивного лечения. Следует быть осторожным с добавками калия при недостаточной функции почек из-за их ограниченной способности к его экскреции. Уровень калия в плазме не всегда дает точную оценку его дефицита в организме из-за его возможного перемещения из клеток в плазму. Клинически это перемещение чаще всего встречается при метаболическом ацидозе и в результате дефицита инсулина при диабетическом кетоацидозе; поэтому уровень калия в плазме не отражает его дефицит в организме. После коррекции этих проблем калий перемещается во внутриклеточное пространство, и пациентам требуются добавки калия для устранения гипокалиемии. Пациенты с продолжающимися потерями калия нуждаются в коррекции его дефицита и восполнении потерь.

Из-за риска гиперкалиемии инфузия калия должна проводиться осторожно. Более безопасен пероральный прием, если ситуация не требует срочного вмешательства. Доза внутривенного калия составляет 0,5–1 мЭкв/кг и обычно дается в течение 1 часа. Максимальная доза для взрослых — 40 мЭкв. Предпочтительным является консервативное дозирование. Пациентам, теряющим большое количество калия с мочой, подойдут калийсберегающие диуретики. При наличии одновременно гипокалиемии, метаболического алкалоза и снижения объема восстановление внутрисосудистого объема снижает потери калия с мочой.

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гиперкалиемия

Этиология

Гиперкалиемию вызывают три основных механизма (таблица 36.3). У отдельных пациентов этиология может быть мультифакторной. **Ложная гиперкальциемия** обычно вызывается гемолизом при флеботомии, однако может быть результатом длительного применения жгута или сжатия кулака при флеботомии, что вызывает местное высвобождение калия из мышц. Псевдоповышение сывороточного калия может наблюдаться, если его уровень измеряется у пациентов с выраженным лейкоцитозом или тромбоцитозом; быстрый анализ образца плазмы обычно дает точный результат.

Благодаря способности почек выводить калий его избыточное поступление в организм само по себе редко является причиной гиперкалиемии. Этот механизм может действовать у пациентов, получающих большие дозы калия в виде внутривенной или пероральной терапии для восполнения потерь, которые уже не происходят. Частые или быстрые переливания крови могут резко повысить уровень калия из-за его высокого содержания в переливаемой консервированной крови. Калий может также повыситься при избыточном поступлении в организм, если нарушена его экскреция почками.

Внутриклеточное пространство имеет высокую концентрацию калия, поэтому **выход калия из внутриклеточного пространства** во внеклеточное может значительно повысить его содержание в плазме. Такое перемещение калия происходит при ацидозе, разрушении клеток (рабдомиолиз или синдром лизиса опухоли), дефицит инсулина, лекарственные препараты (сукцинилхолин, β-блокаторы), злокачественная гипертермия или гиперкалиемический периодический паралич.

Гиперкалиемия в результате сниженной экскреции калия развивается при почечной недостаточности. Риск гиперкалиемии вследствие приема препаратов, понижающих экскрецию калия почками, наиболее высок у пациентов с почечной недостаточностью.

Дефицит альдостерона или нечувствительность к альдостерону вызывает гиперкалиемию, часто связанную с метаболическим ацидозом (см. главу 37) и гипонатриемией. Форма врожденной гиперплазии надпочечников, **дефицит 21-гидроксилазы**, является самой частой причиной дефицита альдостерона у детей. При отсутствии лечения у пациентов развивается гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия и снижение объема.

Ренин через ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона. Дефицит ренина, вызванный поражением почек, может привести к снижению продукции альдостерона. У таких пациентов обычно развивается гиперкалиемия и метаболический ацидоз без гипонатриемии. У некоторых пациентов гиперкалиемия частично объясняется дисфункцией почек, однако нарушение экскреции калия более выражено, чем можно предположить, исходя из степени заболевания.

У детей с псевдогипоальдостеронизмом (ПГА) типа I наблюдаются гиперкалиемия, метаболический ацидоз, потеря соли, проводящая к гипонатриемии, и снижение объема; уровень альдостерона повышен. При аутосомно-рецессивном варианте существует дефект натриевых каналов в почках, которые в норме активируются альдостероном. При аутосомно-доминантной форме пациент имеет дефект альдостероновых рецепторов, и заболевание протекает в более мягкой форме, часто вступая в стадию ремиссии во взрослом возрасте. ПГА типа II, также называемый синдромом Гордона, является аутосомно-доминантным заболеванием, которое характеризуется гипертензией в результате

ТАБЛИЦА 36.3 Причины гиперкалиемии

Ложные лабораторные показатели	Приобретенная болезнь Аддисона
Гемолиз	Дефицит 21-гидроксилазы
Ишемия тканей во время забора крови	Дефицит 3β-гидроксистероидной дегидрогеназы
Тромбоцитоз	Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников
Лейкоцитоз	Врожденная гипоплазия надпочечников
Повышенное потребление	Дефицит альдостеронсинтазы
В/в или п/о	Гипоренинемический гипоальдостеронизм
Переливание крови	Обструкция мочевого тракта
Трансклеточное перемещение	Серповидно-клеточная анемия
Ацидемия	Трансплантат почки
Рабдомиолиз	Волчаночный нефрит
Синдром лизиса опухоли	Болезнь почечных канальцев
Гемолиз/гематомы/кровотечение из ЖКТ	Псевдогипоальдостеронизм тип 1
Сукцинилхолин	Псевдогипоальдостеронизм тип 2
Отравление препаратами наперстянки	Обструкция мочевого тракта
Отравление фторидами	Серповидно-клеточная анемия
β-адренергические блокаторы	Трансплантат почки
Физические упражнения	Лекарственные препараты
Гиперосмоляльность	Ингибиторы АПФ
Дефицит инсулина	Блокаторы ангиотензина II
Злокачественная гипертермия	Калийсберегающие диуретики
Гиперкалиемический периодический паралич	Циклоспорин
Сниженная экскреция	НПВП
Почечная недостаточность	Триметоприм
Первичное заболевание надпочечников	

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, в/в — внутривенно, п/о — перорально, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

задержки соли и нарушением экскреции калия и кислоты, что приводит к гиперкалиемии и метаболическому ацидозу. ПГА типа 2 отвечает на терапию тиазидными диуретиками.

Клинические проявления

Наиболее важные последствия гиперкалиемии связаны с ролью калия в поляризации клеточных мембран. Основной проблемой является проводящая система сердца. **Изменения на ЭКГ** начинаются с заострения Т-зубцов. По мере роста уровня кальция происходит повышение интервала P-R, уплощение P-зубца и расширение комплекса QRS; в дальнейшем может развиться желудочковая фибрилляция. Может наблюдаться асистолия. У некоторых пациентов появляются слабость, парестезии, покалывание, однако кардиотоксичность обычно предшествует этим симптомам.

Диагноз

Этиология гиперкалиемии часто очевидна. У детей нередко встречается ложная гиперкалиемия, поэтому анализы необходимо повторять. Если присутствует выраженный лейкоцитоз или тромбоцитоз, повторно взятый образец плазмы должен быть проанализирован немедленно. Следует также выяснить, насколько вероятно избыточное поступление калия в организм, оценить факторы риска трансклеточного перемещения калия; прием лекарств, которые могут вызвать гиперкалиемию; и наличие признаков почечной недостаточности, таких как олигурия или аномальные показатели анализа мочи.

Лабораторные тесты должны включать оценку сывороточного креатинина и кислотно-щелочного баланса. Многие причины гиперкалиемии, такие как почечная недостаточность или дефицит/нечувствительность к альдостерону, вызывают метаболический ацидоз. Разрушение клеток, например при рабдомиолизе или синдроме лизиса опухоли, могут стать причиной сопутствующей гиперфосфатемии, гиперурикемии и повышения уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке.

Лечение

Агрессивность терапии определяется уровнем калия, показателями ЭКГ и риском осложнений. Высокий уровень сывороточного калия наряду с изменениями на ЭКГ требуют немедленного вмешательства. Дополнительное беспокойство всегда вызывает высокий уровень калия, несмотря на минимальный прием. Это может происходить при выходе калия из клеток (синдром лизиса опухоли), особенно если при этом снижена экскреция (почечная недостаточность).

Первым необходимым действием в случае повышенного уровня калия в сыворотке является прекращение поступления дополнительного калия в организм из любых источников (внутривенное введение или пероральный прием). Если содержание калия превышает 6,5 мЭкв/л, следует выполнить ЭКГ, чтобы оценить неотложность ситуации. Терапия гиперкалиемии имеет две основные цели.

1. Предотвратить развитие жизнеугрожающей аритмии.
2. Вывести калий из организма (таблица 36.4).

ТАБЛИЦА 36.4	Лечение гиперкалиемии
Быстрое снижение риска жизнеугрожающих аритмий	
Выход калия из клеток	
Назначение бикарбоната натрия (в/в)	
Инсулин и глюкоза (в/в)	
β-агонист (альбутерол через небулайзер)	
Стабилизация сердечных мембран	
Кальций в/в	
Выведение калия из организма	
Петлевые диуретики (в/в или п/о)	
Полистирол натрия (п/о или ректально)	
Диализ	

В/в — внутривенно, п/о — перорально.

Терапия, направленная на предотвращение аритмии, работает быстро, но не выводит калий из организма.

Длительное лечение гиперкалиемии включает ограничение поступления калия посредством изменения рациона питания, а также отмену или снижение дозы препаратов, вызывающих гиперкалиемию. Некоторым пациентам требуются препараты, например полистиролсульфонат натрия или петлевые или тиазидные диуретики, чтобы увеличить выведение калия. Пациенты с заболеваниями, вызванными дефицитом альдостерона, отвечают на заместительную терапию флудрокортизоном, который является минералкортикоидом.

ГЛАВА 37

Нарушения кислотно-щелочного баланса

Жесткое регулирование pH необходимо для работы клеточных ферментов и других метаболических процессов, которые оптимально функционируют при нормальном pH (7,35–7,45). Хронические незначительные нарушения кислотно-щелочного баланса могут помешать нормальному росту и развитию ребенка, а резкие и значительные изменения pH могут быть фатальными. Контроль кислотно-щелочного баланса осуществляется почками, легкими и внутриклеточными и внеклеточными буферами.

Легкие и почки поддерживают нормальный кислотно-щелочной баланс. Диоксид углерода (CO_2), генерируемый в процессе нормального метаболизма, является слабой кислотой. Легкие предотвращают повышение парциального давления CO_2 (PCO_2) в крови, выделяя CO_2. Выработка CO_2 варьирует в зависимости от метаболических потребностей организма. Быстрый ответ легких на изменения концентрации CO_2 осуществляется через восприятие PCO_2 и последующее усиление или ослабление вентиляции для поддержания нормального PCO_2 (35–45 мм рт. ст.).

Почки экскретируют эндогенные кислоты. Взрослый человек обычно продуцирует около 1–2 мЭкв/кг ионов водорода в день, а ребенок — 2–3 мЭкв/кг. Водородные ионы эндогенных кислот нейтрализуются бикарбонатом, потенциально вызывая снижение концентрации бикарбоната. Почки регенерируют этот бикарбонат, секретируя ионы водорода, поддерживая таким образом сывороточную концентрацию бикарбоната на нормальном уровне (20–28 мЭкв/л).

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО БАЛАНСА



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ацидемия
Алкалемия

Ацидемия — это pH ниже нормы (< 7,35), а **алкалемия** — pH выше нормы (> 7,45). **Ацидоз** является патологическим процессом, который вызывает повышение концентрации ионов водорода, а **алкалоз** — патологический процесс, который приводит к снижению концентрации ионов водорода. **Простое нарушение кислотно-щелочного баланса** представляет собой один первичный процесс. При таком нарушении существует респираторная компенсация; PCO_2 снижается при метаболическом ацидозе и повышается при метаболическом алкалозе. При метаболическом ацидозе уменьшение pH увеличивает вентиляцию, вызывая снижение PCO_2. Падение концентрации CO_2 приводит к повышению pH. Эта адекватная **респираторная компенсация** метаболического процесса происходит быстро и завершается за 12–24 часа.

Во время первичного респираторного процесса компенсационную роль выполняют почки. Почки отвечают на респираторный ацидоз увеличением экскреции ионов водорода, повышая выработку бикарбоната и его концентрацию в сыворотке. Почки повышают экскрецию бикарбоната, чтобы компенсировать респираторный алкалоз; сывороточный уровень бикарбоната снижается. В отличие от быстрой респираторной компенсации, почкам требуется 3–4 дня, чтобы завершить адекватную **метаболическую компенсацию**. Тем не менее при первичном респираторном процессе происходят небольшие быстрые компенсаторные изменения концентрации бикарбоната. Ожидаемая адекватная компенсация респираторных нарушений зависит от того, является процесс острым или хроническим.

Смешанное нарушение кислотно-щелочного баланса развивается при наличии нескольких одновременных первичных процессов. У ребенка с бронхолегочной дисплазией может наблюдаться респираторный ацидоз из-за хронической болезни легких и метаболический алкалоз из-за использования диуретиков для лечения этой болезни. Формулы для расчета адекватной метаболической или респираторной компенсации для 6 первичных простых нарушений кислотно-щелочного баланса приведены в таблице 37.1. При простом нарушении адекватная компенсация является ожидаемой, она происходит в любом случае. Если компенсации не происходит, это означает, что у пациента смешанный тип нарушения.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ацидемия

Метаболический алкалоз часто развивается у детей, находящихся в больнице; самой частой причиной является диарея. У пациента с неустановленной проблемой метаболический алкалоз может значительно сузить дифференциальный диагноз (таблица 37.2).

Этиология

Анионная разница является полезным показателем в оценке пациентов с метаболическим ацидозом. Она позволяет разделить пациентов на две диагностические группы: с нормальной анионной разницей и с увеличенной анионной разницей. Анионная разница вычисляется по формуле:

$$\text{Анионная разница} = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Нормальная анионная разница составляет 12 ± 2 мЭкв/л.

ТАБЛИЦА **37.1**	Адекватная компенсация при простом нарушении кислотно-щелочного баланса
НАРУШЕНИЕ	**ОЖИДАЕМАЯ КОМПЕНСАЦИЯ***
Метаболический ацидоз	$P_{CO_2} = 1{,}5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$
Метаболический алкалоз	P_{CO_2} повышается на 7 мм рт. ст. на каждые 10 мЭкв/л повышения сывороточного $[HCO_3^-]$
Респираторный ацидоз	
Острый	$[HCO_3^-]$ повышается на 1 на каждые 10 мм рт. ст. повышения P_{CO_2}
Хронический	$[HCO_3^-]$ повышается на 3,5 на каждые 10 мм рт. ст. повышения P_{CO_2}
Респираторный алкалоз	
Острый	$[HCO_3^-]$ снижается на 2 на каждые 10 мм рт. ст. снижения P_{CO_2}
Хронический	$[HCO_3^-]$ снижается на 4 на каждые 10 мм рт. ст. снижения P_{CO_2}

* $[HCO_3^-]$ выражается в мЭкв/л.

ТАБЛИЦА **37.2**	Причины метаболического ацидоза
НОРМАЛЬНАЯ АНИОННАЯ РАЗНИЦА	
Диарея	
Почечный канальцевый ацидоз	
Мочевая диверсия	
Постгипокапния	
Поступление в организм хлорида аммония	
УВЕЛИЧЕННАЯ АНИОННАЯ РАЗНИЦА	
Лактоацидоз (шок)	
Кетоацидоз (диабетический, голодный или алкогольный)	
Почечная недостаточность	
Отравление (этиленгликоль, метанол, салицилаты)	
Врожденные нарушения метаболизма	

Метаболический ацидоз с нормальной анионной разницей развивается при диарее и почечном канальцевом ацидозе (ПКА). Диарея ведет к потерям бикарбоната. Количество бикарбоната, теряемое со стулом, зависит от объема стула и концентрации в нем бикарбоната, и увеличивается при тяжелой диарее. Диарея часто приводит к снижению внутрисосудистого объема из-за потерь воды и натрия, потенциально усугубляя ацидоз тем, что вызывает гипоперфузию (шок) и лактоацидоз.

Существует три формы ПКА.

1. Дистальный (тип I).
2. Проксимальный (тип II).
3. Гиперкалиемический (тип IV).

Дистальный ПКА (дПКА) у детей может сопровождаться гипокалиемией, гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом; реже встречается рахит. «Неспособность к процветанию» (Failure to Thrive), развивающаяся в результате хронического метаболического ацидоза, чаще всего является основной жалобой. Аутосомно-доминантная (относительно мягкая) и аутосомно-рецессивная (более тяжелая) формы дПКА часто ассоциируются с глухотой, вызванной дефектом гена, кодирующего H^+-АТФазу, присутствующую в почках и внутреннем ухе. Дистальный ПКА также может быть результатом приема лекарств, врожденного или приобретенного заболевания почек. У пациентов с дПКА нарушена секреция ионов водорода в дистальных канальцах («подкисление» мочи), поэтому pH мочи выше 5,5, несмотря на метаболический ацидоз.

Проксимальный ПКА редко встречается отдельно от других заболеваний. У большинства пациентов проксимальный ПКА является частью синдрома Фанкони, генерализованной дисфункции проксимальных канальцев. Вместе с почечной потерей бикарбоната синдром Фанкони вызывает глюкозурию, аминоацидурию и обильные потери с мочой фосфата и мочевой кислоты. Хроническая гипофосфатемия клинически наиболее значима, поскольку в итоге приводит к рахиту. Рахит или «неспособность к процветанию» могут быть основными симптомами. Синдром Фанкони редко является изолированным генетическим нарушением; в педиатрической практике он обычно представляет собой вторичное заболевание по отношению к другому генетическому дефекту, чаще всего — цистинозу. Синдром Фанкони также может быть вызван некоторыми препаратами, например ифосфамидом или вальпроатом. Способность к подкислению мочи при проксимальном ПКА не нарушена, и pH мочи менее 5,5.

При **гиперкалиемическом ПКА** почечная экскреция кислоты и калия нарушена либо вследствие дефицита альдостерона, либо вследствие нечувствительности к нему почек. При выраженной недостаточности альдостерона, например врожденной гиперплазии надпочечников в результате дефицита 21α-гидролазы, гиперкалиемия и метаболический ацидоз сопровождаются гипонатриемией и снижением объема из-за почечных потерь соли. Умеренный дефицит альдостерона вызывает менее серьезные электролитные нарушения; у детей может быть изолированный гиперкалиемический ПКА, гиперкалиемия без ацидоза или изолированная гипонатриемия.

При дистальном и гиперкалиемическом ацидозе нарушена ацидогенетическая функция дистальных канальцев. И наоборот, при проксимальном ПКА эта функция сохра-

нена, однако это приводит к метаболическому ацидозу из-за потерь бикарбоната.

Метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей развивается при лактоацидозе, кетоацидозе, хронической почечной недостаточности и отравлении. Причиной лактоацидоза является недостаточное поступление кислорода к тканям, которое приводит к анаэробному метаболизму и избыточной продукции молочной кислоты. Лактоацидоз может быть результатом шока, тяжелой анемии или гипоксемии. Врожденные ошибки углеводного метаболизма вызывают тяжелый лактоацидоз (см. главу 52). При сахарном диабете избыток инсулина приводит к гипергликемии и диабетическому кетоацидозу (см. главу 117). Почечная недостаточность (см. главу 165) вызывает метаболический ацидоз, поскольку почки не способны экскретировать кислоту, вырабатываемую при нормальном метаболизме.

Проглатывание различных токсинов может вызвать метаболический ацидоз. Острое отравление **салицилатами** происходит при их передозировке. Возможно хроническое отравление салицилатами, поскольку они постепенно накапливаются в организме. У пациентов также может развиться респираторный алкалоз. Другие симптомы отравления салицилатами включают повышение температуры, судороги, апатию и кому. Гипервентиляция может быть особенно выражена. Тиннитус, головокружение и нарушения слуха характерны для хронического отравления салицилатами. **Этиленгликоль,** компонент антифриза, превращается в печени в глиоксиловую и щавелевую кислоту, вызывая тяжелый метаболический ацидоз. Избыточная экскреция оксалатов вызывает появление кристаллов оксалата кальция в моче, и его осаждение в почечных канальцах может привести к почечной недостаточности. Токсический эффект метанола при его проглатывании также зависит от его метаболизма в печени; муравьиная кислота является токсичным конечным продуктом и вызывает метаболический ацидоз и другие последствия, включая повреждение зрительного нерва и центральной нервной системы.

Существует множество **врожденных ошибок метаболизма**, которые могут вызвать метаболический ацидоз (см. раздел 10). Он может быть результатом избыточной выработки кетокислот, молочной кислоты или других органических анионов. У некоторых пациентов он сопровождается гипераммониемией. У большинства пациентов ацидоз развивается эпизодически во время острой декомпенсации, которая наступает в результате поступления в организм отдельных пищевых продуктов (белков), стресса, вызванного небольшим недомоганием (голодание, катаболизм), несоблюдения диеты и/или режима терапии.

Клинические проявления

При слабом и умеренном ацидозе большинство признаков и симптомов у детей обусловлены основным заболеванием. Клинические проявления ацидоза связаны со степенью ацидемии; пациенты с адекватной респираторной компенсацией и менее выраженной ацидемией имеют меньше симптомов, чем пациенты с сопутствующим респираторным ацидозом. При pH ниже 7, нарушается сердечная сократимость и возрастает риск аритмий, особенно если у пациента есть заболевание сердца или другие нарушения электролитного баланса. При ацидемии сердечно-сосудистый ответ на катехоламины снижен, что потенциально усугубляет гипотензию у детей со сниженным внутрисосудистым объемом или шоком. Ацидемия вызывает сужение легочных сосудов, что особенно опасно для новорожденных с первичной легочной гипертензией (см. главу 61). Нормальный респираторный ответ на метаболический ацидоз — компенсаторная гипервентиляция — при легком метаболическом ацидозе может быть незаметным, но при усугублении ацидемии он требует повышенных дыхательных усилий. Хронический метаболический ацидоз вызывает задержку физического развития.

Диагноз

Вычисление анионной разницы может помочь сузить дифференциальный диагноз ацидоза. Однако анионная разница не должна рассматриваться отдельно от других признаков: данные лабораторных исследований и сведения из истории болезни повышают точность диагноза. Снижение концентрации альбумина на 1 г/дл уменьшает анионную разницу примерно на 4 мЭкв/л. Аналогичным образом, хотя и реже, анионную разницу уменьшает повышение неизмеряемых катионов — кальция, калия и магния. И наоборот, снижение этих катионов является редкой причиной увеличения анионной разницы. Из-за наличия этих переменных, достаточно широкого диапазона нормальной анионной разницы и других факторов величина анионной разницы не всегда позволяет достоверно установить причину метаболического ацидоза, особенно при его легкой форме. У некоторых пациентов может одновременно присутствовать несколько причин, например диарея и лактоацидоз в результате шока.

Лечение

Наиболее эффективным терапевтическим подходом при метаболическом ацидозе является лечение основного заболевания, если это возможно. Назначение инсулина при диабетическом кетоацидозе или адекватная перфузия при лактоацидозе, развивающемся вследствие шока, обычно приводит к нормализации кислотно-щелочного баланса. Бикарбонатная терапия показана в том случае, если основное заболевание не поддается коррекции, например при ПКА и хронической почечной недостаточности. При отравлении салицилатами назначение щелочных растворов повышает их почечный клиренс и снижает количество салицилата в клетках мозга. Кратковременная терапия щелочными растворами часто необходима при других отравлениях и врожденных дефектах метаболизма.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЛКАЛОЗ

Этиология

Причины метаболического алкалоза делятся на две категории в зависимости от концентрации хлоридов в моче (таблица 37.3). Алкалоз у пациентов с низким содержанием хлоридов поддерживается снижением внутрисосудистого объема. Такой алкалоз называется **хлорид-чувствительным**, поскольку восстановление объема с помощью растворов, содержащих хлорид натрия и хлорид калия, приводит к его коррекции. Рвота, вызывающая потерю гидрохлорида и уменьшение объема, является наиболее частой причи-

ной метаболического алкалоза. Использование диуретиков повышает экскрецию хлорида с мочой. Следовательно, во время приема диуретиков содержание хлорида в моче обычно высокое (> 20 мЭкв/л). После прекращения действия диуретиков содержание хлорида в моче снижается (< 15 мЭкв/л) благодаря тому, что он удерживается почками в ответ на уменьшение объема. Классификация диуретиков на основании содержания хлорида в моче зависит от времени измерения. Метаболический алкалоз, вызванный действием диуретиков, является хлорид-чувствительным: адекватное восполнение объема приводит к его коррекции. В связи с этим прием диуретиков можно отнести к хлорид-чувствительным причинам метаболического алкалоза.

Хлорид-резистентные причины метаболического алкалоза подразделяются в зависимости от артериального давления. Пациенты с редкими заболеваниями, вызывающими метаболический алкалоз и гипертензию, либо имеют повышенный уровень альдостерона, либо их организм работает так же, как при повышенном уровне альдостерона. У пациентов с синдромами Барттера или Гительмана (см. главу 36) метаболический алкалоз и гипокалиемия развиваются при нормальном артериальном давлении вследствие дефекта почечных канальцев, которые вызывают постоянные потери хлорида с мочой.

Клинические проявления

Симптомы у пациентов с метаболическим алкалозом часто связаны с основным заболеванием или ассоциированными с ним электролитными нарушениями. Часто присутствует гипокалиемия, иногда тяжелая (см. главу 36). У детей с хлорид-чувствительным метаболическим алкалозом часто наблюдаются симптомы, связанные с дефицитом объема жидкости (см. главу 33). В отличие от них дети с хлорид-резистентными причинами могут иметь симптомы, связанные с гипертензией. Тяжелая алкалемия вызывает сердечные аритмии и гипоксию, являющуюся результатом гиповентиляции или снижения сердечного выброса.

Диагноз

Измерение концентрации хлорида в моче является наиболее полезным диагностическим тестом, позволяющим определить причины метаболического алкалоза. История болезни обычно позволяет предположить диагноз, хотя иногда причина может быть неочевидной, например у пациентов с булимией, скрытым приемом диуретиков или невыявленным генетическим синдромом, синдромом Барттера или синдромом Гительмана.

Лечение

Подход к терапии метаболического алкалоза зависит от тяжести состояния пациента и основного заболевания. Детям с легкой степенью метаболического алкалоза ($[HCO_3^-]$ < 32 мЭкв/л) лечение может не требоваться. Пациенты с хлорид-чувствительным метаболическим алкалозом отвечают на коррекцию гипокалиемии и восполнение объема жидкости растворами, содержащими хлорид натрия и хлорид калия, однако слишком интенсивное восстановление может быть противопоказано детям с незначительным снижением объема при приеме диуретиков. Детям с хлорид-резистентными причинами метаболического алкалоза и повышенным давлением восстановление объема жидкости противопоказано, поскольку оно усугубляет гипертензию и не устраняет метаболический алкалоз. Лечение основано на подавлении или блокировании действия избытка минералкортикоидов. При синдроме Барттера и синдроме Гительмана терапия включает пероральный прием калия и калийсберегающих диуретиков.

ТАБЛИЦА 37.3 Причины метаболического алкалоза

ХЛОРИД-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ
Желудочные потери (рвота или назогастральная аспирация)
Стеноз привратника желудка
Диуретики (петлевые или тиазидные)
Диарея с потерей хлоридов
Молочные смеси с дефицитом хлорида
Кистозный фиброз (муковисцидоз) (потери с потом)
Постгиперкапния (потери хлорида при респираторном ацидозе)
ХЛОРИД-РЕЗИСТЕНТНЫЕ (СОДЕРЖАНИЕ ХЛОРИДА В МОЧЕ > 20 МЭКВ/Л)
С высоким артериальным давлением
Аденома или гиперплазия надпочечников
Глюкокортикоид-чувствительный альдостеронизм
Реноваскулярная болезнь
Ренин-секретирующая опухоль
Дефицит 17α-гидроксилазы
Дефицит 11β-гидроксилазы
Синдром Кушинга
Дефицит 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы
Проглатывание лакрицы
Синдром Лиддла
С нормальным артериальным давлением
Синдром Гительмана
Синдром Барттера
Назначение щелочных растворов

ТАБЛИЦА 37.4 Причины респираторного ацидоза

Подавление деятельности центральной нервной системы (энцефалит или передозировка наркотических веществ)
Патологии спинного мозга, периферических нервов или нейромышечных синапсов (ботулизм, синдром Гийена — Барре)
Слабость дыхательных мышц (мышечная дистрофия)
Заболевания легких (пневмония или астма)
Заболевания верхних дыхательных путей (ларингоспазм)

ТАБЛИЦА 37.5 Причины респираторного алкалоза

Гипоксемия или гипоксия тканей (отравление угарным газом или цианотический порок сердца)
Стимуляция легочных рецепторов (пневмония или легочная тромбоэмболия)
Центральная стимуляция (тревога или опухоль мозга)
Искусственная вентиляция легких
Гипераммониемия

РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО БАЛАНСА

При респираторном ацидозе происходит снижение эффективности выведения CO_2 легкими. Причины респираторного ацидоза могут быть легочными и нелегочными (таблица 37.4). Респираторный алкалоз — это излишнее снижение концентрации CO_2 в крови. Различные стимулы могут усиливать активность дыхательного центра, приводя к респираторному алкалозу (таблица 37.5). Лечение респираторных нарушений кислотно-щелочного равновесия в основном сосредоточено на терапии основного заболевания. При рефрактерном респираторном ацидозе может потребоваться искусственная вентиляция легких.

Рекомендуемая литература

Colletti JE, Brown KM, Sharieff GQ, et al. ACEP Pediatric Emergency Medicine Committee. The management of children with gastroenteritis and dehydration in the emergency department. *J Emerg Med*. 2010; 38: 686–698.

Friedman A. Fluid and electrolyte therapy: a primer. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 843–846.

Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58: 626–636.

Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2016: 346–391.

Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 671–679.

Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract*. 2012; 14: 1–17.

Simpson JN, Teach SJ. Pediatric rapid fluid resuscitation. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23: 286–292.

Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7: 75–84.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 32

Поддерживающая жидкостная терапия

- Поддержание нормальной осмоляльности плазмы во внеклеточном секторе зависит от регуляции водного баланса, который контролируется антидиуретическим гормоном (АДГ); жажда, вызывающая поступление воды в организм, играет важную роль в регуляции осмоляльности плазмы.
- Контроль осмоляльности подчиняется поддержанию адекватного внутрисосудистого объема. При значительном снижении объема стимулируется секреция АДГ и жажда независимо от осмоляльности плазмы.
- Натрий является доминирующим катионом внеклеточной жидкости и обычно отражает ее состояние.
- Контроль объема зависит от регуляции баланса натрия. Экскреция натрия почками стимулируется эффективным объемом плазмы в большей степени, чем ее осмоляльностью или содержанием натрия.
- У пациентов, которые не могут получать энтеральное питание, поддерживающие инфузионные растворы восполняют неощутимые потери жидкости, потери со стулом и мочой, а также потери электролитов со стулом и мочой.
- Глюкоза в составе инфузионных жидкостей обеспечивает примерно 20% нормальных энергетических потребностей организма, предотвращая развитие «голодного» кетоацидоза и снижая деградацию белков, которая происходит при недостаточном поступлении калорий в организм, однако инфузионные жидкости не могут служить долговременной заменой питания.
- Поддерживающие растворы — это обычно D5 в 1/2 физиологического раствора плюс 20 мЭкв/л KCl.

ГЛАВА 33

Обезвоживание и заместительная терапия

- Неощутимые потери воды через кожу и легкие составляют примерно 35% нормальных водных потерь.
- Ребенок с анурией, но без обезвоживания, не получающий энтерального питания, нуждается только в возмещении неощутимых потерь воды.
- Детям со значительными потерями воды (в стуле, с мочой и т. д.) может потребоваться заместительный раствор, чтобы избежать сокращения объема.
- Болюсная доза изотонического раствора (20 мл/кг физраствора, раствора Рингера) вводится ребенку с сильным обезвоживанием в течение 20 минут.
- У пациентов с выраженным снижением объема воды азот мочевины крови (BUN) непропорционально повышен по отношению к сывороточному креатинину.
- Гипонатриемическая дегидратация развивается, когда ребенок с гастроэнтеритом получает гипотонические жидкости, например воду или сильно разбавленную смесь.
- Гипернатриемическая дегидратация развивается у детей при отсутствии жажды, недостаточном поступлении воды или ее чрезмерных потерях с мочой (несахарный диабет).
- Слишком быстрая коррекция гипернатриемической дегидратации может вызвать отек мозга.
- Легкая или умеренная дегидратация лечится с помощью перорального регидрационного раствора.

ГЛАВА 34

Парентеральное питание

- Парентеральное питание (ПП) необходимо, когда энтеральное питание не может удовлетворить питательные потребности пациента.
- Синдром короткой кишки является распространенным заболеванием, при котором требуется ПП.
- Парентеральное питание обеспечивает калорийность в основном за счет декстрозы и жиров. Аминокислоты используются для синтеза белков.
- Осложнения при ПП включают тромбоз и катетерные инфекции.
- Наиболее серьезным длительным осложнением ПП является холестатическая болезнь печени, однако риск можно снизить, используя ЖКТ хотя бы для трофических нужд.

ГЛАВА 35

Нарушения баланса натрия

- Большинство нарушений натриевого баланса являются вторичными по отношению к нарушениям водного баланса.
- Симптомы гипонатриемии, такие как судороги, в основном вызваны перемещением воды в клетки головного мозга.
- Симптомы гипернатриемии вызваны выходом воды из клеток мозга; при тяжелой гипернатриемии это может привести к кровоизлияниям.
- Появление симптомов более вероятно при быстром развитии гипонатриемии.
- Определение этиологии гипонатриемии начинается с оценки объема воды в организме (гиповолемическая, эуволемическая, гиперволемическая).
- Большинство случаев гипонатриемии обусловлены гастроэнтеритом, однако следует рассмотреть также возможность синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ) или гиперволемические причины (сердечную недостаточность, цирроз).
- Большинство случаев гипернатриемии обусловлены гастроэнтеритом, однако следует также рассмотреть возможность несахарного диабета.
- Слишком быстрая коррекция гипонатриемии может привести к центральному понтинному миелинолизу; оптимальным является повышение сывороточной концентрации натрия менее чем на 12 мЭкв/л за 24 часа.
- Из-за наличия идиогенных осмолей слишком быстрая коррекция гипернатриемии может привести к отеку мозга, поэтому целевое снижение сывороточной концентрации натрия должно составлять менее 12 мЭкв/л за 24 часа.
- Острая водная интоксикация, вызывающая гипонатриемию, обычно проходит без лечения, как только прекращается избыточное поступление воды в организм.
- Неотложные меры при симптоматической гипонатриемии включают внутривенное введение физиологического раствора для уменьшения отека мозга.

ГЛАВА 36

Нарушения баланса калия

- Почки являются основными регуляторами баланса калия.
- Гипокалиемия развивается в результате почечных потерь, внепочечных потерь (диареи), недостаточного поступления калия в организм и трансклеточного перемещения.
- Трансклеточное перемещение калия наблюдается при лечении диабетического кетоацидоза и у пациентов с астмой, принимающих альбутерол.
- Тяжелая гипокалиемия вызывает мышечные спазмы и мышечную слабость, которая может перейти в паралич.
- Гипокалиемия в сочетании с метаболическим ацидозом характерна для почечного канальцевого ацидоза.
- Гипокалиемия с метаболическим алкалозом чаще всего вызвана рвотой или назогастральной аспирацией, но может также быть результатом синдромов Барттера или Гительмана или использования диуретиков.
- Сердечная аритмия, которая может стать фатальной, часто является первым клиническим проявлением гиперкалиемии.
- ЭКГ-признаком гиперкалиемии является возвышение Т-зубцов.
- Причиной гиперкалиемии чаще всего бывает сниженная экскреция или трансклеточное перемещение калия, хотя повышенное поступление в организм также может быть причиной или способствующим фактором.
- Гиперкалиемия наблюдается при снижении ренина, альдостерона (врожденная гиперплазия надпочечников) или отсутствии ответа на альдостерон (сниженный эффект альдостерона).
- Гиперкалиемия может вызвать парестезии и мышечную слабость.
- Лечение гиперкалиемии имеет две цели, требующие разных терапевтических подходов: предотвращение кардиотоксичности и снижение общего уровня калия в организме.
- Снижение уровня калия достигается использованием петлевых или тиазидных диуретиков, диализа или калий-связывающих смол.

ГЛАВА 37

Нарушения кислотно-щелочного баланса

- Резкие и значительные изменения pH крови могут быть фатальными, в то время как хронические могут приводить к нарушениям роста и развития.
- Легкие и почки поддерживают нормальный кислотно-щелочной баланс. Легкие регулируют концентрацию CO_2 (респираторная регуляция), а почки — концентрацию бикарбоната (метаболическая регуляция).
- При первичном респираторном процессе почки осуществляют метаболическую компенсацию, которая занимает несколько дней.
- При первичном метаболическом процессе компенсация осуществляется легкими, и эта компенсация происходит быстро.
- Адекватная компенсация ожидаема при простом нарушении кислотно-щелочного баланса; она является обязательной. Если компенсации не происходит, нарушение является смешанным.
- Разница анионов в плазме служит основанием для разделения пациентов с метаболическим ацидозом на две категории: с нормальной анионной разницей и с увеличенной анионной разницей.
- Метаболический ацидоз с нормальной анионной разницей наблюдается при диарее и почечном канальцевом ацидозе.
- Метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей наблюдается при лактоацидозе, кетоацидозе, хронической почечной недостаточности и проглатывании токсинов.
- Дифференциальная диагностика метаболического алкалоза начинается с измерения концентрации хлорида в моче и разделения пациентов на группы: с низким и высоким содержанием хлорида.
- Пациенты с метаболическим алкалозом и низким содержанием хлорида испытывают недостаток объема жидкости, и их алкалоз лечится назначением растворов с хлоридом натрия и хлоридом калия (хлорид-чувствительный алкалоз).
- Пациенты с хлорид-резистентным метаболическим алкалозом (высокая концентрация хлорида в моче) далее подразделяются в зависимости от наличия или отсутствия гипертензии.

ОСТРЫЕ СОСТОЯНИЯ И ТРАВМЫ

Тара Л. Петерсен | К. Джейн Ли

ГЛАВА 38

Оценка и реанимация

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Первоначальная оценка (англ. **ABC: airway, breathing, and circulation** — проходимость дыхательных путей, дыхание и кровообращение) ребенка с острым состоянием или травмой включает быстрое выявление физиологических нарушений **перфузии и оксигенации тканей**. После выявления проблемы следует немедленно начать реанимационные мероприятия, еще до получения обычной информации, необходимой для дифференциальной диагностики. Первоначальные реанимационные мероприятия направлены на обеспечение и поддержание адекватной перфузии и оксигенации. Доставка кислорода к тканям зависит от сердечного выброса, концентрации гемоглобина и насыщения гемоглобина кислородом. Последнее зависит от поступления воздуха, альвеолярного газообмена и кислород-связывающих характеристик гемоглобина.

АНАМНЕЗ

При первоначальной оценке ребенка с острым состоянием или травмой доступ к истории болезни может быть ограничен, поэтому сведения о начале симптомов, деталях события и краткая информация о наличии у ребенка заболеваний должны быть собраны теми членами медицинской бригады, которые непосредственно не заняты в реанимационных мероприятиях. Собрать необходимые сведения помогает мнемоник **AMPLE** (A — allergies [аллергии], M — medications [медикаменты], P — past medical history [перенесенные заболевания], L — last meal [последний прием пищи], E — events [события]). Попытки выяснить, что в истории болезни может быть полезным для оценки текущего состояния ребенка, важны, однако они не должны задерживать проведение реанимации, если перфузия и оксигенация тканей серьезно нарушены.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

В первую очередь необходимо оценить уровень сознания пациента, затем — проходимость дыхательных путей, дыхание и кровообращение (**ABC**) (таблица 38.1), чтобы понять, насколько хорошо кислород поступает к тканям. Оценка проходимости дыхательных путей должна включать определение способности ребенка с неврологическими повреждениями защищать дыхательные пути. На этом этапе необходимо обеспечить защиту шейного отдела позвоночника у ребенка с травмой или с измененным вследствие неизвестных причин сознанием. Оценка дыхания включает наблюдение за дыхательными усилиями, их частотой, возможностью подъема грудной клетки, выслушивание движения воздуха и применение пульсового оксиметра (если возможно), чтобы установить текущее состояние оксигенации. Кровообращение оценивается прощупыванием дистального и центрального пульса, чтобы определить его наличие и качество. Учащенный плотный пульс и высокое пульсовое давление часто являются первыми признаками вазодилятационной фазы шока и требуют немедленных реанимационных мер. Слабый, нитевидный или отсутствующий пульс является показанием для жидкостной реанимации и начала компрессии грудной клетки (непрямой массаж сердца) или того и другого. После проведения оценки **ABC** и принятия мер для достижения приемлемого уровня оксигенации выполняют более подробный физикальный осмотр. Последовательность действий при этом зависит от того, вызвано состояние пациента острым заболеванием или травмой. У травмированных пациентов осмотр проводят по формуле **ABCDE (D — disability** [потеря сознания], **E — exposure** [обнажение]). Бессознательное состояние пациента требует немедленной оценки нервной системы и основных травматических повреждений. Затем с ребенка снимают одежду и обследуют на предмет проблем, угрожающих жизни или грозящих потерей конечностей. И при остром заболевании, и при травме физикальный осмотр должен выявить признаки дисфункции органов. Осмотр начинают с области основной жалобы и далее систематически обследуют все тело пациента.

ТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Физиологический ответ организма на острое состояние или травму представляет собой комплекс механизмов, действие которых направлено на коррекцию неадекватной перфузии и оксигенации тканей. Когда первоначальные изменения (учащение сердцебиения и дыхания) недостаточны для обеспечения потребностей организма, появляются другие признаки надвигающейся сердечно-легочной недостаточности (таблица 38.1). **Дыхательная недостаточность**, наиболее частая причина острого ухудшения состояния у детей, может привести к неадекватной оксигенации тканей и респиратор-

ТАБЛИЦА **38.1**	Немедленная оценка сердечно-легочной функции
ПРОХОДИМОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	
Способен поддерживать самостоятельно	
Возможно поддержание при изменении положения, аспирации	
Не поддерживается, требуется помощь	
ДЫХАНИЕ	
Частота	
Механика	
• ретракция	
• «хрюканье»	
• использование дополнительных мышц	
• раздувание ноздрей	
Движение воздуха	
• расширение грудной клетки	
• дыхательные звуки	
• стридор	
• хрипы	
• парадоксальные движения грудной клетки	
Цвет	
КРОВООБРАЩЕНИЕ	
Частота сердечных сокращений	
Периферический и центральный пульс	
• присутствует/отсутствует	
• объем/сила	
Перфузия кожи	
• время заполнения капилляров	
• температура кожи	
• цвет	
• пятнистость	
Артериальное давление	
ПЕРФУЗИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	
Сознание (AVPU)	
Способность узнавать родителей/опекунов	
Реакция зрачков на свет	
Поза	

Сокращения: AVPU — **A** — Alert — сознание ясное, **V** — Voice — реагирует на голос, **P** — Pain — реагирует на болевой раздражитель, **U** — Unresponsive — не реагирует на внешние раздражители, сознание отсутствует.

ТАБЛИЦА **38.2**	Признаки и симптомы, указывающие на необходимость реанимации
СИСТЕМА ОРГАНОВ	**ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**
Центральная нервная система	Апатия, возбуждение, делирий, оглушение, спутанность сознания
Дыхательная система	Апноэ, «хрюканье», раздувание ноздрей, диспноэ, ретракция, тахипноэ, слабое движение воздуха, стридор, хрипы
Сердечно-сосудистая система	Аритмия, брадикардия, тахикардия, слабый пульс, плохое заполнение капилляров, гипотензия
Кожа и слизистые оболочки	Пятнистость, бледность, цианоз, диафорез, сниженный тургор слизистых оболочек, сухость слизистых оболочек

ному ацидозу. Признаки и симптомы дыхательной недостаточности (тахипноэ, тахикардия, усиленная работа дыхания, измененное сознание) нарастают по мере ухудшения оксигенации тканей. Неадекватная перфузия (шок) ведет к недостаточной доставке кислорода, вызывая метаболический ацидоз. **Шок** характеризуется признаками недостаточной перфузии тканей (бледность, холодная кожа, слабый пульс, замедленное наполнение капилляров, олигурия и измененное сознание). Наличие любого из этих симптомов требует тщательной оценки и вмешательства для коррекции нарушений и предотвращения дальнейшего ухудшения.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Скрининговые тесты

Во время начальной фазы реанимации ключевым моментом скрининговой диагностики является мониторинг жизненно важных показателей и физиологического состояния пациента. Непрерывный мониторинг и отслеживание изменений позволяют оценить ответ на терапию или дальнейшее ухудшение, требующее дополнительных мер. При первоначальной быстрой оценке диагностические возможности часто ограничены пульсовой оксиметрией и измерением уровня глюкозы в крови. Последнее важно у детей с измененным сознанием или с высокой вероятностью недостаточных запасов гликогена (младенцы, истощенные дети). По окончании реанимационных мероприятий необходимо провести дальнейшие диагностические тесты и визуализационные исследования.

Диагностические тесты и визуализационные исследования

Выбор диагностических и визуализационных тестов зависит от механизма заболевания и результатов оценки после проведения первичной реанимации. При оценке серьезной травмы необходимо обратить внимание на признаки кровотечения и повреждения внутренних органов. При наличии у ребенка острого заболевания и респираторного дистресса необходимо рентгеновское исследование грудной клетки. При подозрении на сепсис важно выполнить бактериологический посев. У детей с признаками недостаточного внутрисосудистого объема необходимо определить уровень сывороточных электролитов, включая бикарбонат, азот мочевины крови и креатинин.

РЕАНИМАЦИЯ

Реанимация направлена на коррекцию выявленных аномалий оксигенации и перфузии и предотвращение дальнейшего ухудшения состояния пациента. Кислородная поддержка может улучшить насыщение кислородом, однако она не всегда способна полностью восстановить тканевую оксигенацию. При недостаточности кислородной поддержки или неадекватности газообмена должна быть начата искусственная вентиляция легких. Первоначальная коррекция недостаточной перфузии обычно осуществляется введением болюсной дозы жидкости. Первоначальным выбором обычно являются **изотонические кристаллоиды** (физиологический раствор, раствор Рингера). Болюсная доза 10–20 мл/кг вводится под наблюдением. Если есть признаки

улучшения (но не полной коррекции), после первоначальной болюсной дозы вводятся повторные болюсы до тех пор, пока кровообращение не восстановится. Поскольку у детей в большинстве случаев шок имеет не сердечную причину, такое количество жидкости хорошо переносится. Если присутствует кровотечение (или велика его вероятность), используются упакованные эритроциты. Ухудшение физиологического состояния пациентов во время жидкостной реанимации (учащение сердечных сокращений, понижение давления) позволяет выявить детей со сниженной сердечной функцией. В этом случае жидкостная реанимация увеличивает преднагрузку, и нарушенная сердечная функция еще больше слабеет, приводя к отеку легких. Если отмечается подобное ухудшение, введение жидкости следует прекратить, и дальнейшие реанимационные действия должны быть направлены на улучшение сердечной функции.

Когда респираторная и жидкостная реанимация недостаточна, следующим шагом становится введение вазоактивных веществ. Выбор вещества зависит от типа шока. При гиповолемическом шоке (когда дальнейшее увеличение объема невозможно) и дистрибутивном шоке показаны препараты, повышающие системное сосудистое сопротивление (препараты с α-агонистической активностью, например адреналин и норадреналин). Лечение кардиогенного шока является более сложным. Для улучшения сердечного выброса с помощью увеличения частоты сердечных сокращений используют препараты с положительным хронотропным эффектом (адреналин, норадреналин, дофамин). Может также понадобиться снижение постнагрузки с помощью таких препаратов, как добутамин, нитропруссид, милринон. Измерение сатурации смешанной венозной крови в центральных и периферических сосудах и центрального венозного давления помогает в выборе дальнейшей терапии.

ОСТАНОВКА СЕРДЦА И ДЫХАНИЯ

Клинический исход при остановке сердца и дыхания у детей в основном неблагоприятный; только 6% детей, у которых остановка сердца произошла до госпитализации, и 27% детей, которые находились в больнице в момент остановки сердца, доживают до выписки; при этом у большинства выживших отмечается та или иная степень неврологического дефицита. Способность прогнозировать и распознавать надвигающуюся остановку сердца и проводить быструю адекватную терапию может не только спасти ребенку жизнь, но и способствовать сохранению ее качества (см. таблицу 38.2).

У детей, которым требуется сердечно-легочная реанимация (СЛР), первоначально происходит остановка дыхания. Гипоксия обычно инициирует каскад, приводящий к остановке сердца и вызывающий дисфункцию или повреждение внутренних органов (таблица 38.3). Терапевтический подход к остановке сердца и дыхания выходит за пределы СЛР и включает усилия по сохранению функций жизненно важных органов.

Целью СЛР у детей является оптимизация **сердечного выброса** и доставки кислорода к тканям; эта цель может быть достигнута с помощью искусственной вентиляции легких и компрессии грудной клетки (непрямого массажа сердца) и правильного подбора лекарственных препаратов.

ТАБЛИЦА 38.3 Гипоксические повреждения жизненно важных органов

ОРГАН	ЭФФЕКТ
Головной мозг	Судороги, отек мозга, инфаркт, грыжеобразование, аноксическое повреждение, СНАДГ, несахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
Сосуды легких и дыхательных путей	Острый респираторный дистресс-синдром, легочная гипертензия
Печень	Инфаркт, некроз, холестаз
Почки	Острый канальцевый некроз, острый кортикальный некроз
ЖКТ	Язвы желудка, повреждение слизистой оболочки
Кровь	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СНАДГ — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Усовершенствованная система жизнеобеспечения в педиатрии и сердечно-легочная реанимация

В 2010 году Американская кардиологическая ассоциация пересмотрела рекомендации по реанимации взрослых, детей и младенцев. Наиболее значительное изменение касалось рекомендации начинать реанимацию с компрессии грудной клетки, а не с искусственного дыхания (CAB) (**C** — compression [компрессия], **A** — airways [проходимость дыхательных путей], **B** — breathing [дыхание]).

Кровообращение

Компрессию грудной клетки следует начинать, если пульс не прощупывается, или частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту и есть сопутствующие признаки недостаточной системной перфузии. Пока один человек выполняет компрессию, второй должен подготовиться к проведению вентиляции легких. Вентиляция особенно важна при остановке сердца у детей, поскольку у них высока вероятность первичности остановки дыхания; однако вентиляция требует установки оборудования и поэтому не может быть проведена немедленно.

Для оптимального проведения компрессии грудной клетки ребенок должен лежать на спине на плоской твердой поверхности. Эффективная СЛР требует глубины нажатия от 1/3 до 1/2 переднезаднего диаметра грудной клетки с полным ее расправлением после каждого нажатия. Частота компрессии должна составлять не менее 100 нажатий в минуту, а вдохов — 8–10 раз в минуту. Если вентиляция проводится через аппарат, не следует делать паузу для вдыхания: вентиляция и массаж сердца проводятся одновременно.

Проходимость дыхательных путей

Вентиляция требует **проходимости дыхательных путей**. У детей проходимость часто нарушена из-за потери мышечного тонуса, что приводит к сдавливанию глотки тканями нижней челюсти, включая язык, нижнечелюстную кость

и окружающие мягкие ткани. Если нет признаков травмы головы или шеи, для восстановления проходимости дыхательных путей используют прием поворота головы и выдвижения вперед нижней челюсти (тройной прием Сафара). У детей с травмами головы и шеи следует использовать прием толчка нижней челюсти.

Вентиляция с помощью мешка Амбу может быть такой же эффективной, и вероятно, более безопасной для короткого периода вентиляции во внебольничных условиях, чем эндотрахеальная интубация. Эндотрахеальную интубацию следует применять, только если в наличии есть соответствующее оборудование и обученный персонал. Перед интубацией необходимо провести вентиляцию 100%-ным кислородом с использованием мешка или маски. Давление на перстневидный хрящ используется для предотвращения растяжения желудка. Если пациент находится в сознании, можно использовать индукционные препараты (седативные, паралитические средства, анальгетики), чтобы облегчить интубацию, однако их следует применять с осторожностью, чтобы не допустить дальнейшего ухудшения сердечно-сосудистой функции из-за сосудорасширяющего эффекта многих седативных препаратов. Размер интубационной трубки определяется по размеру средней фаланги мизинца ребенка или по формуле: 4 + возраст пациента (лет) / 4 (мм).

После введения трубки следует оценить ее положение и адекватность вентиляции. Рекомендуется использование клинической и инструментальной оценки. Клиническая оценка включает наблюдение за адекватностью движений грудной клетки и аускультацию для выявления билатеральных и симметричных дыхательных звуков. Инструментальная оценка с использованием капнографа позволяет оценить правильность положения трубки, однако выявленный низкий уровень CO_2 может быть следствием недостаточности легочной циркуляции. Если состояние пациента не улучшается и не ухудшается, следует рассмотреть возможность смещения трубки, обструкции, пневмоторакса или поломки оборудования (мнемоническое правило **DOPE** — **D**isplacement [смещение]; **O**bstruction [обструкция]; **P**neumothorax [пневмоторакс]; **E**quipment [оборудование]).

Дыхание

Основная роль эндотрахеальной интубации состоит в защите дыхательных путей и поддержании их проходимости для обеспечения адекватной доставки кислорода. Поскольку гипоксемия является наиболее вероятным результатом остановки сердца и дыхания, обеспечение оксигенации тканей является более важным, чем коррекция респираторного ацидоза. Врач должен вводить 100%-ный кислород со скоростью 8–10 вдохов в минуту во время СЛР, или 12–20 вдохов в минуту пациенту с сердечным ритмом, обеспечивающим перфузию. Следует использовать только дыхательный объем, обеспечивающий видимый подъем грудной клетки, и не допускать гипервентиляции.

Препараты

Если не удается восстановить адекватное кровообращение с помощью механических устройств, необходимо использовать фармакологические средства (таблица 38.4). Если внутрисосудистое введение препарата невозможно или требует времени, рекомендуется внутрикостное введение. Некоторые препараты можно эффективно вводить через эндотрахеальную трубку или внутримышечно.

Адреналин (эпинефрин), катехоламин со смешанными свойствами α- и β-агониста, составляет основу фармакоте-

ТАБЛИЦА 38.4 Дозировка препаратов при сердечно-легочной реанимации

ПРЕПАРАТ	ПОКАЗАНИЯ	ДОЗА
Аденозин	Наджелудочковая тахикардия	В/в: 1 мг/кг (max 6 мг); вторая доза: 0,2 мг/кг (max 612 мг)
Амиодарон	ЖФ/ЖТ при отсутствии пульса Перфузионные тахиаритмии	В/в или в/к: 5 мг/кг, можно повторить дважды до 15 мг/кг; max единичная доза 300 мг. Та же доза, но медленно, в течение 20–60 мин. Рекомендуется консультация эксперта
Атропин	Наджелудочковая или атриовентрикулярная брадикардия	В/в, в/к или в/м: 0,02 мг/кг; э/т: 0,04–0,06 мг/кг; max единичная доза 0,5 мг: более высокие дозы в случае отравления органофосфатами
Бикарбонат	Гиперкалиемия, некоторые токсидромы	В/в или в/к: 1 мЭкв/кг болюс; при адекватной вентиляции; мониторинг ГАК; можно повторять каждые 10 мин
Хлорид кальция (10%)	Гипокальциемия, передозировка блокаторов кальциевых каналов, гипермагниемия, гиперкалиемия	В/в или в/к: 20 мг/кг; max единичная доза 2 г; вводить медленно
Декстроза	Гипогликемия	В/в или в/к: новорожденные: 5–10 мл/кг 10% декстрозы; младенцы и дети: 2–4 мл/кг 25% декстрозы; подростки: 1–2 мл/кг 50% декстрозы
Адреналин	Гипотензия, хронотропия, инотропия	В/в или в/к: 0,01 мг/кг (0,1 мл/кг 1 : 10 000); э/т: 1 мг/кг (0,1 мл/кг 1 : 1000); можно повторять каждые 3–5 мин; может вызвать аритмию
Жидкости	Гиповолемия, сепсис	В/в или в/к: кристаллоид 20 мл/кг болюс; титровать в соответствии с физиологическими потребностями пациента
Лидокаин	ЖТ	В/в или в/к: 1 мг/кг болюс, затем 20–50 мкг/кг/мин непрерывная инфузия; э/т: нагрузочная доза: 2–3 мг/кг/дозу; промыть 5 мл физраствора, затем 5 вентиляционных движений с помощью мешка Амбу

Сокращения: в/в — внутривенно, в/к — внутрикостно, в/м — внутримышечно, э/т — через эндотрахеальную трубку, ГАК — газы артериальной крови, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖФ — желудочковая фибрилляция.
Источник: Американская кардиологическая ассоциация. Онлайн-руководство по сердечно-легочной реанимации и неотложной сердечно-сосудистой терапии, часть 12. Усовершенствованная система жизнеобеспечения в педиатрии: https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-12-pediatric-advanced-life-support/.

рапии при СЛР. Альфа-адренергические эффекты особенно важны во время острой фазы реанимации, поскольку вызывают повышение системного сосудистого сопротивления, которое улучшает коронарный кровоток. Стандартная доза рекомендуется для первого и последующих болюсов. Более высокие дозы адреналина не приносят пользы. Вазопрессин, эндогенный гормон, вызывает сужение капилляров и мелких артериол и может быть полезным в некоторых ситуациях. Хотя данных в поддержку его постоянного применения недостаточно, он может рассматриваться в тех случаях, когда стандартная терапия оказалась неэффективной.

Использование **бикарбоната натрия** во всех случаях сейчас не рекомендуется. Его применение может быть оправдано при токсидромах и гиперкалиемической остановке сердца; однако до этого необходимо восстановить доставку кислорода и удаление из организма CO_2. Побочные эффекты включают гипернатриемию, гиперосмоляльность, гипокалиемию, метаболический алкалоз (сдвиг кривой оксигемоглобина влево и нарушение оксигенации тканей), сниженный уровень ионизированного кальция и нарушение сердечной функции.

Назначение **кальция** также не рекомендуется в стандартных ситуациях. Он может принести пользу в случае подтвержденной гипокальциемии, передозировки блокаторов кальциевых каналов, гипермагниемии или гипокалиемии, однако в других случаях он не только неэффективен, но может быть потенциально опасным.

Гипергликемия часто встречается у младенцев и детей с остановкой сердца. Уровень глюкозы в крови должен быть обязательно проверен, и в случае гипогликемии следует сразу же назначить **глюкозу**.

ТАБЛИЦА 38.5 Рекомендации по дефибрилляции и кардиоверсии у детей

ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ
Поместите самофиксирующиеся электроды дефибриллятора в область верхушки сердца и на правую верхнюю область груди
• Используйте специальные электроды для младенцев и детей весом до 10 кг и взрослые электроды для детей свыше 10 кг
Предупредите стоящих рядом людей о том, что собираетесь включить разряд, чтобы никто из них не имел прямого контакта с пациентом или кроватью
Начните с заряда 2 Дж/кг; после разряда немедленно возобновите компрессии грудной клетки
При неудаче повторите попытку, увеличив заряд до 4 Дж/кг
Можно использовать более высокий заряд, однако он не должен превышать 10 Дж/кг или максимальный заряд для взрослых
КАРДИОВЕРСИЯ
Рассмотрите возможность седации
При симптоматической наджелудочковой тахикардии* или желудочковой тахикардии с присутствием пульса синхронизируйте сигнал с ЭКГ
Выберите электроды, расположите их и предупредите окружающих, как указано выше
Начните с 0,5–1 Дж/кг
При неудаче используйте 2 Дж/кг

* Рассмотрите возможность использования аденозина (таблица 38.4).
ЭКГ — электрокардиограмма.

Немедленная **электродефибрилляция** показана при фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии с непрощупываемым пульсом (таблица 38.5). СЛР должна быть продолжена до дефибрилляции и возобновлена немедленно после нее, чтобы минимизировать перерыв в компрессии. Если необходима вторая попытка дефибрилляции, она должна сопровождаться введением дозы адреналина. Если и вторая попытка дефибрилляции не удалась, может помочь введение амиодарона. Дефибрилляцию следует отличать от кардиоверсии наджелудочковой тахикардии, которая также может нарушить сердечный выброс. Кардиоверсия требует более низкого начального заряда и синхронизации разряда с кардиограммой, чтобы он не пришелся на уязвимый период, поскольку это может превратить наджелудочковую тахикардию в желудочковую тахикардию или фибрилляцию.

ГЛАВА 39

Дыхательная недостаточность

ЭТИОЛОГИЯ

Острая дыхательная недостаточность развивается, когда респираторная система не способна поддерживать адекватный газообмен, необходимый для удовлетворения метаболических потребностей. Дыхательная недостаточность подразделяется на гиперкапническую (Pa_{CO_2} > 50 мм рт. ст. у ранее здоровых детей), гипоксемическую (Pa_{CO_2} < 60 мм рт. ст. у ранее здоровых детей без внутрисердечного шунта) или ту и другую. **Гипоксемическая дыхательная недостаточность** часто вызывается несоответствием между вентиляцией и перфузией (перфузия легких при недостаточной вентиляции) или шунтированием (неоксигенированная кровь движется в обход вентилируемых альвеол). **Гиперкапническая дыхательная недостаточность** является результатом неадекватной альвеолярной вентиляции вследствие сниженной минутной вентиляции (дыхательный объем × частоту дыхания) или усиления вентиляции мертвого пространства (вентиляция участков, не получающих перфузии).

Дыхательная недостаточность может развиться при **остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС)**. Определение ОРДС в педиатрии основано на берлинском определении взрослого синдрома, но модифицировано с учетом различий между детьми и взрослыми. Педиатрический ОРДС (ПОРДС) и его тяжесть определяются следующими факторами: (1) время — начало не позднее 7 дней с момента известной клинической причины; (2) дыхательная недостаточность не объясняется сердечной недостаточностью или жидкостной перегрузкой; (3) выявленные при визуализационных исследованиях инфильтраты соответствуют острому паренхиматозному заболеванию легких; (4) нарушение оксигенации (см. таблицу 39.1). Педиатрический ОРДС может быть спровоцирован целым рядом причин, включая сепсис, пневмонию, шок, ожоги, травматическое повреждение, — все эти причины приводят к воспалению и повышенной сосудистой проницаемости, вызывающей отек легких. В развитии ОРДС участвуют различные медиаторы воспаления

ТАБЛИЦА 39.1 Тяжесть педиатрического острого респираторного дистресс-синдрома в зависимости от оксигенации

НЕИНВАЗИВНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ПОРДС (без стратификации тяжести)	ИНВАЗИВНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ПОРДС (степень тяжести по OI или OSI)
Лицевая маска; двухуровневое положительное давление или непрерывное положительное давление > 5 H_2O: Соотношение PF < 300 Соотношение SF < 264	Легкая: 4< OI < 8; 5 < OSI < 7,5 Умеренная: 8 < OI < 16; 7,5 < OSI < 12,3 Тяжелая: OI > 16; OSI > 12,3

Сокращения: ПОРДС — педиатрический острый респираторный дистресс-синдром; PF = Pa_{O_2}: Fi_{O_2}; если Pa_{O_2} недоступно, отнимите Fi_{O_2} для поддержания Sp_{O_2} ⩽ 97%, и вычислите SF= Sp_{O_2} : Fi_{O_2}; OI — индекс оксигенации = [Fio_2 × среднее давление в дыхательных путях × 100] / Pa_{O_2}, если Pa_{O_2} недоступно, отнимите Fi_{O_2} для поддержания Sp_{O_2} ⩽ 97% и вычислите OSI — индекс кислородной сатурации = [Fi_{O_2} × среднее давление в дыхательных путях × 100] / Sp_{O_2}. Pa_{O_2} — парциальное давление кислорода; Fi_{O_2} — фракция вдыхаемого кислорода; Sp_{O_2} — насыщение крови кислородом (пульсоксиметрия).

Источник: *Khemari RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group.* Pediatr. Crit. Care Med. 2015; 16 (5 suppl 1) S23–S40. Fig. 2.

(фактор некроза опухоли, интерферон-γ, ядерный фактор κB и молекулы адгезии). Может быть также нарушено действие сурфактанта.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Причинами дыхательной недостаточности часто являются бронхиолит (вызванный респираторным синцитиальным вирусом), астма, пневмония, обструкция верхних дыхательных путей и системное воспаление, приводящее к ОРДС. Дыхательная недостаточность, требующая механической вентиляции, развивается у 7–21% пациентов, госпитализированных по поводу инфекции респираторным синцитиальным вирусом.

Распространенность астмы растет, и она является самой частой причиной госпитализации детей в возрасте от 3 до 12 лет в США. Факторы окружающей среды (сигаретный дым) и особенности заболевания (тяжесть астмы, непереносимость физической активности, несвоевременно начатая терапия и предшествующие госпитализации в отделение интенсивной терапии) влияют на частоту госпитализаций и число близких к фатальным эпизодов. Смертность от астмы среди детей до 19 лет выросла на 80% с 1980 года и выше среди афроамериканцев.

Хроническая дыхательная недостаточность (с периодами обострения) часто обусловлена хроническим заболеванием легких (бронхолегочной дисплазией, кистозным фиброзом), неврологическими или нейромышечными патологиями и врожденными аномалиями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Ранние признаки гипоксической дыхательной недостаточности включают **тахипноэ и тахикардию**, которые являются попытками организма улучшить минутную вентиляцию и сердечный выброс, чтобы поддержать доставку обогащенной кислородом крови к тканям. Дальнейшее прогрессирование болезни может привести к таким проявлениям, как одышка, раздувание ноздрей, появление хрюкающих звуков, использование дополнительных мышц при дыхании и диафорез. Поздними симптомами недостаточной оксигенации являются цианоз и **изменения сознания** (первоначально — спутанность или возбуждение). Признаки и симптомы гиперкапнической дыхательной недостаточности включают попытки усилить минутную вентиляцию (тахипноэ и увеличение глубины дыхания) и изменения сознания (сонливость).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентген грудной клетки может дать представление об этиологии дыхательной недостаточности. Выявление ателектазов, гиперинфляции, инфильтратов или пневмоторакса помогает определить тактику лечения. Диффузные инфильтраты или отек легких могут свидетельствовать об ОРДС. Данные рентгеновского исследования могут быть в норме, если причинами являются обструкция дыхательных путей или нарушенный контроль дыхания. У пациентов со стридором или другими признаками обструкции верхних дыхательных путей боковой снимок шеи или компьютерная томография (КТ) выявляют анатомические дефекты. Непосредственная визуализация с помощью гибкого бронхоскопа позволяет выявить динамические аномалии дыхательных путей. Спиральная КТ помогает диагностировать легочную тромбоэмболию.

С помощью **пульсовой оксиметрии** можно проводить постоянную оценку оксигенации, однако она не дает представления о нарушениях вентиляции. Определение уровня CO_2 требует измерения газов крови (венозной, капиллярной или артериальной). **Газы артериальной крови** являются «золотым стандартом» измерения уровня сывороточного CO_2 и позволяют оценить тяжесть нарушения оксигенации с помощью вычисления альвеолярно-артериальной кислородной разницы. Нормальное Pa_{O_2} у пациента с гипервентиляцией должно вызвать опасения по поводу дальнейшего ухудшения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Гипоксическая дыхательная недостаточность в результате нарушения альвеолярно-капиллярной функции наблюдается при ОРДС, кардиогенном легочном отеке, интерстициальной болезни легких, аспирационной пневмонии, бронхиолите; бактериальной, грибковой или вирусной пневмонии и сепсисе. Она также может быть вызвана внутрисердечным или внутрилегочным шунтированием при ателектазе или эмболии.

Гиперкапническая дыхательная недостаточность может развиться в результате дисфункции дыхательного центра из-за приема лекарств (опиаты, барбитураты, препараты для анестезии); нарушений неврологических или нервно-мышечных связей (травма шейного отдела позвоночника, демиелинизирующее заболевание, поражения клеток передних рогов, ботулизм); травм грудной клетки; или заболеваний, вызывающих резистентность к воздушному потоку (круп, паралич голосовых связок, постэкстубационный отек). Поддержание вентиляции требует адекватного функционирова-

ния грудной клетки и диафрагмы. Нарушения нейромышечных путей, например нейромышечная дистрофия, тяжелая миастения и ботулизм приводят к неадекватным движениям грудной клетки, развитию ателектазов и дыхательной недостаточности. Сколиоз иногда (редко) приводит к выраженной деформации грудной клетки, которая ограничивает легочную функцию. Аналогичные нарушения газообмена происходят при вздутии живота (после операции, в результате асцита, обструкции или наличия неподвижных масс) и травмы грудной клетки (флотация грудной клетки).

Смешанные формы дыхательной недостаточности довольно распространены и развиваются, когда патологический процесс приводит к нескольким нарушениям. Повышенная секреция, характерная для астмы, часто ведет к ателектазам и гипоксии, а ограниченность объема выдыхаемого воздуха может привести к гиперкапнии. Дыхательная недостаточность может быть результатом прогрессирующей обструкции периферических дыхательных путей, распространения ателектазов, приводящих к гипоксемии и задержке CO_2.

ЛЕЧЕНИЕ

Первоначальные действия при респираторном дистрессе включают алгоритм ABC (см. главу 38). **Вентиляция с помощью мешка Амбу/маски** должна быть немедленно начата у пациентов с апноэ. Другим пациентам кислородная терапия назначается с использованием подходящего метода (например, простой маски). Доставка кислорода через назальную канюлю позволяет пациенту вдыхать комнатный воздух и кислород, что делает этот метод неподходящим для большинства детей с дыхательной недостаточностью. Если не удается добиться адекватной сатурации, следует использовать разные способы доставки кислорода, включая интубацию и механическую вентиляцию.

У пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью часто наблюдается также гипоксия. После восстановления оксигенации необходимо принять меры для выяснения причин гиперкапнии. У пациентов с гиперкапнией, но без признаков усталости или сонливости повышение P_{CO_2} не является основанием для проведения интубации, однако пациентам с усиленной работой дыхания и неадекватными респираторными усилиями может потребоваться вентиляция.

После установления причины дыхательной недостаточности назначается лечение, выбор которого определяется потребностями пациента. Внешняя кислородная поддержка может обеспечиваться неинвазивными методами (высокопоточная носовая канюля с подогревом и увлажнением, вентиляция с непрерывным положительным давлением, двухфазным положительным давлением или отрицательным давлением) или инвазивными методами (традиционная механическая вентиляция, высокочастотная осцилляторная вентиляция или экстракорпоральная мембранная оксигенация). Удаление CO_2 достигается манипулированием минутной вентиляцией (дыхательный объем и частота дыхания). Оксигенация улучшается с помощью изменения факторов, влияющих на доставку кислорода (фракция вдыхаемого воздуха) или среднее давление в дыхательных путях (положительное давление в конце выдоха, пиковое давление вдоха, время вдоха, воздушный поток).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Основным осложнением гипоксической дыхательной недостаточности является органная дисфункция. **Синдром полиорганной недостаточности** включает два или более из следующих признаков: дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, почечная, желудочно-кишечная или печеночная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и гипоксическо-ишемическое поражение мозга. Смертность увеличивается при увеличении числа пораженных органов (таблица 38.3).

Осложнения, связанные с механической вентиляцией, включают повреждение легких давлением или объемом. И перерастяжение, и недостаточное растяжение легких (потеря функциональной остаточной емкости) связаны с их повреждением. Пневмомедиастинум или пневмоторакс являются потенциальными осложнениями патологического процесса и перерастяжения. Медиаторы воспаления могут играть роль в развитии хронической фиброзной болезни легких у пациентов после искусственной вентиляции.

ПРОГНОЗ

Прогноз варьирует в зависимости от этиологии дыхательной недостаточности. Менее 1% ранее здоровых детей с бронхиолитом умирают. Смертность от астмы, хотя и остается низкой, возросла. Популяционные исследования продемонстрировали различные показатели смертности при педиатрическом ОРДС — от 18 до 35% в зависимости от исследуемой популяции.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические стратегии связаны с этиологией дыхательной недостаточности. Некоторые инфекции можно предотвратить с помощью иммунизации против возбудителей респираторных заболеваний (*Bordetella pertussis* [коклюш], пневмококк, *Haemophilus influenzae* тип B) и сепсиса (пневмококк, *Haemophilus influenzae* тип B). Пассивная иммунизация иммуноглобулинами респираторного синцитиального вируса предотвращает тяжелое заболевание у чувствительных пациентов (недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией). Первичная профилактика травматических повреждений может снизить частоту ПОРДС. Соблюдение режима лечения астмы способствует сокращению числа эпизодов дыхательной недостаточности (см. главу 78).

ГЛАВА 40

Шок

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Шок — это неспособность обеспечить адекватную доставку оксигенированной крови и субстрата к тканям для удовлетворения метаболических потребностей организма. Доставка кислорода напрямую связана с его содержанием в артериальной крови (насыщение кислородом и кон-

центрация гемоглобина) и сердечным выбросом (ударный объем и частота сердечных сокращений). Измененные метаболические потребности удовлетворяются в основном за счет изменения сердечного выброса. Ударный объем связан с конечно-диастолической длиной волокон миокарда (преднагрузкой), сократимостью миокарда (инотропией) и сопротивлением сосудов изгнанию крови из желудочка (постнагрузкой) (см. главу 145). У младенцев, миокард которых имеет меньше сократительной ткани, повышенные требования к сердечному выбросу удовлетворяются за счет нервной регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС). У более старших детей и подростков сердечный выброс наиболее эффективно повышается за счет увеличения ударного объема с помощью нейрогормональной регуляции сосудистого тонуса, что приводит к увеличению венозного возврата в сердце (увеличение преднагрузки), уменьшению артериального сопротивления (снижение постнагрузки) и повышению сократимости миокарда.

После завершения первоначальной оценки ребенка в остром состоянии различные клинические характеристики могут помочь отнести шок к одной из пяти расширенных категорий: гиповолемический, дистрибутивный, кардиогенный, обструктивный и диссоциативный.

ГИПОВОЛЕМИЧЕСКИЙ ШОК

Острая гиповолемия является основной причиной шока у детей. Она развивается при потерях жидкости из внутрисосудистого пространства, либо вследствие неадекватного потребления, либо вследствие обильных потерь (рвота, диарея, кровотечение, синдром капиллярного просачивания или патологические почечные потери) (таблица 40.1). Уменьшение объема крови снижает преднагрузку, ударный объем и сердечный выброс. Гиповолемический шок стимулирует симпатоадреналовую активность, вызывая учащение сердечных сокращений и усиливая сократимость миокарда. Нейрогормональная констрикция артериол и емкостных сосудов поддерживает давление, увеличивает венозный возврат в сердце для улучшения преднагрузки и перераспределяет кровоток от менее важных органов к жизненно важным. Если не лечить гиповолемический шок, учащенное сердцебиение может нарушить коронарный кровоток и наполнение желудочков, в то время как возросшее системное сосудистое сопротивление увеличивает потребность сердечной мышцы в кислороде, что приводит к ухудшению функции миокарда. В конце концов системная вазоконстрикция и гиповолемия вызывают ишемию тканей, нарушения клеточного метаболизма и высвобождение мощных вазоактивных медиаторов из поврежденных клеток. Цитокины и другие вазоактивные пептиды могут повлиять на сократимость миокарда и сосудистый тонус и способствовать высвобождению других медиаторов воспаления, повышающих проницаемость капилляров и еще больше затрудняющих органные функции.

ДИСТРИБУТИВНЫЙ ШОК

Аномальное распределение кровотока может привести к глубоким нарушениям перфузии тканей даже при нормальном или высоком сердечном выбросе. Такое неправильное распределение крови обычно становится результатом нарушенного тонуса сосудов. Септический шок является основным типом дистрибутивного шока у детей. Другие причины включают анафилаксию, неврологические нарушения и использование лекарств (см. таблицу 40.1). Дистрибутивный шок может проявляться как синдром системного воспалительного ответа (ССВО), определяемый как наличие двух или более из следующих признаков: температура тела выше 38 °C или ниже 36 °C; ЧСС более 90 ударов в минуту или более двух стандартных отклонений от возрастной нормы; тахипноэ; лейкоцитоз > 12 000 клеток/мм^3, лейкопения < 4000 клеток/мм^3 или присутствие > 105 незрелых форм.

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Причиной кардиогенного шока служит нарушение функции сердечной мышцы, которое проявляется снижением сократимости миокарда и сердечного выброса и, как следствие, слабой перфузией тканей. Компенсаторные механизмы могут способствовать прогрессированию шока, еще больше снижая сердечную функцию. Нейрогормональный вазоконстрикторный ответ повышает постнагрузку и прибавляет работы ослабленному желудочку. Тахикардия может нарушить коронарный кровоток, что снижает поступление кислорода к миокарду. Увеличение центрального объема крови, вызванное задержкой натрия и воды и неполным опорожнением желудочков во время систолы, приводит к увеличению объема крови и давления в левом желудочке, что нарушает субэндокардиальный кровоток. Когда компенсаторные механизмы перестают действовать, ослабленный левый желудочек создает повышенный конечно-диастолический объем и давление, повышая давление в левом предсердии и приводя к отеку легких. Этот каскад также способствует правожелудочковой недостаточности из-за повышенного давления в легочной артерии и увеличения постнагрузки правого желудочка.

Первичный кардиогенный шок может развиться у детей с врожденным пороком сердца. Кардиогенный шок у ранее здоровых детей может быть следствием вирусного миокардита, нарушений ритма, токсических или метаболических нарушений или постгипоксического/ишемического повреждения (см. главы 142, 145, 147 и таблицу 40.1).

ОБСТРУКТИВНЫЙ ШОК

Обструктивный шок является результатом механических препятствий желудочковому кровотоку. Его причины включают врожденные дефекты, такие как коарктация аорты, прерванная дуга аорты, тяжелый стеноз аортального клапана наряду с приобретенными заболеваниями (гипертрофическая кардиомиопатия) (см. таблицу 40.1). Если шок наблюдается у новорожденных, можно предположить обструктивные повреждения.

ДИССОЦИАТИВНЫЙ ШОК

Диссоциативный шок описывает состояния, при которых перфузия тканей не нарушена, но клетки не способны ис-

ТАБЛИЦА 40.1	Классификация шока и его наиболее частые причины	
ТИП	**ПЕРВИЧНОЕ ЦИРКУЛЯТОРНОЕ НАРУШЕНИЕ**	**РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИЧИНЫ**
Гиповолемический	Снижение объема циркулирующей крови	Кровотечение Диарея Несахарный диабет Сахарный диабет Ожоги Адреногенитальный синдром Просачивание жидкости из капилляров
Дистрибутивный	Вазодилятация → венозное скопление → снижение преднагрузки Неправильное распределение регионарного кровотока	Сепсис Анафилаксия Травма ЦНС или спинного мозга Отравление лекарствами
Кардиогенный	Сниженная сократимость миокарда	Врожденный порок сердца Аритмия Гипоксемическое/ишемическое повреждение Кардиомиопатия Миокардит Отравление лекарствами Болезнь Кавасаки
Обструктивный	Механическая обструкция желудочкового кровотока	Тампонада сердца Массивная легочная эмболия Напряженный пневмоторакс Опухоль сердца
Диссоциативный	Кислород неадекватно связывается с гемоглобином или высвобождается из гемоглобина	Отравление угарным газом Метгемоглобинемия

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система.

пользовать кислород, поскольку нарушена аффинность гемоглобина к кислороду, что препятствует его высвобождению в тканях (см. таблицу 40.1).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При всех видах шока появляются признаки недостаточной перфузии и оксигенации тканей (увеличение ЧСС, аномальное давление, изменения периферического пульса). Этиология шока может повлиять на начальные признаки и симптомы.

Гиповолемический шок

Гиповолемический шок отличается от остальных видов шока анамнезом и отсутствием признаков сердечной недостаточности и сепсиса. Помимо признаков симпатоадреналовой активности (тахикардия, вазоконстрикция) клинические проявления включают признаки обезвоживания (сухость слизистых оболочек, уменьшение диуреза) или кровопотери (бледность). Выздоровление зависит от степени гиповолемии, состояния пациента до шока и быстроты диагностики и оказания медицинской помощи.

Дистрибутивный шок

У пациентов с дистрибутивным шоком обычно присутствует тахикардия и признаки нарушения периферической перфузии. На ранних стадиях, когда выброс цитокинов приводит к вазодилятации, пульс может быть наполненным и функции жизненно важных органов могут быть сохранены (пациент в сознании, быстрое заполнение капилляров, диурез присутствуют при *теплом шоке*). По мере прогрессирования шока (без медицинской помощи) конечности становятся холодными и пятнистыми, поскольку увеличивается время заполнения капилляров. На этой стадии давление падает и сосуды сужаются. Если причиной дистрибутивного шока является сепсис, у пациента могут наблюдаться жар, апатия, петехии или пурпура; при этом источник инфекции часто можно установить.

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок развивается при неспособности миокарда обеспечить сердечный выброс, необходимый для поддержания перфузии тканей и функционирования органов. Из-за развивающегося порочного круга сердечная недостаточность быстро прогрессирует и приводит к смерти. У пациентов с кардиогенным шоком наблюдается тахикардия и тахипноэ. Печень обычно увеличена, часто присутствует галопирующий ритм сердца, может быть заметным вздутие яремных вен. Из-за слабости почечного кровотока происходит задержка натрия и воды, что приводит к олигурии и периферическим отекам.

Обструктивный шок

Ограничение сердечного выброса приводит к увеличению ЧСС и изменению ударного объема. Пульсовое давление снижено (пульс прощупывается с трудом), увеличено время заполнения капилляров. Печень обычно увеличена, заметно вздутие яремных вен.

Диссоциативный шок

Основным нарушением при диссоциативном шоке является неспособность доставлять кислород к тканям. Симптомы включают тахикардию, тахипноэ, изменения ментального статуса и, наконец, сердечно-сосудистый коллапс.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Шок требует немедленного начала реанимационных мероприятий еще до того, как будут проведены лабораторные и другие диагностические исследования. После первоначальной стабилизации состояния пациента (включая введение глюкозы при гипогликемии) проводятся лабораторные исследования, которые зависят от типа шока. Во всех случаях может быть полезным определение содержания газов в артериальной крови и уровня лактата, чтобы оценить степень нарушения оксигенации. Измерение смешанной венозной сатурации помогает определить адекватность доставки кислорода. В отличие от других форм шока, у паци-

ентов с сепсисом уровень смешанной венозной сатурации часто высок из-за нарушения митохондриальной функции и неспособности тканей экстрагировать кислород. Полный анализ крови помогает оценить внутрисосудистый объем после его выравнивания после кровотечения. Измерение электролитов у пациентов с гиповолемическим шоком может выявить их дисбаланс, вызванный потерями. Пациентам с дистрибутивным шоком требуется бактериальный и вирусный посев для определения возбудителя инфекции. При подозрении на кардиогенный или обструктивный шок необходимо выполнить эхокардиограмму; в случае тампонады она также может помочь установить перикардиальный дренаж для отвода жидкости. У пациентов с диссоциативным шоком необходимо определить причину (угарный газ, метгемоглобин). Лечение шока требует постоянного мониторинга газов артериальной крови для оценки оксигенации и вентиляции (CO_2), а также оценки ацидоза и уровня сывороточных электролитов, кальция, магния, фосфора, и азота мочевины крови (BUN).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

См. таблицу 40.1.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы

Ключевым моментом терапии является распознавание шока на ранних, частично компенсированных стадиях, когда многие гемодинамические и метаболические изменения являются обратимыми. Первоначальные действия — это ABC-реанимация. Затем терапия может быть обращена на основную причину. Лечение должно минимизировать сердечно-легочную работу, при этом обеспечивая сердечный выброс, поддерживая давление и газообмен. Интубация в сочетании с механической вентиляцией с доставкой кислорода улучшает оксигенацию и снижает или исключает работу дыхания, но может препятствовать венозному возврату, если давление в расширенных дыхательных путях (положительное давление в конце выдоха или пиковое давление вдоха) является избыточным. Поддержание давления является важнейшей частью терапии, поскольку вазодилятация при сепсисе может снизить перфузию, несмотря на сердечный выброс выше нормы.

Мониторинг включает поддержание доступа к артериальному и центральному венозному кровообращению для записи давления, забор крови для анализов и постоянное измерение артериального давления. Эти измерения позволяют оценить пред- и постнагрузку. Мониторинг отдельных участков с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопии) обеспечивает раннее неинвазивное выявление изменений перфузии.

Орган-специфическая терапия

Жидкостная реанимация

Изменения преднагрузки кардинальным образом влияют на сердечный выброс. При гиповолемическом и дистрибутивном шоке снижение преднагрузки значительно нарушает сердечный выброс. В этих случаях важна ранняя и интенсивная жидкостная терапия, которая позволяет улучшить клинический исход. При кардиогенном шоке повышенная преднагрузка способствует легочному отеку.

Выбор жидкостей для реанимации и последующего использования диктуется клиническими обстоятельствами. Обычно для первоначальной терапии используют кристаллоиды, поскольку они эффективны и недороги. Большинство детей с признаками шока могут безопасно получать (обычно с положительным эффектом) болюсную дозу изотонического кристаллоида 20 мл/кг. Эту дозу можно повторять до получения ответа. Коллоидные растворы содержат более крупные молекулы, которые могут оставаться во внутрисосудистом пространстве дольше, чем кристаллоиды, и создавать онкотическое давление, вытягивая жидкость из тканей в васкулярный сектор. Однако долговременные риски использования коллоидных растворов могут превысить их пользу. При терапии кардиогенного шока следует применять увеличение объема с осторожностью, поскольку это может повысить давление наполнения желудочков без улучшения или ухудшения сердечной деятельности. Тщательный мониторинг сердечного выброса или центрального венозного давления поможет выбрать безопасный объем жидкости для замещения.

Сердечно-сосудистая поддержка

Для улучшения сердечного выброса после восполнения объема или в тех случаях, когда дальнейшее введение жидкости может быть опасным, можно использовать разнообразные инотропные или сосудорасширяющие препараты (таблица 40.2). Терапия направлена прежде всего на улучшение сократимости миокарда, затем — на снижение постнагрузки левого желудочка. Выбор препарата определяется гемодинамическим статусом пациента.

Терапию можно начинать с дофамина 5–20 мгк/кг в минуту; однако адреналин или норадреналин могут быть предпочтительными у пациентов с декомпенсированным шоком.

ТАБЛИЦА 40.2 Препараты, используемые для улучшения сердечного выброса

	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ИНОТРОП	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ХРОНОТРОП	АНТИГИПОТЕНЗИВНЫЙ	ВАЗОКОНСТРИКТОР	ВАЗОДИЛЯТАТОР
Дофамин	++	+	+	++ (высокая доза)	+ (низкая доза)
Добутамин	++	+	—	—	+
Адреналин	+++	+++	+++	++ (высокая доза)	+ (низкая доза)
Норадреналин	+++	+++	+++	+++	—
Милринон	+	—	—	—	+

Помимо улучшения сократимости, определенные катехоламины вызывают повышение системного сосудистого сопротивления. Включение вазодилятаторов может улучшить сердечную функцию, снижая сопротивление сосудов работе сердечного насоса (постнагрузку). Снижение постнагрузки достигается использованием добутамина, милринона, амринона, нитропруссида, нитроглицерина и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Использование этих препаратов особенно важно на поздней стадии шока, когда уже выражена вазоконстрикция.

Респираторная поддержка

Легкие являются таргетным органом для медиаторов воспаления при шоке или синдроме системного воспалительного ответа (ССВО). Дыхательная недостаточность может быстро развиваться и прогрессировать. В таких случаях применяют эндотрахеальную интубацию и механическую вентиляцию, сопровождающуюся использованием дополнительного кислорода и положительного давления в конце выдоха. Следует быть осторожным при интубации, поскольку у ребенка с компенсированным шоком может внезапно наступить декомпенсация при введении седативных препаратов, снижающих системное сосудистое сопротивление. При тяжелой сердечно-легочной недостаточности используют вдыхаемую окись азота или, при необходимости, экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Сохранение почечной функции

Слабый сердечный выброс и снижение почечного кровотока могут вызвать преренальную азотемию и олигурию/анурию. Тяжелая гипотензия приводит к **острому канальцевому некрозу** и **острой почечной недостаточности**. Преренальная азотемия корригируется после восполнения дефицита объема и улучшения сократимости миокарда, однако острый канальцевый некроз сохраняется и после противошоковой терапии. Преренальная азотемия ассоциируется с соотношением BUN/креатинин в сыворотке выше чем 10:1 и концентрацией натрия в моче менее 20 мЭкв/л; при остром канальцевом некрозе соотношение BUN/креатинин в сыворотке 10:1 или меньше, а концентрация натрия в моче — от 40 до 60 мЭкв/л (см. главу 165). Интенсивное замещение жидкости часто необходимо для устранения олигурии, которая ассоциируется с преренальной азотемией. Поскольку лечение шока требует назначения больших объемов жидкости, поддержание диуреза значительно облегчает ведение пациента.

Профилактика острого канальцевого некроза и последующих осложнений, связанных с острой почечной недостаточностью (гиперкалиемия, ацидоз, гипокальциемия, жидкостная перегрузка), является чрезвычайно важной. Использование препаратов, увеличивающих выход мочи, показано после восполнения внутрисосудистого объема. Применение петлевых диуретиков (фуросемид) или сочетания петлевых и тиазидных диуретиков может увеличить мочевыделение. Инфузия низких доз дофамина, которая вызывает вазодилятацию почечных артерий, также повышает диурез. Тем не менее при гиперкалиемии, рефрактерном ацидозе, гиперволемии или изменении сознания, связанном с уремией, следует начать диализ или гемофильтрацию.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Шок приводит к нарушениям перфузии и оксигенации и активации воспалительных и цитокиновых механизмов. Основным осложнением шока является полиорганная недостаточность, определяемая как дисфункция более чем одного органа, включая дыхательную недостаточность, почечную недостаточность, дисфункцию печени, нарушения коагуляции и функций мозга. Среди пациентов с полиорганной недостаточностью высок уровень смертности; выжившие вынуждены длительное время находиться в больнице.

ПРОГНОЗ

Раннее распознавание шока и целенаправленные медицинские вмешательства значительно повышают выживаемость. Однако несвоевременное начало лечения гипотензии увеличивает риск развития полиорганной недостаточности и смертность. Терапия, направленная на поддержание смешанной венозной сатурации, может улучшить прогноз.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические стратегии в основном направлены на предупреждение шока, вызванного сепсисом и гиповолемией. Некоторые формы септического шока можно предотвратить с помощью иммунизации (существуют вакцины против *Haemophilus influenzae* тип B, менингококковой и пневмококковой инфекции). Снижение риска сепсиса у тяжелобольных пациентов связано с соблюдением правил гигиены (мытье рук), изоляцией и минимизацией длительности ношения катетеров. Меры по предотвращению травм помогают ликвидировать также шок, вызванный обильной кровопотерей.

ГЛАВА 41

Профилактика травм

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Непреднамеренные травмы являются ведущей причиной смерти детей в возрасте от 1 до 18 лет. В США в период с 2009 по 2015 год смертность в результате случайных травм среди детей до 19 лет снизилась на 12% (с 11,0 до 9,7 на 100 000). Это снижение произошло благодаря расширению использования детских автомобильных сидений и ремней безопасности, сокращению числа пьяных водителей, использованию специальных упаковок с защитой от вскрытия детьми, повышению информированности населения о мерах безопасности и улучшению медицинской помощи.

Наиболее частые причины фатальных травм различаются по возрастным группам. Например, асфиксия является самой распространенной причиной случайной смерти среди младенцев (83% в 2012 году), однако она составляет только 1% среди подростков 15–19 лет. И наоборот, смерть в результате автомобильных аварий составляет 6% в структуре младенческой смертности от несчастных случаев и 66% в структуре подростковой смертности. Утопление

является ведущей причиной травматической смертности в возрастной группе от 1 до 4 лет (31%), но составляет только 7% среди подростков. Стоит отметить, что на частоту, причины и тяжесть травм оказывают влияние такие факторы, как география, климат, плотность населения (доступ к медицинской помощи) и особенности популяционной группы.

Травмы происходят в результате взаимодействия **субъекта** (ребенка) и **травмирующего фактора** (автомобиль, водитель) при участии вектора и **окружающей обстановки**, способствующей травме (дорожные условия, погода). Возраст ребенка определяет возможность воздействия на него различных травмирующих факторов и окружающей обстановки. Например, большинство травм младенцы и маленькие дети получают дома в результате воздействия домашних травмирующих факторов (нагревательные приборы, ванны, мягкие постельные принадлежности). Пол ребенка также влияет на вероятность получения и характер травм: мальчики чаще получают смертельные травмы, чем девочки.

ОБУЧЕНИЕ ПРАВИЛАМ БЕЗОПАСНОСТИ

Признание того факта, что детские увечья и смерть в результате несчастных случаев происходят в определенной обстановке и обусловлены определенными факторами, стимулировало разработку профилактических мер. **Матрица Хэддона** объединяет эпидемиологические компоненты (субъект, травмирующий фактор, физическое и социальное окружение) с фактором времени (до, во время или после события) для определения эффективных мер, направленных на различные аспекты травмирующего события. Первичные стратегии (предотвращение события), вторичные стратегии (минимизация тяжести травмы) и третичные стратегии (минимизация длительных последствий) могут быть разработаны для каждого эпидемиологического компонента. Такие стратегии обычно подразделяются на три категории: обучение, принуждение и окружающая обстановка (включая техническое обеспечение).

Обучение часто рассматривается как стратегия номер один, однако оно требует поведенческих изменений и действий со стороны людей. Большинство обучающих стратегий не имеют достоверной оценки.

Несмотря на то что мы опираемся в основном на самостоятельные действия участников события, некоторые активные стратегии основаны на принуждении. Дети, которые надевают шлем во время велосипедных прогулок, меньше подвержены черепно-мозговым травмам, в том числе со смертельным исходом. Принудительное использование ремней безопасности (закон обязывает) снижает травматизм в результате дорожно-транспортных происшествий.

Автоматизированные стратегии не требуют действий со стороны населения и часто изменяют окружающую среду («лежачие полицейские») или основаны на инженерных решениях (лекарственные упаковки, которые ребенок не может вскрыть; подушки безопасности). Автоматизированные стратегии устойчиво снижают травматизм и смертность в результате несчастных случаев. Наиболее успешный подход сочетает все стратегии (обучение, изменения среды, технические усовершенствования, направленные на субъект, травмирующий фактор и окружающую среду в любую из трех временны́х фаз).

ГЛАВА 42

Тяжелые травмы

ОЦЕНКА И РЕАНИМАЦИЯ

Основными целями догоспитальной помощи при травме являются быстрая оценка и проведение реанимационных мероприятий (ABC), иммобилизация и транспортировка. Клинические исходы при серьезных и угрожающих жизни травмах значительно улучшились в педиатрических травматологических центрах и травматологических центрах для взрослых с лицензией на оказание педиатрической помощи по сравнению с травматологическими центрами I и II уровня.

После того как ребенок поступает в отделение неотложной помощи, медицинская бригада начинает организованные и синхронизированные действия. Первоначальная оценка ребенка с серьезной травмой требует системного подхода, включающего первичный осмотр, реанимационные действия, вторичный осмотр, постреанимационное наблюдение и лечение. **Первичный осмотр** включает алгоритм ABCDE [проходимость дыхательных путей — дыхание — кровообращение — сознание — обнажение] для осуществления неотложной помощи (см. главу 38). Оценка проходимости дыхательных путей и дыхания должна включать контроль состояния шейного отдела позвоночника (особенно, если у пациента изменено сознание), выявление травм, которые могли нарушить поступление воздуха или газообмен, вероятность наполненности желудка (риск аспирационной пневмонии). Кровообращение оценивают путем наблюдения (частота сердечных сокращений, цвет кожи, состояние сознания) и пальпации (характер пульса, скорость заполнения капилляров, температура кожи). Затем кровообращение восстанавливают (через два крупных периферических венозных катетера, если это возможно), при этом контроль кровотечения осуществляется с помощью непосредственной компрессии. Оценка **сознания** включает контроль неврологического статуса, в том числе размера и реакции зрачков, краткую оценку ментального состояния (APVU — в сознании — реагирует на голос — реагирует на болевой раздражитель — без сознания), а также оценку движения конечностей для того, чтобы определить наличие повреждений спинного мозга. **Шкала комы Глазго** может помочь в принятии решения относительно церебральной реанимации при подозрении на закрытую черепно-мозговую травму (таблица 42.1). Следующие действия включают полное обнажение ребенка и тщательный осмотр всего тела. Осмотр должен проводиться при комфортной температуре, чтобы избежать переохлаждения.

После завершения первичного осмотра необходимо провести более подробный **вторичный осмотр** (от головы до стоп), чтобы иметь полную картину состояния ребенка. Цель этого повторного осмотра состоит в выявлении травм и повреждений, которые могут угрожать жизни или привести к потере конечностей, а также менее серьезных травм. Одновременно с этим и в зависимости от результатов осмотра начинают определенные реанимационные мероприятия. Приоритет действий определяется выявленными во время

ТАБЛИЦА 42.1 Шкала комы Глазго

ДЕЙСТВИЯ	РЕАКЦИЯ	БАЛЛЫ
Открывание глаз	Открывает самопроизвольно	4
	Открывает в ответ на речевой раздражитель	3
	Открывает в ответ на болевой раздражитель	2
	Не открывает	1
Речевая реакция	Ориентирован	5
	• Младенцы: гуление, лепет	
	Спутанность	4
	• Младенцы: раздражительность, плач	
	Произносит бессвязные слова	3
	• Младенцы: плачет в ответ на боль	
	Издает неспецифические звуки	2
	• Младенцы: стонет в ответ на боль	
	Никаких звуков	1
Двигательная реакция	Выполняет команды	6
	• Младенцы: спонтанные движения	
	Локализует боль	5
	• Младенцы: отодвигается при прикосновении	
	Отдергивает конечность в ответ на боль	4
	Сгибание в ответ на боль	3
	• Младенцы: патологическое сгибание в ответ на боль	
	Разгибание в ответ на боль	2
	• Младенцы: патологическое разгибание в ответ на боль	
	Не двигается	1

первичного и вторичного осмотра травмами и повреждениями, физиологическим ответом ребенка на реанимационные мероприятия и результатами мониторинга его состояния. **Третичный осмотр** включает повторение первичного и вторичного вместе с оценкой результатов лабораторных тестов и радиологических исследований и должен быть проведен не позднее чем через 24 часа после поступления ребенка в отделение неотложной помощи.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

См. главу 41.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининговые лабораторные исследования во время первоначальных реанимационных мероприятий часто включают тесты, перечисленные в таблице 42.2. Радиографические исследования определяются характером и локализацией травм. Компьютерная томография (КТ) головы выполняется в случае травм головы или потери сознания. Пациентам с очевидными травмами грудной клетки или живота или с легочными или абдоминальными симптомами также проводится КТ. Сфокусированная сонографическая оценка травмы (FAST — focused assessment with sonography for trauma) все больше набирает популярность из-за опасений по поводу облучения при радиографических исследованиях. Диагностический перитонеальный лаваж имеет ограниченное применение. Спиральная КТ выполняется в случае подозрений на повреждение грудных артерий.

ТАБЛИЦА 42.2 Первоначальная лабораторная оценка пациентов с тяжелой травмой

ГЕМАТОЛОГИЯ
Полный клинический анализ крови
Тромбоциты
Группа крови и резус-фактор
АНАЛИЗ МОЧИ
Общий
Микроскопический
БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
Амилаза/липаза
Аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза (АСТ/АЛТ)
РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Снимок шейного отдела позвоночника
Рентгеновский снимок грудной клетки в передне-задней проекции
Рентгеновские снимки всех очевидных переломов
КТ головы, грудной клетки, абдоминальной травмы

* КТ — компьютерная томография.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Травмы головы и конечностей являются наиболее распространенными. Также часто встречаются повреждения множественных органов; при этом все большее место занимают проникающие травмы. После первоначальной оценки и стабилизации состояния больного медицинская бригада сосредоточивает внимание на поврежденных органах и системах.

Травмы головы

См. главу 184.

Травмы спинного мозга

Хотя травмы спинного мозга не так часто встречаются в педиатрической практике, они могут иметь самые серьезные последствия. Шейный отдел позвоночника должен быть зафиксирован до тех пор, пока врач не убедится в отсутствии повреждения спинного мозга. Рентген шейного отдела не является достаточным для исключения спинальной травмы, поскольку незрелый детский позвоночник позволяет растягиваться спинному мозгу и нервным корешкам без радиографических изменений (синдром SCIWORA [spinal cord injury without radiographic abnormality]). Этот синдром довольно распространен у детей со спинальной травмой; если есть подозрения на его наличие, необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию.

Травмы грудной клетки

Травмы грудной клетки являются второй ведущей причиной травматической детской смертности. Чаще всего встречаются ушибы легких, пневмоторакс и переломы ребер; при этом у пациента может не быть внешних признаков травмы. Пациенты с повреждением легочной паренхимы должны получать дыхательную поддержку для обеспечения адекватной оксигенации и вентиляции. Большинство тупых травм в педиатрии лечатся без хирургического вмешательства. Повреждения сердца и крупных сосудов встречаются редко, однако требуют немедленной диагностики и лечения. Раз-

рыв крупных сосудов можно заподозрить при расширенном средостении на рентгеновском снимке.

Брюшная травма

Относительно небольшой размер и близкое расположение органов брюшной полости у детей повышает риск их серьезного повреждения при тупой травме живота. Проникающая травма может в некоторых случаях быть бессимптомной или привести к гиповолемическому шоку.

Визуализационные исследования, такие как КТ брюшной полости и физикальный осмотр (неоднократный), являются первичными методами получения информации, на которой основывается решение о необходимости хирургического вмешательства. Синяки на брюшной стенке являются важным признаком и связаны с серьезным повреждением органов брюшной полости в 10% случаев. Оперативное вмешательство может потребоваться пациентам с нестабильными жизненными показателями на фоне интенсивной жидкостной реанимации даже в отсутствии потери экстраваскулярного объема и увеличения живота.

Большинство тупых травм солидных органов лечатся консервативно. Важно постоянно наблюдать пациентов, поскольку большинство неудач при консервативном лечении случаются в первые 12 часов.

Травмы селезенки

Селезенка является органом, который наиболее часто повреждается при травмах брюшной полости. Травма селезенки должна быть заподозрена, если в левом верхнем квадранте наблюдаются ссадины или болезненность. Положительный *симптом Кера* (надавливание на левый верхний квадрант вызывает боль в левом плече) является результатом раздражения диафрагмы травмированной селезенкой и свидетельствует о ее разрыве.

Для подтверждения и определения степени повреждения селезенки используют КТ. Обычно травмы селезенки лечатся консервативно, если нет продолжающейся кровопотери или гемодинамической нестабильности. При спленэктомии пациент должен профилактически получать пенициллин, а также вакцину против пневмококковой инфекции и инфекции *Haemophilus influenzae* для снижения риска общего сепсиса.

Травмы печени

Тяжелые травмы печени являются серьезной причиной смертности. Обильное кровотечение чаще встречается при повреждении печени, чем при повреждении других органов брюшной полости из-за ее двойного кровоснабжения. Без значительного повреждения сосудов травма печени имеет такие же проявления, как и травма селезенки. Обычно рекомендуется нехирургическое лечение, однако оно требует тщательного наблюдения, поскольку вероятна продолжающаяся кровопотеря и гемодинамическая нестабильность. Как и при повреждении селезенки, существует система стадирования травмы печени.

Повреждения почек

Почки повреждаются реже, чем печень или селезенка, и если они повреждены, как правило присутствуют и повреждения других органов. Почки маленьких детей более уязвимы, чем у взрослых, из-за гибкой грудной клетки и относительной незразвитости брюшных мышц. Диагноз почечной травмы ставится на основе анамнеза и физикального осмотра в сочетании с данными анализа мочи, который может показать наличие крови и повышенный уровень белка. Может использоваться ультразвуковое исследование (УЗИ) или КТ. Легкая степень повреждения лечится консервативно: постельный режим, мочевой катетер и наблюдение; процесс заживления отслеживается с помощью УЗИ или КТ. Хирургическое вмешательство может понадобиться при снижении уровня гемоглобина, рефрактерном шоке или обструкции мочевых путей кровяными сгустками.

Повреждения поджелудочной железы

Травмы поджелудочной железы встречаются у детей реже, чем у взрослых, однако они могут быть результатом падения с велосипеда, аварии при езде на мотоцикле или повреждения, не связанного с дорожно-транспортным происшествием. Диагноз затруднен, если нет очевидных повреждений вышележащих структур, например желудка или двенадцатиперстной кишки. Диффузная болезненность живота, боль и рвота могут сопровождаться повышением уровня амилазы или липазы, однако это обычно происходит через несколько дней после травмы. Одним из признаков может быть гемодинамическая нестабильность в результате ретроперитонеального кровотечения. КТ брюшной полости может быть полезной, однако не всегда достаточна для оценки повреждения протоков. Нехирургическое лечение показано при ушибах, однако оперативное вмешательство может потребоваться пациентам с поврежденными протоками. У некоторых пациентов могут появиться псевдокисты, которые должны дренироваться, если не происходит улучшения при отдыхе кишечника и парентеральном питании.

Повреждения кишечника

Повреждения кишечника встречаются реже, чем повреждения солидных органов брюшной полости и варьируют в зависимости от количества кишечного содержимого. Полный кишечник больше подвержен разрывам, чем пустой. Разрывы обычно происходят в местах фиксации (связка Трейтца, илеоцекальный клапан, восходящая и нисходящая складки брюшины). Пневмоперитонеум требует немедленной хирургической оценки. Неоднократные физикальные осмотры необходимы при нечеткой клинической картине.

Гематома двенадцатиперстной кишки может образоваться в отсутствие перфорации. Такие гематомы обычно являются результатом тупой травмы живота. У пациентов отмечаются постоянные боли и рвота с желчью. Большинство гематом лечатся консервативно декомпрессией желудка и назначением парентерального питания.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Пациенты, которым в результате множественной травмы требуется госпитализация, подвержены риску осложнений, которые зависят от типа и тяжести травмы. Наиболее тяжелыми осложнениями являются сепсис и полиорганная недостаточность. Замедление энтерального питания вследствие

кишечной непроходимости повышает риск сепсиса из-за переноса бактерий через слизистую оболочку кишечника.

Почечная недостаточность в результате миоглобинурии может развиться у детей после давящей травмы, электротравмы или ожога. Тромбоз глубоких вен менее распространен в педиатрической практике, однако следует проводить его профилактику у детей, которые вынуждены длительное время оставаться неподвижными в результате травмы.

ПРОГНОЗ

Непреднамеренная травма является ведущей причиной смерти детей в возрасте от 1 до 18 лет, однако большинство таких смертей происходит на месте получения травмы. Если ребенка успевают доставить в больницу, уровень смертности значительно снижается. Последствия могут быть разнообразными и включают гипоксическое/ишемическое повреждение мозга, потерю конечностей и психологические нарушения.

ПРОФИЛАКТИКА

См. главу 41.

ГЛАВА 43

Утопление

ЭТИОЛОГИЯ

Утопление согласно определению Всемирного конгресса по утоплениям, проходившего в 2002 году, представляет собой процесс нарушения дыхания вследствие полного или частичного погружения в жидкость. Исходы классифицируются как смерть, увечье или отсутствие последствий. Другие термины, такие как «неполное утопление» или «сухое утопление», не должны употребляться.

Первоначально погружение приводит к втягиванию небольшого количества жидкости в гортань, запуская механизм задержки дыхания, или ларингоспазм. Во многих случаях ларингоспазм разрешается и бóльшие количества воды или желудочного содержимого попадают в легкие, разрушая сурфактант и вызывая альвеолит и нарушение альвеолярно-капиллярного газообмена. Развивающаяся в результате гипоксемия приводит к гипоксическому повреждению мозга, которое усугубляется ишемическим повреждением после циркуляторного коллапса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Смертность в результате утоплений снизилась повсеместно; тем не менее утопление является второй ведущей причиной смерти от несчастных случаев среди детей в возрасте от 1 до 14 лет и важной причиной инвалидизации. У мальчиков риск утонуть в 4 раза больше, чем у девочек. Наиболее частые места утоплений варьируют в зависимости от возраста: утопление в естественных водоемах чаще встречается в более старших возрастных группах.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гипоксемия является результатом ларингоспазма и аспирации в процессе утопления. У жертв также развивается респираторный дистресс в результате **повреждения легочного эндотелия, повышения проницаемости капилляров** и **разрушения сурфактанта**. Клинические проявления включают тахипноэ, тахикардию, повышенную работу дыхания и снижение дыхательных звуков с потрескиванием или без него. Гипоксическое/ишемическое повреждение, которое развивается в результате утопления, приводит к ухудшению функции миокарда: тахикардии, нарушению перфузии и, потенциально, к сердечно-сосудистому коллапсу. После реанимации часто развивается острый респираторный дистресс-синдром. Может присутствовать изменение сознания, что требует постоянного контроля неврологического статуса. После погружения в холодную воду переохлаждение может вызвать относительную брадикардию и гипотензию, что повышает риск нарушения сердечного ритма.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

После реанимации измерение газов артериальной крови помогает оценить газообмен в легких. Биохимический анализ может выявить повышение уровня печеночных ферментов, если гипоксемия и ишемия были достаточно длительными, и дать представление об основных функциях почек. Часто выполняется анализ электролитов, хотя изменения сывороточных электролитов минимальны даже при утоплении в пресной воде.

ЛЕЧЕНИЕ

Реанимация жертв утопления включает алгоритм ABC (см. главу 38). При отсутствии свидетелей утопления обеспечивают стабилизацию шейного отдела позвоночника из-за возможности его повреждения при падении или нырянии. Ключевыми моментами терапии являются оптимизация оксигенации и поддержание перфузии головного мозга. Согревание пациента с гипотермией должно проводиться осторожно, с тщательным вниманием к деталям, включая кислотно-щелочной баланс и сердечную функцию. Дальнейшее лечение зависит от реакции пациента на реанимационные меры. Некоторые дети начинают дышать самостоятельно и приходят в сознание еще до прибытия в отделение неотложной помощи. Если эпизод был достаточно длительным, ребенок нуждается в дальнейшем наблюдении из-за возможных легочных осложнений еще в течение 6–12 часов. Дети с признаками повреждения легких, нарушения сердечно-сосудистой функции или неврологических нарушений должны оставаться в отделении неотложной помощи. Дисфункция легких часто приводит к гипоксемии; в этом случае ребенок нуждается в кислородной поддержке для стабилизации нормальной сатурации. Пациентам с серьезными дыхательными или неврологическими нарушениями может потребоваться искусственная вентиляция легких. Сердечно-сосудистая дисфункция часто является результатом нарушения со-

кратимости сердечной мышцы вследствие гипоксического/ишемического повреждения. Использование устройств для мониторинга внутричерепного давления, а также лечение гипотермией и седацией являются спорными и, по имеющимся данным, не улучшают клинические исходы. Профилактическое назначение антибиотиков также не является оправданным и может способствовать повышению резистентности некоторых микроорганизмов.

ПРОГНОЗ

Клинический исход утопления зависит от успешности немедленных реанимационных мер и тяжести **гипоксического/ишемического повреждения мозга**. Пациенты, которые пришли в сознание уже после поступления в больницу, вероятно, не смогут полностью сохранить неврологические функции. Неблагоприятными прогностическими маркерами являются: необходимость продолжения сердечно-легочной реанимации (СЛР) после поступления в больницу; показатель 5 или менее по шкале комы Глазго; неподвижные или расширенные зрачки; судороги и кома продолжительностью более 72 часов.

ПРОФИЛАКТИКА

Несмотря на снижение числа утоплений с 1990-х годов, лишь немногие профилактические стратегии оказались эффективными. Исключение составляют такие меры, как обязательное ограждение водоемов со всех сторон (снизило число утонувших детей в возрасте до 5 лет) и немедленное обеспечение СЛР тонущим детям. Использование средств для плавания более старшими детьми во время купания может быть еще одной профилактической мерой. Кроме того, требуется повышенное внимание при купании детей в ванне.

ГЛАВА 44

Ожоги

ЭТИОЛОГИЯ

Патофизиология ожоговой травмы связана с нарушением трех основных функций кожи: регуляция теплообмена, сохранение жидкостей организма и обеспечение барьера для инфекции. Ожоговая травма высвобождает воспалительные и вазоактивные медиаторы, что приводит к увеличению проницаемости капилляров, снижению объема плазмы и уменьшению сердечного выброса. Развивается гиперметаболизм с повышенными энергозатратами в покое и усиленным катаболизмом белков. Гиперметаболическое состояние может сохраняться до 1 года после получения травмы.

Ожоги обычно классифицируются по четырем критериям:

- Глубина повреждения
- Процент обожженной поверхности тела
- Локализация ожога
- Связь с другими повреждениями

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

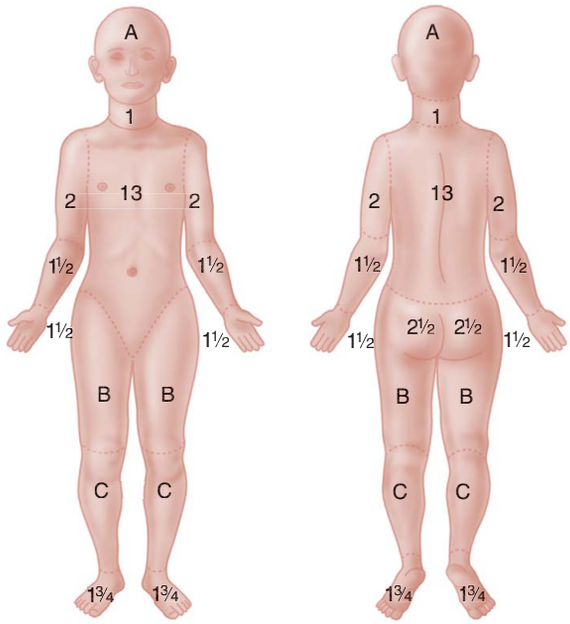
Более 100 000 детей ежегодно получают ожоги. Смертность от ожоговых травм снижается, однако они остаются важной причиной увечий и инвалидности. У мальчиков риск получения ожогов выше, чем у девочек; риск также выше у детей до 4-летнего возраста. Ошпаривания чаще встречаются у маленьких детей по сравнению с более старшими. В целом термические ожоги в результате ошпаривания или воздействия пламени более распространены, чем электрические или химические. Большая часть детских смертей и травм от огня случается дома.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Глубину ожога можно оценить по внешнему виду. Обычно используют такие категории, как ожог первой, второй, третьей степени, однако классификация по глубине (поверхностные, поверхностные с поражением ткани на частичную толщину, глубокие с поражением ткани на частичную толщину, поражение ткани на всю толщину) дает больше информации о пораженных структурах и необходимости хирургического лечения, и поэтому может быть более полезной.

Кожа при **поверхностных ожогах** (ожогах первой степени) — красная, болезненная и сухая. Эти ожоги часто вызваны пребыванием на солнце или легким ошпариванием; при таких ожогах повреждается только эпидермис. Они заживают через 2–5 дней, не оставляя рубцов, и не учитываются при расчете площади обожженной поверхности тела. **Поверхностные ожоги с поражением ткани на частичную толщину** (ожоги второй степени) затрагивают весь эпидермис и поверхностный слой дермы. При этих ожогах появляются волдыри, содержащие жидкость. После удаления обожженного слоя дерма выглядит красной и влажной, болезненна при прикосновении и бледнеет при надавливании. Заживление зависит от неповрежденного слоя дермы и занимает от 7 до 21 дня без необходимости пересадки кожи и без рубцевания. **Глубокие ожоги с поражением ткани на частичную толщину** (также вторая степень) включают эпидермис и глубокие слои дермы. Эти ожоги также сопровождаются волдырями, однако дерма меньше бледнеет при надавливании, имеет пятнистую бело-розовую окраску и менее болезненна, чем при поверхностных ожогах. Эти ожоги больше похожи на ожоги с поражением на полную толщину и часто требуют удаления и пересадки ткани. **Ожоги с поражением ткани на всю толщину** (третья и четвертая степень) затрагивают все слои кожи. Они сухие и имеют белый, темно-красный, коричневый или черный цвет. Они не бледнеют и обычно нечувствительны. Эти ожоги требуют хирургического лечения. Ожоги четвертой степени поражают не только кожу, но и фасции, мышцы, кости и могут потребовать восстановительной пластики в дополнение к пересадке кожи. **Ингаляционный ожог** должен быть заподозрен, если обожжено лицо, опалены волоски в носу или мокрота содержит сажу. Охриплость голоса также может указывать на надгортанное повреждение. Ингаляционный ожог может привести к бронхоспазму, воспалению дыхательных путей и нарушению легочной функции.

Существует множество методов и таблиц для расчета площади обожженной кожи. Метод, который можно использовать для детей различного возраста, представлен на рис. 44.1. Процент пораженной кожи у подростков



ПРОЦЕНТ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ГОЛОВЫ И НОГ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

ПЛОЩАДЬ НА ДИАГРАММЕ	ВОЗРАСТ (ЛЕТ)				
	0	1	5	10	15
A = ½ головы	9½	8½	6½	5½	4½
B = ½ бедра	2¾	3¼	4	4¼	4½
C = ½ голени	2½	2½	2¾	3	3¼

РИС. 44.1 Диаграмма областей тела с таблицей, показывающей процент площади поверхности, занимаемой головой и ногами в разном возрасте; может использоваться для расчета пораженной площади поверхности тела при ожогах у детей различных возрастов. (Источник: Solomon JR. Pediatric Burns. *Crit. Care Clin*. 1985; 2: 159–174.)

и взрослых можно оценить следующим образом: каждая верхняя конечность составляет 9%, каждая нижняя — 18%, передняя поверхность туловища — 18%, задняя поверхность туловища — 18%, голова — 9%, промежность — 1%.

Локализация ожогов важна при оценке риска увечий и инвалидности. Риск наиболее велик при ожогах лица, глаз, ушей, стоп, промежности или кистей рук. Ингаляционный ожог не только нарушает респираторную функцию, но препятствует нормальному процессу еды и питья.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ожогах проводятся следующие лабораторные исследования: полный клинический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора, коагулограмма, биохимический анализ крови, анализ газов артериальной крови, рентген грудной клетки. Оценка содержания карбоксигемоглобина должна быть проведена при подозрении на ингаляционный ожог (пожар в доме, закрытом пространстве или необходимость сердечно-легочной реанимации). Анализ на цианид необходимо провести у детей после длительного вдыхания дыма и у детей с измененным сознанием. Необычный рисунок ожога может вызвать подозрение на жестокое обращение с ребенком; в таком случае необходимо оценить другие повреждения скелета и нервной системы на предмет их происхождения.

ЛЕЧЕНИЕ

Оптимально, если лечение тяжелых ожогов осуществляется мультидисциплинарной бригадой в специализированном ожоговом центре. Американская ожоговая ассоциация предлагает следующие критерии для направления детей в ожоговый центр: ожоги с поражением ткани на частичную толщину, занимающие более 10% поверхности тела; ожоги с поражением ткани на частичную и полную толщину, включающие лицо, кисти рук, стопы, гениталии, промежность или крупные суставы; ожоги с поражением ткани на всю толщину у детей любого возраста; электрические ожоги (включая поражение молнией); химические ожоги, ингаляционные ожоги; ожоги у пациентов с заболеваниями, которые могут осложнить лечение, увеличить сроки восстановления или повлиять на смертность; любые ожоги с сопутствующими травмами, из которых ожог представляет наибольший риск; ожоги у детей, поступивших в лечебные учреждения, в которых отсутствует специально обученный персонал или специальное оборудование; ожоги у детей, нуждающихся в особом уходе, социальной или эмоциональной реабилитации, включая детей, подвергшихся жестокому обращению.

Первоначальные действия включают реанимацию ABC (см. главу 38). **Оценка дыхательных путей** должна включать выявление ингаляционного ожога и срочную интубацию при подозрении на такой ожог. Вдыхание дыма может привести к отравлению монооксидом углерода (угарный газ); 100%-ный увлажненный кислород должен подаваться при подозрении на гипоксию и отравление угарным газом. Системное просачивание жидкости из капилляров, которое обычно развивается после тяжелого ожога, делает жизненно необходимой жидкостную и электролитную поддержку. Приоритетным является поддержание объема циркулирующей крови, которое требует внутривенной инфузии жидкости и электролитов для восполнения потерь, вызванных ожогами. Существует формула, которой можно руководствоваться при назначении **жидкостной терапии**, однако ни одна формула не сможет точно рассчитать потребности каждого конкретного пациента. Детям с серьезными ожогами обычно назначают болюсную дозу 20 мл/кг раствора Рингера. Затем формула для расчета жидкостной реанимации определяется процентом обожженной поверхности тела. Общее количество жидкости составляет 2–4 мл/кг на процент ожога за 24 часа, при этом половина рассчитанного объема назначается в первые 8 часов (при задержке реанимации половина объема жидкости должна быть введена до истечения 8 часов после травмы). Следует проводить титрование жидкости для достижения адекватной перфузии, одним из маркеров которой является выделение мочи более 1 мл/кг в час. Нет единого мнения по поводу назначения коллоидных растворов для жидкостной реанимации, однако коллоидная терапия может потребоваться пациентам с обширными ожогами.

Поскольку ожоговая травма вызывает **гиперметаболический ответ**, пациентам требуется немедленная питательная поддержка. Следует как можно раньше начать энтеральное питание, если нет противопоказаний. Детям с критическими ожогами может потребоваться парентеральное питание, если они не способны переносить обычную пищу.

Можно включить витаминные и минеральные добавки. Другие меры, направленные на улучшение состояния при гиперметаболизме, включают обезболивание, контроль уровня глюкозы в крови, использование препаратов, таких как анаболические стероиды (оксандролон) и β-блокаторы (пропранолол).

Обработка ран начинается с их очищения и удаления пораженных тканей. Для качественной обработки ран используют обезболивание. Рана обрабатывается препаратами местного действия и на нее накладывается повязка, предотвращающая бактериальное заражение, излишнее испарение жидкости и обеспечивающая обезболивание. Для закрытия ран используются различные трансплантаты, в том числе трупные лоскуты, лоскуты свиной кожи, заменители кожи. При глубоких ожогах пересадка кожи или ее заменителя необходима для полного восстановления кожного покрова.

ОСЛОЖНЕНИЯ

См. таблицу 44.1.

ПРОГНОЗ

Большинство детей с ожогами восстанавливаются без последующей инвалидизации, однако этот показатель трудно оценить на основании существующих баз данных. Шрамы и психологические травмы являются долговременными последствиями ожогов.

ТАБЛИЦА 44.1 Осложнения ожогов

ПРОБЛЕМА	ЛЕЧЕНИЕ
Сепсис	Отслеживать инфекции, избегать профилактического назначения антибиотиков
Гиповолемия	Восполнение жидкости
Гипотермия	Создать комфортную температуру: сухие одеяла на месте происшествия
Отек гортани	Эндотрахеальная интубация, трахеостомия
Отравление угарным газом	100%-ный кислород, гипербарическая оксигенация
Отравление цианидом	100%-ный кислород + амилнитрат, нитрат натрия, тиосульфат натрия
Сердечная дисфункция	Инотропные средства, диуретики
Язва желудка	Антагонисты H_2-рецепторов, антациды
Компартмент-синдром	Иссечение ожоговых струпьев
Контрактуры	Физиотерапия
Гиперметаболическое состояние	Энтеральная и парентеральная питательная поддержка, обезболивание, контроль уровня глюкозы; рассмотреть возможность анаболических стероидов и β-блокаторов
Почечная недостаточность	Поддерживающая терапия, диализ
Транзиторный антидиурез	Ожидание
Анемия	Трансфузии по показаниям
Психологическая травма	Психологическая реабилитация
Инфильтраты в легких	Положительное давление в конце выдоха, вентиляция, кислород
Отек легких	Избегать гипергидратации, диуретики
Пневмония	Антибиотики
Бронхоспазм	β-агонисты в аэрозоли

ПРОФИЛАКТИКА

Большинство ожогов случается дома. Профилактика заключается в использовании датчиков дыма и пожарной сигнализации, обеспечении безопасных выходов из зданий, наличии огнетушителей и снижении температуры используемой горячей воды до 49 °C. Ожоги с поражением ткани на всю толщину происходят после 1 секунды воздействия t = 70 °C; после 5 секунд воздействия t = 60 °C; после 30 секунд воздействия t = 54,5 °C и 10 минут воздействия t = 49 °C.

ГЛАВА 45

Отравления

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Самые распространенные вещества, проглатываемые детьми, включают косметические средства, средства личной гигиены, очищающие растворы и анальгетики. В 2014 году причинами смертельных отравлений среди детей стали в основном обезболивающие средства, газы и пары, а также лекарства от кашля и простуды.

Более 2 миллионов человек ежегодно обращаются в токсикологические центры США. Более половины из них дети (62% в 2014 году). Мальчики преобладают среди детей в возрасте до 13 лет, однако в подростковом возрасте от отравлений чаще страдают девочки. В большинстве случаев отравления случайны; преднамеренные отравления более распространены среди подростков старше 13 лет.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У любого ребенка с необъяснимыми симптомами, включая изменения сознания, судороги, нарушения сердечно-сосудистой деятельности или метаболические нарушения, следует подозревать отравление, если не доказано иное. Анамнез и физикальный осмотр, проведенный человеком, знающим признаки и симптомы отравления различными веществами, дает достаточно информации, чтобы отличить отравление от органического заболевания (таблица 45.1). Определение веществ, которые мог проглотить или вдохнуть ребенок, количество вещества и время отравления являются ключевыми факторами в определении стратегии лечения. Часто имеющихся данных недостаточно, поэтому необходим тщательный физикальный осмотр и лабораторные анализы. Определенные комплексы симптомов и признаков являются специфическими для данного класса препаратов (токсидромы; таблица 45.2).

ОСЛОЖНЕНИЯ

При отравлениях у детей различают шесть основных клинических сценариев: кома, токсическое поражение, метабо-

ТАБЛИЦА 45.1	Данные анамнеза и физикального осмотра при отравлениях
ЗАПАХ	
Горький миндаль	Цианид
Ацетон	Изопропиловый спирт, метанол, паральдегид, салицилат
Алкоголь	Этанол
Грушанка	Метилсалицилат
Чеснок	Мышьяк, таллий, органофосфаты, селен
Фиалки	Скипидар (терпентин)
ЗРИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ	
Суженные зрачки	Анальгетики/опиаты (кроме пропоксифена, меперидина, пентазоцина), органофосфаты, мускарин (грибы), клонидин, фенотиазин, хлоралгидрат, барбитураты (поздний признак)
Расширенные зрачки	Атропин, кокаин, амфетамины, антигистаминные средства, циклические антидепрессанты, феноциклидин, ЛСД
Нистагм	Фенитоин, барбитураты, этанол, карбамазепин, фенциклидин, кетамин, декстрометорфан
Слезоточивость	Органофосфаты, раздражающий/едкий газ или пары
Гиперемия сетчатки	Метанол
Снижение зрения	Метанол, ботулизм, угарный газ
КОЖНЫЕ СИМПТОМЫ	
Следы инъекций	Героин, фенциклидин, амфетамины
Сухая горячая кожа	Антихолинергические препараты, ботулизм
Диафорез	Органофосфаты, мускарин (грибы), аспирин, кокаин
Алопеция	Таллий, мышьяк, свинец, ртуть
Эритема	Борная кислота, ртуть, цианид, антихолинергические препараты
РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ	
Слюноотделение	Органофосфаты, салицилат, едкие вещества, стрихнин, кетамин
Сухость рта	Амфетамины, антихолинергические препараты, антигистаминные средства
Ожоги	Едкие вещества; растения, содержащие оксалаты
Темная кайма на деснах	Свинец, ртуть, мышьяк
Дисфагия	Едкие вещества, ботулизм
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ	
Диарея	Антибиотики, мышьяк, железо, борная кислота, холинергические препараты
Запор	Свинец, анальгетики/опиаты, ботулизм
Рвота с кровью	Едкие вещества, железо, салицилаты, НПВП
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СИМПТОМЫ	
Тахикардия	Атропин, аспирин, кокаин, амфетамины, циклические антидепрессанты, теофиллин
Брадикардия	Наперстянка, анальгетики/опиаты, клонидин, органофосфаты, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов
Гипертензия	Амфетамины, ЛСД, кокаин, фенциклидин
Гипотензия	Фенотиазин, барбитураты, циклические антидепрессанты, железо, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, клонидин, анальгетики/опиаты
ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА	
Угнетенное дыхание	Алкоголь, анальгетики/опиаты, барбитураты
Усиленное дыхание	Амфетамины, аспирин, этиленгликоль, угарный газ, цианид
Отек легких	Углеводороды, органофосфаты
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА	
Атаксия	Алкоголь, барбитураты, антихолинергетики, анальгетики/опиаты
Кома	Седативные средства, анальгетики/опиаты, барбитураты, салицилаты, цианид, угарный газ, циклические антидепрессанты, алкоголь
Гиперпирексия, лихорадка	Антихолинергетики, салицилаты, амфетамин, кокаин
Подергивания мышц (фасцикуляции)	Органофосфаты, теофиллин
Ригидность мышц	Циклические антидепрессанты, фенциклидин, фенотиазины, галоперидол
Периферическая нейропатия	Свинец, ртуть, мышьяк, органофосфаты
Измененное поведение	ЛСД, фенциклидин, амфетамин, кокаин, алкоголь, антихолинергетики

Сокращения: ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

ТАБЛИЦА 45.2	Токсические синдромы
АГЕНТ	**ПРОЯВЛЕНИЯ/СИМПТОМЫ**
Ацетаминофен	Тошнота, рвота, бледность; позже — желтуха, печеночная недостаточность (72–96 часов)
Амфетамин, кокаин, симпатомиметики	Тахикардия, гипертензия, гипертермия, психоз и паранойя, судороги, расширение зрачков, потливость, пилоэрекция, агрессивное поведение
Антихолинергетики	Мания, бред, жар, красная сухая кожа, сухость во рту, тахикардия, расширение зрачков, задержка мочеиспускания
Угарный газ (монооксид углерода)	Головная боль, головокружение, кома, поражение других систем
Цианид	Кома, судороги, гиперпноэ, запах горького миндаля
Этиленгликоль (антифриз)	Метаболический ацидоз, гиперосмоляльность, гипокальциемия, кристаллы оксалата в моче
Железо	Рвота с кровью, диарея, гипотензия, печеночная недостаточность, лейкоцитоз, гипергликемия; позже — кишечные стриктуры, обнаружение рентгеноконтрастных таблеток при радиографическом исследовании мочевой системы, сепсис бактериями Yersinia
Анальгетики/опиаты	Кома, угнетение дыхания, гипотензия, «точечные» зрачки, брадикардия
Холинергетики (органофосфаты, никотин)	Сужение зрачков, слюнотечение, мочеиспускание, диафорез, слезоточивость, бронхоспазм (бронхорея), мышечная слабость и фасцикуляции, рвота, дефекация, кома, спутанность сознания, отек легких, брадикардия
Салицилаты	Тахипноэ, жар, летаргия (вялость), кома, рвота, диафорез, алкалоз (ранний), ацидоз (позже)
Циклические антидепрессанты	Кома, конвульсии, расширение зрачков, гиперрефлексия, аритмия (увеличенный Q-T интервал), остановка сердца, шок

ТАБЛИЦА 45.3	Скрининговые лабораторные тесты при токсикологическом диагнозе
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ С АНИОННОЙ РАЗНИЦЕЙ	
Метанол*, метформин	
Уремия	
Диабетический кетоацидоз*	
Паральдегид*, фенформин	
Изониазид, железо	
Лактатацидоз (цианид, монооксид углерода)	
Этанол*, этиленгликоль*	
Салицилаты, голодание, судороги	
ГИПОГЛИКЕМИЯ	
Этанол	
Изониазид	
Инсулин	
Пропранолол	
Пероральные гипогликемические агенты	
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ	
Салицилаты	
Изониазид	
Железо	
Фенотиазины	
Симпатомиметики	
ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ	
Оксалаты	
Этиленгликоль	
Фториды	
РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ	
Хлоралгидрат, карбонат кальция	
Тяжелые металлы (свинец, цинк, барий, мышьяк, литий, висмут, как в «Пепто-Бисмоле»)	
Железо	
Фенотиазины	
Пластилин Play-Doh, хлорид калия	
Кишечные таблетки, покрытые оболочкой	
Зубная амальгама	

* Указывает на гиперосмоляльное состояние.

лический ацидоз, нарушения сердечного ритма, желудочно-кишечные симптомы и судороги.

Кома

Кома является наиболее радикальным симптомом отравления, однако она может развиться и в результате других причин, включая травму, сердечно-сосудистое событие, асфиксию или менингит. Тщательный сбор анамнеза и осмотр необходимы, чтобы установить истинную причину.

Прямое токсическое поражение

Проглатывание углеводородов иногда может привести к системной интоксикации, но чаще всего вызывает токсическое поражение легких. Углеводороды с низкой вязкостью, низким поверхностным натяжением и высокой летучестью представляют наиболее серьезную угрозу, вызывая аспирационную пневмонию, однако риск ее развития появляется, только если у ребенка вызвать рвоту. Рвота или промывание желудка *не должны* применяться для детоксикации при отравлении летучими углеводородами.

Проглатывание щелочи может вызвать дисфагию, боль в эпигастрии, ожоги слизистой оболочки рта и небольшой жар. Пациенты с поражением пищевода могут не иметь ожогов в полости рта, но могут и иметь выраженные симптомы. Лечение зависит от вещества, вызвавшего отравление, и наличия или отсутствия повреждения пищевода. Щелочные агенты могут быть твердыми, гранулированными или жидкими. Жидкие щелочи безвкусны и вызывают влажный некроз всей толщины слизистой оболочки пищевода и ротоглотки. Когда слизистая оболочка пищевода заживает, образуются стриктуры. Проглатывание щелочей также повышает риск развития рака пищевода в долговременной перспективе. Лечение включает антибиотики при наличии признаков инфекции и расширении поздно образовавшихся (через 2–3 недели) стриктур. Проглоченные «пуговичные» батарейки могут вызвать щелочное повреждение слизистых оболочек. Батарейки, застрявшие в пищеводе, могут вызвать его ожог и эрозию и должны удаляться с помощью эндоско-

ТАБЛИЦА 45.4	Препараты/вещества, ассоциирующиеся с определенными (основными) симптомами
ОСНОВНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СЕРДЕЧНОЙ АРИТМИИ	Гипогликемические агенты
Амфетамин	Свинец
Антиаритмические препараты	Литий
Антихолинергетики	Метгемоглобинемия*
Антигистамины	Метилдопа
Мышьяк	Анальгетики/опиаты
Монооксид углерода	Фенциклидин
Хлоралгидрат	Фенотиазины
Кокаин	Салицилаты
Цианид	**ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ СУДОРОГИ**
Циклические антидепрессанты	Камфора
Наперстянка	Карбамазепин
Фреон	Монооксид углерода
Фенотиазины	Кокаин
Физостигмин	Цианид
Пропранолол	Аминофилин
Хинин, хинидин (квинидин)	Амфетамин
Теофиллин	Антихолинергетики
ПРИЧИНЫ КОМЫ	Циклические антидепрессанты
Алкоголь	Свинец (также литий)
Антихолинергетики	Пестициды (органофосфаты)
Антигистамины	Фенциклидин
Барбитураты	Фенол
Монооксид углерода	Фенотиазины
Клонидин	Пропоксифен
Цианид	Салицилаты
Циклические антидепрессанты	Стрихнин

* Причины метгемоглобинемии: амилнитрит, анилиновые красители, бензокаин, субнитрат висмута, дапсон, примахин, хиноны, шпинат, сульфонамиды.

па. Кроме щелочей, кислоты могут повредить легкие (пары соляной кислоты), слизистую оболочку рта, пищевода и желудка. Кислоты имеют кислый вкус, поэтому дети обычно не могут выпить много, ограничивая таким образом, токсический эффект. Кислоты вызывают коагуляционный некроз, который не позволяет химическим веществам проникать в глубокие слои слизистых оболочек, и поэтому повреждают ткани не так сильно, как щелочи. Симптомы, признаки и лечение такие же, как при отравлении щелочами.

Метаболический ацидоз

При отравлении у ребенка может развиться метаболический ацидоз с высокой анионной разницей (таблица 45.3), который можно легко оценить, измерив газы артериальной крови, уровень сывороточных электролитов и pH мочи. Осмоляльная разница (если она присутствует) указывает на наличие неизмеренного компонента, такого как метанол или этиленгликоль. Отравление этими веществами требует тщательной оценки и немедленных мер.

Нарушения сердечного ритма

Аритмии могут быть важным признаком разнообразных отравлений, хотя желудочковые аритмии являются редкими. Увеличение интервала Q–T может указывать на отравление фенотиазином или антигистаминными препаратами, расширенные комплексы QRS наблюдаются при проглатывании циклических антидепрессантов и хинидина. Поскольку передозировка многих препаратов и химических веществ приводит к синусовой тахикардии, она не является дифференциальным признаком для установления причины отравления, однако синусовая брадикардия может указывать на дигоксин, цианид, холинергический препарат или β-блокатор (таблица 45.4).

Желудочно-кишечные симптомы

Желудочно-кишечные симптомы отравления включают тошноту, рвоту, спазмы в животе и диарею. Эти симптомы могут быть результатом непосредственного токсического воздействия на слизистую оболочку желудка или системной интоксикации после абсорбции.

Судороги

Судороги занимают шестое место среди симптомов отравлений у детей, однако отравление редко является причиной афебрильных (без повышения температуры) судорог. Если судороги случаются при отравлении, они могут угрожать жизни и требуют немедленного медицинского вмешательства.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные исследования, помогающие определить тактику лечения, включают специальные анализы на наличие токсических веществ, измерение газов артериальной крови, электролитов, осмолей и глюкозы, а также определение анионной или осмоляльной разницы. Полная электрокардиограмма с 12 отведениями должна быть выполнена в рамках первоначальной оценки состояния любого пациента с подозрением на проглатывание токсических веществ. Анализ мочи может подтвердить прием наркотиков или проглатывание ребенком лекарственных препаратов дома.

Количественный токсикологический анализ важен (таблица 45.1) не только для установления вещества, но и для выбора терапии, оценки возможных осложнений и общего прогноза.

ЛЕЧЕНИЕ

Четыре основных компонента лечения включают поддерживающую терапию; детоксикацию; усиленное выведение вещества, вызвавшего отравление; и специфические антидоты.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия является основой лечения в большинстве случаев. Следует быстро обеспечить защиту

ТАБЛИЦА 45.5	Лекарственные препараты, прием которых необходимо контролировать из-за их потенциальной токсичности
АНТИБИОТИКИ	
Аминогликозиды — гентамицин, тобрамицин и амикацин	
Хлорамфеникол	
Ванкомицин	
ИММУНОСУПРЕССОРЫ	
Метотрексат	
Циклоспорин	
АНТИПИРЕТИКИ	
Ацетаминофен	
Салицилат	
ДРУГИЕ	
Дигоксин	
Литий	
Теофилин	
Противосудорожные препараты	
Ингибиторы обратного захвата серотонина	

и сохранность дыхательных путей, поддержку эффективной респирации и кровообращения. Эти меры являются приоритетными по отношению к другим диагностическим и терапевтическим процедурам. Если отсутствует ясное сознание и есть подозрение на отравление, вводят глюкозу (1 г/кг внутривенно), 100%-ный кислород и налоксон.

Детоксикация желудочно-кишечного тракта

Целью детоксикации является предотвращение кишечного всасывания токсичных веществ и, теоретически, предотвращение отравления. Нет единого мнения о том, какой из методов является наиболее безопасным и эффективным. Далее приводятся рекомендации Американской академии клинической токсикологии (AACT) и Европейской ассоциации токсикологических центров и клинических токсикологов (EAPCC). **Сироп ипекакуаны** не должен назначаться любым пациентам с отравлением из-за потенциальных осложнений и недостаточных данных о его пользе. **Промывание желудка** также не должно использоваться как универсальная мера при отравлениях из-за недостаточной эффективности и возможности осложнений. **Однократная доза активированного угля** снижает абсорбцию вещества,

ТАБЛИЦА 45.6	Специфические антидоты		
ЯД	**АНТИДОТ**	**ДОЗЫ**	**КОММЕНТАРИИ**
Ацетаминофен	N-ацетилцистеин	140 мг/кг п/о начальная доза, затем 70 мг/кг п/о каждые 4 часа × 17 доз 150 мг/кг в/в в теч. 1часа, затем 50 мг/кг в/в в теч. 4 часов, затем 100 мг/кг в/в в теч. 16 часов	Наиболее эффективен в первые 16 часов
Бензодиазепин	Флумазенил	0,2 мг в/в, можно повторить до 1 мг max	Возможны судороги и аритмия; НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ НЕИЗВЕСТНЫХ ПРИЧИНАХ!
β-блокаторы	Глюкагон	0,15 мг/кг в/в, затем инфузия 0,05–0,15 мг/кг/час	
Монооксид углерода	Кислород	100%; гипербарический O_2	Период полужизни карбоксигемоглобина — 5 часов при комнатной t °C, но 1,5 часа при 100%-ном O_2
Циклические антидепрессанты	Бикарбонат натрия	1–2 мЭкв/кг в/в, затем непрерывная инфузия; титровать до pH = 7,5–7,55	Отслеживать уровень калия, замещать по необходимости
Железо	Дефероксамин	Инфузионно 5–15 мг/кг/час в/в (max 6 г / 24 часа)	Гипотензия (усугубляется при быстрой инфузии)
Свинец	ЭДТА кальций-ди-натрий Антилевизит Британский (димеркапрол) Сукцимер (2–3-димеркаптосукцинова кислота)	35–50 мг/кг/день; непрерывная инфузия или разделить на дозы каждые 12 часов 4 мг/кг/доза в/м каждые 4 часа × 2–7 дней 10 мг/кг/доза п/о 3 р. в день, 5 дней, затем 10 мг/кг/доза п/о 2 р. в день, 14 дней	Может вызвать стерильный абсцесс; готовится на арахисовом масле, не давать пациентам с аллергией на арахис Незначительные токсические эффекты; дом без свинца + соблюдение режима семьей
Нитриты/метгемоглобинемия*	Метиленовый синий	1–2 мг/кг в/в каждые 30–60 мин при необходимости, до уровня > 30%	При тяжелой метгемоглобинемии может потребоваться обменная трансфузия; передозировка также вызывает метгемоглобинемию
Опиаты	Налоксон	0,1 мг/кг в/в, э/т, п/к, в/м детям, до 2 мг; повторить при необходимости	Не вызывает угнетения дыхания
Органофосфаты	Атропин Пралидоксим (2ПАМ, протопан)	0,02–0,05 мг/кг в/в или в/к каждые 20–30 мин при необходимости 25–50 мг/кг в/в в теч. 15 мин (max 2000 мг/доза); можно повторить через 1–2 часа, затем каждые 10–12 часов при необходимости	Физиология: блокирует ацетилхолин Специфика: нарушает фосфат-холинэстеразные связи

* Причины метгемоглобинемии — см. таблицу 45.4.
Сокращения: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, в/к — внутрикостно, п/о — перорально, п/к — подкожно, э/т — эндотрахеально.
Источник: *Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW et al. eds*. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. *Philadelphia: Saunders; 2011: 256–257*.

если вводится не позднее 1 часа после проглатывания, однако не доказано, что она улучшает клинические исходы; поэтому активированный уголь следует назначать избирательно. Он неэффективен при отравлении едкими и коррозийными веществами, углеводородами и тяжелыми металлами (мышьяком, свинцом, ртутью, железом и литием), гликолями и нерастворимыми в воде соединениями.

Назначение слабительных средств (сорбитола или цитрата магния) отдельно от других мер бесполезно при лечении отравлений. На основании имеющихся данных Американская академия клинической токсикологии не рекомендует применение слабительных в сочетании с активированным углем.

Кишечный лаваж с использованием полиэтиленгликоля как неабсорбирующего слабительного может быть эффективным при проглатывании покрытых оболочкой таблеток и препаратов пролонгированного действия (с медленным высвобождением). AACT не рекомендует использовать кишечный лаваж в качестве рутинной процедуры, однако теоретически он может быть полезен при проглатывании таких токсичных веществ, как железо, свинец, цинк, пакетики с наркотиками.

Усиленное выведение

Множественные дозы активированного угля могут быть использованы только при проглатывании пациентом угрожающих жизни доз карбамазепина, дапсона, фенобарбитала, хинина или теофиллина. **Подщелачивание мочи** может помочь при проглатывании салицилатов или метотрексата. **Диализ** используется при отравлениях веществами с низкой объемной дистрибуцией, низкой молекулярной массой, низкой способностью связываться с белками и высокой растворимостью в воде, например метанолом, этиленгликолем, салицилатами, теофиллином, бромидами и литием.

Специфические антидоты

См. таблицу 45.6.

Для получения консультаций по специфическим отравлениям вы можете обратиться в один из токсикологических центров США — 1-800-222-1222.

ПРОГНОЗ

Большинство отравлений не имеет серьезных последствий для здоровья. Намеренное проглатывание ядов приводит к более высокому проценту смертности и инвалидности (5,2%) по сравнению со случайными отравлениями (0,2%). У подростков умеренные, тяжелые или фатальные последствия отравлений наблюдаются чаще, чем у детей младшего возраста (17,3% тинейджеров vs 1,1% детей до 6 лет).

ПРОФИЛАКТИКА

Родители должны знать правила хранения лекарств и бытовых химических веществ. Если ребенок проглотил ядовитое вещество, следует немедленно обратиться в токсикологический центр.

ГЛАВА 46

Седация и обезболивание

Пациент в остром состоянии может испытывать боль, дискомфорт и беспокойство как результат травмы, операции, инвазивных процедур (интубация, аспирация костного мозга, установка катетера) или искусственной вентиляции легких. Необходимо четко определить цели, чтобы обеспечить оптимальную седацию и обезболивание, не ухудшая при этом физиологическое состояние пациента. Анксиолизис (облегчение тревожности), сотрудничество, амнезия, иммобилизация или незнание являются целями седации, которые достигаются с помощью различных препаратов (таблица 46.1). Многие из этих целей могут быть реализованы поведенческими вмешательствами (предпроцедурное обучение), однако седация часто необходима перед болезненными процедурами. Признаками боли могут быть вербальный или визуальный дискомфорт, плач, возбуждение, тахикардия, повышение давления и тахипноэ. Были разработаны многочисленные шкалы для оценки боли и выбора соответствующих методов обезболивания. Лишь немногие из этих шкал прошли экспертную оценку, особенно в контексте острых состояний у детей с физиологическими нарушениями вследствие основного заболевания. Боль, вызываемая медицинскими манипуляциями, обязательно должна контролироваться анальгетиками в дополнение к седации (таблица 46.2).

ОЦЕНКА

Процедурная седация

Перед проведением процедурной седации необходима медицинская оценка пациента, чтобы выявить возможные состояния, которые могут повлиять на выбор седативных средств. Особое внимание следует уделить оценке состояния дыхательных путей (проходимости) и дыхательной системы в целом (астма, недавние респираторные заболевания, шатающиеся зубы); состоянию сердечно-сосудистой системы (особенно объему циркулирующей крови), а также факторам, которые могут повлиять на лекарственный метаболизм (заболевания почек и печени) и риск аспирации (запрет на еду и питье перед процедурой [nil per os]; гастроэзофагеальный рефлюкс). При назначении процедурной седации оценка состояния должно включать мониторинг кислородной сатурации, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, а также в какой-то степени эффективности вентиляции. Эта оценка должна проводиться медицинским работником, не участвующим непосредственно в процедуре; этот работник также отвечает за документирование витальных признаков и препаратов, назначаемых по определенной схеме. Мониторинг продолжается до возвращения ребенка к исходному состоянию. Пациентам, получающим длительную седацию (например, через эндотрахеальную трубку), может потребоваться только местная анестезия для болезненных процедур, однако дополнительная седация и обезболивание также могут принести им пользу.

ТАБЛИЦА 46.1	Седативные средства	
ПРЕПАРАТ	**ЭФФЕКТ**	**ВОЗМОЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ**
Мидазолам	Анксиолизис, седация, миорелаксация, амнезия	Возможно привыкание; апноэ, гипотензия, снижение функции миокарда, кратковременное действие
Лоразепам	Анксиолизис, седация, миорелаксация, амнезия	То же, что мидазолам, более длительное действие
Дексмедетомидин	Седация без угнетения дыхания	Может вызвать брадикардию
Кетамин	Анестезия, аналгезия, амнезия	Диссоциативные реакции, тахикардия, гипертензия, повышенная бронхиальная секреция, делирий, галлюцинации, повышение внутричерепного давления
Хлоралгидрат	Седация	Рвота, гипотензия, аритмии, нарушение функции печени
Пропофол	Быстродействующий седативный препарат при проведении анестезии	Метаболический ацидоз у детей, может подавлять сердечную функцию

ТАБЛИЦА 46.2	Анальгетики	
ПРЕПАРАТ	**ЭФФЕКТ**	**ОСЛОЖНЕНИЯ**
Ацетаминофен и НПВП	Умеренная аналгезия, жаропонижающий эффект	Потолочный эффект НПВП — кровотечения в ЖКТ, язвы
Опиаты		Нет потолочного эффекта; угнетение дыхания, седация, кожный зуд, тошнота, рвота, снижение моторики желудка, задержка мочи, возможность развития зависимости
Морфин	Аналгезия	Может подавлять функцию миокарда
Кодеин	Аналгезия	Тошнота, рвота
Фентанил, алфентанил, суфентанил	Аналгезия, седация	Отсутствие сердечно-сосудистых побочных эффектов, синдром жесткой грудной клетки (ригидность мышц грудной клетки)
Метадон	Аналгезия	

Сокращения: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Непроцедурная седация

Многим педиатрическим пациентам требуется седация при искусственной вентиляции легких, некоторым необходимо обезболивание при интубации. Дексмедетомидин, селективный агонист α(2)-рецепторов центрального действия, становится все более популярным, поскольку обеспечивает седацию без подавления дыхательной функции. Также часто применяют обладающий более длительным действием бензодиазепин и опиаты; при этом важно избегать передозировки. Использование подходящих шкал боли и седации позволяет титровать дозу препарата для достижения поставленных целей. При длительном использовании бензодиазепина и опиатов возможно привыкание; это следует учитывать при добавлении или отмене препаратов. Препараты, применяемые для седации и аналгезии, могут вызвать бред — явление, которое все чаще наблюдается у больных в критическом состоянии.

БОЛЬ И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

Субъективный аспект боли требует ее оценки самим пациентом. Визуальные аналоговые шкалы, разработанные для взрослых пациентов (позволяют оценивать боль по шкале от 1 до 10 баллов), используются у детей старшего возраста. Болевые шкалы для детей младшего возраста включают поведенческие и физиологические параметры, несмотря на неточность физиологических реакций.

Местные анестетики, такие как лидокаин, могут использоваться для небольших процедур. Лидокаин требует подкожной или внутрикожной инъекции. Крем ЭМЛА, содержащий лидокаин и прилокаин, менее эффективен, чем внутрикожная инъекция, однако многие пациенты предпочитают именно его.

Аналгезия, контролируемая самим пациентом, является эффективным методом для обеспечения сбалансированного обезболивания у старших детей и подростков. Дети, использующие такой вид аналгезии, лучше контролируют боль и меньше нуждаются в седации, чем дети, которые получают дозу обезболивающего препарата от медсестры через определенные промежутки времени. Анальгетики могут назначаться через контролируемую пациентом помпу с постоянным введением препарата, болюсными дозами или и тем, и другим. Морфин является наиболее часто используемым опиатом для пациент-контролируемой аналгезии. При продолжительном приеме морфина важным является мониторинг кислородной сатурации и частоты дыхания из-за сдвига кривой ответа CO_2 и потенциального снижения дыхательного ответа на гипоксию.

Эпидуральная аналгезия снижает необходимость в ингаляционных анестетиках во время операций и может обеспечить адекватное обезболивание без седации в послеоперационный период. Преимуществом использования эпидуральных анальгетиков является снижение стоимости и длительности пребывания пациента в больнице. Препараты, используемые для эпидуральной аналгезии, включают бупивакаин и морфин. Побочными эффектами являются тошнота и рвота, моторная блокада, а также технические проблемы, требующие удаления катетера. Инфекции и необратимые неврологические нарушения встречаются редко.

Рекомендуемая литература

American Heart Association. CPR and first aid emergency cardiovascular care guidelines. Available at https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-11-pediatric-basic-life-support-and-cardiopulmonary-resuscitation-quality/.

Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 38

Оценка и реанимация

- Первоначальная оценка ребенка с острым состоянием или травмой фокусируется на трех моментах: проходимость дыхательных путей, дыхание и кровообращение (так называемая реанимация ABC).
- Самой частой причиной резкого ухудшения состояния у детей является дыхательная недостаточность.
- При остановке сердца и дыхания:
  - Целью является оптимизация сердечного выброса и доставки кислорода к тканям.
  - Следует начинать компрессию грудной клетки немедленно, затем обеспечить поддержку дыхательных путей и вентиляцию (алгоритм C–A–B).
- Мониторинг витальных признаков и физиологического статуса является ключевым моментом скрининговой деятельности.
  - Выбор необходимых диагностических тестов и визуализационных исследований определяется механизмом заболевания и результатами оценки состояния пациента после реанимации.

ГЛАВА 39

Дыхательная недостаточность

- Острая дыхательная недостаточность развивается, когда легочная система не способна поддерживать адекватный газообмен для обеспечения метаболических потребностей организма.
- Дыхательная недостаточность:
  - может быть гиперкапнической, гипоксемической или смешанной;
  - часто вызывается бронхиолитом, астмой, пневмонией, обструкцией верхних дыхательных путей и/или системным воспалением, приводящим к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).
- Педиатрический ОРДС и его тяжесть определяются следующими признаками: (1) начало в течение 7 дней после известного клинического события; (2) дыхательная недостаточность, не объясняемая сердечной недостаточностью или жидкостной перегрузкой; (3) инфильтраты в легких при визуализационных исследованиях; (4) нарушение оксигенации.
- Пульсовая оксиметрия — это неинвазивный метод, позволяющий непрерывно оценивать оксигенацию, однако он не дает информации о нарушениях вентиляции.

ГЛАВА 40

Шок

- Шок — это неспособность обеспечивать достаточную доставку оксигенированной крови и субстрата к тканям для обеспечения метаболических потребностей.
  - Острая гиповолемия является наиболее частой причиной шока у детей.
  - Другие виды шока включают дистрибутивный, кардиогенный, геморрагический, обструктивный и диссоциативный шок.
- Шок требует немедленной реанимации еще до получения данных лабораторных и диагностических исследований.
- Ключевым моментом является раннее (еще на стадии частичной компенсации) распознавание шока, когда гемодинамические и метаболические изменения могут быть обратимыми.

ГЛАВА 41

Профилактика травм

- Травмы происходят в результате взаимодействия субъекта с травмирующим фактором при участии вектора и в способствующей травме окружающей обстановке.
- Непреднамеренные травмы являются ведущей причиной смертности детей от 1 до 18 лет.
- Наиболее распространенные причины фатальных травм варьируют в зависимости от возраста.
- Матрица Хэддона объединяет эпидемиологические компоненты с фактором времени, чтобы определить наиболее эффективные профилактические меры в зависимости от различных аспектов травмирующего события.

ГЛАВА 42

Тяжелые травмы

- Травмы являются ведущей причиной смертности детей от 1 до 18 лет.
- Первичный осмотр включает оценку ABCDE (проходимость дыхательных путей — дыхание — кровообращение — сознание — обнажение [включающее полное раздевание ребенка и тщательный осмотр всего тела]).
- Вторичный осмотр — более детальное изучение тела от головы до стоп и получение сведений из истории болезни.

- Реанимационные мероприятия проводятся одновременно с первичным и вторичным осмотром.
- Ведущей причиной травматической смертности у детей являются травмы головы (№ 1) и грудной клетки (№ 2).
- Большинство тупых травм живота лечится консервативно.

ГЛАВА 43
Утопление

- Утопление определяется как нарушение дыхания вследствие полного или частичного погружения в жидкость и является второй ведущей причиной смерти детей в возрасте от 1 до 14 лет.
- Другие термины, такие как «неполное утопление», «вторичное утопление» и «сухое утопление», не должны использоваться.
- Исходы утопления определяются как смерть, увечье или отсутствие последствий; исход зависит от степени гипоксического повреждения мозга.
- Лечение включает оптимизацию оксигенации и перфузии, особенно кровоснабжения мозга.

ГЛАВА 44
Ожоги

- Классификация ожогов по глубине (поверхностные, поверхностные с поражением ткани на частичную толщину, глубокие с поражением ткани на частичную толщину, поражение ткани на всю толщину) дает больше информации о пораженных структурах и необходимости хирургического лечения и поэтому может быть более полезной, чем обычно используемое обозначение: ожоги первой, второй и третьей степени.
- При тяжелых ожогах оптимальное лечение обеспечивается мультидисциплинарной бригадой в специализированном ожоговом центре.
- Тяжелые ожоги приводят к гиперметаболическому состоянию.

ГЛАВА 45
Отравления

- Возможность отравления следует подозревать во всех случаях, когда у ребенка появляются такие симптомы, как измененное сознание, судороги, нарушение сердечно-сосудистой деятельности или метаболические нарушения, не объясняемые известными заболеваниями.
- При отравлении у детей различают шесть основных клинических сценариев: кома, токсическое поражение, метаболический ацидоз, нарушения сердечного ритма, желудочно-кишечные симптомы и судороги.
- Четыре основных компонента лечения включают поддерживающую терапию; детоксикацию; усиленное выведение вещества, вызвавшего отравление; и специфические антидоты.

ГЛАВА 46
Седация и обезболивание

- Седация и аналгезия необходимы для контроля боли, дискомфорта и тревожности, испытываемых многими педиатрическими пациентами при острых состояниях и травмах.
- Необходимо четко определить цели, чтобы обеспечить оптимальную седацию и обезболивание, не ухудшая при этом физиологическое состояние пациента.
- Длительное использование бензодиазепинов и опиатов ведет к привыканию.

ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ДИСМОРФОЛОГИЯ

Роберт У. Марион | Пол А. Леви

ГЛАВА 47

Паттерны наследственности

ТИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Среди детей, родившихся в США, примерно 2–4% имеют **врожденные мальформации**, аномалии формы или функции, идентифицируемые при рождении. К возрасту 1 года число таких детей приближается к 7%, поскольку некоторые аномалии могут быть выявлены только после неонатального периода. Распространенность врожденных аномалий гораздо выше среди детей, которые находятся на стационарном лечении; от 30 до 50% госпитализированных детей имеют врожденные аномалии или генетические нарушения.

Задачей клинического генетика является установление причины, типа наследования нарушения и риска того, что оно может встретиться у братьев и сестер ребенка. При оценке детей с врожденными мальформациями причины этих нарушений могут быть отнесены к одной из пяти различных категорий.

1. Моногенные мутации, встречающиеся у 6% детей с врожденными мальформациями.
2. Хромосомные нарушения, ответственные примерно за 7,5%.
3. Многофакторные наследственные нарушения, составляющие примерно 20%.
4. Нарушения, демонстрирующие необычную модель наследования (2–3%).
5. Нарушения, вызванные воздействием тератогенных факторов, составляющие 6%.

Однако в большинстве случаев причину нарушения нельзя отнести ни к одной из этих категорий. В таких случаях этиология остается неизвестной.

ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ И ГЕНОМИКУ

ДНК состоит из четырех нуклеотидных строительных блоков: аденина, гуанина, цитозина и тимина. Каждый нуклеотид связан с другими нуклеотидами, образуя цепочку. Молекула ДНК состоит из двух нуклеотидных цепей, удерживаемых вместе водородными связями. Пуриновые нуклеотиды, аденин и гуанин, перекрестно соединены с пиримидиновыми нуклеотидами, тимином и цитозином, с помощью водородных связей. Благодаря этим перекрестным связям нуклеотидная последовательность одной цепи определяет последовательной другой цепи. Разделение двух цепей позволяет комплементарным нуклеотидам связываться с каждой из цепей ДНК, таким образом копируя ДНК и воспроизводя ее последовательность.

ДНК существует в виде многочисленных фрагментов, которые вместе с белковым скелетом (хроматином) образуют хромосомы. Человеческая клетка имеет 23 пары хромосом, причем одна копия каждой хромосомы наследуется от одного родителя. Двадцать две пары хромосом являются **аутосомами**, а оставшаяся пара состоит из **половых хромосом**. Женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины одну X- и одну Y-хромосому.

Последовательности ДНК образуют **гены**, основные единицы наследственности, расположенные по длине хромосом, как бусины в ожерелье. Типичный ген содержит промоторную последовательность, нетранслируемую область и открытую рамку считывания. В открытой рамке считывания каждые три нуклеотида представляют собой единичный **кодон**, кодирующий определенную аминокислоту. Таким образом, последовательность оснований диктует последовательность аминокислот в соответствующем белке. Некоторые кодоны не кодируют определенные аминокислоты, а скорее действуют в качестве стартовых сигналов, в то время как другие выступают в роли стоп-сигналов. Между старт- и стоп-кодонами гены состоят из двух основных участков: **экзонов**, содержащих код, который в итоге и определяет последовательность аминокислот, и **интронов** (вставных последовательностей), которые не становятся частью аминокислотной последовательности.

Гены **транскрибируются** в матричную РНК (мРНК), а затем **транслируются** в белки. Во время транскрипции РНК обрабатывается и интроны удаляются. мРНК служит матрицей для создания белка.

Человеческий генетический материал содержит 3 миллиарда пар оснований. Менее 2% ДНК кодируют какие-либо белки; эти 2% составляют 19 000–20 000 генов человеческого генома. Благодаря механизму, который называется **альтернативный сплайсинг**, эти гены могут создавать более 100 000 белков. Оставшаяся часть ДНК, не участвующая в синтезе белков, когда-то была названа *мусорной ДНК*, однако проект ENCODE («Энциклопедия элементов ДНК») доказал, что эта считавшаяся бесполезной часть ДНК является функциональной и, вероятно, выполняет регуляторные функции.

Заболевания могут быть вызваны изменениями или **мутациями** в последовательности ДНК, причем **точечные**

мутации, то есть мутации в одном из оснований ДНК, представляют собой наиболее распространенный тип. Точечная мутация, которая меняет кодон и, соответственно, аминокислоту, которая входит в состав белка, называется **миссенс-мутацией**. **Нонсенс-мутация** — это точечная мутация, которая превращает обычный кодон в стоп-кодон, досрочно заканчивая транскрипцию. **Мутация сдвига рамки считывания** часто возникает, как результат потери или добавления одного или более оснований; это вызывает сдвиг в транскрипции ДНК и обычно приводит к появлению преждевременных стоп-кодонов.

Составление генеалогии

Чтобы выявить специфические паттерны наследования, генетики составляют генеалогическое древо, или графическое представление семейной истории. Мужчины обозначаются квадратами, женщины — кружками. Брак изображается сплошной линией между символами партнеров. Дети показаны под символами пары и представляют следующее поколения.

Аналогичным образом добавляются бабушки и дедушки, дяди и тети, двоюродные братья и сестры. Возраст (год рождения) может быть указан рядом или под символами. Пробанд (пациент, с которого начинается изучение заболевания) обозначается стрелкой. Лица, имеющие данное заболевание, выделяются цветом или каким-либо другим способом, который должен быть указан в условных обозначениях. Носители заболевания (например, серповидно-клеточной анемии) обычно обозначаются точкой в центре их символа (рис. 47.1).

Чтобы генеалогическое древо было полезным для генетического исследования, оно должно включать как минимум три поколения представителей семьи.

Аутосомно-доминантные заболевания

Если одной копии гена, несущего мутацию, достаточно для того, чтобы вызвать заболевание, и этот ген не находится на половой хромосоме, это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу (АД) (таблица 47.1). При АД заболеваниях каждый ребенок больного родителя имеет 50%-ную вероятность наследования мутантного гена (рис. 47.2, таблица 47.2). Наличие одного *рабочего* гена и одного *нерабочего* гена называется **гетерозиготностью**. **Гомозиготностью** называется наличие двух одинаковых копий гена.

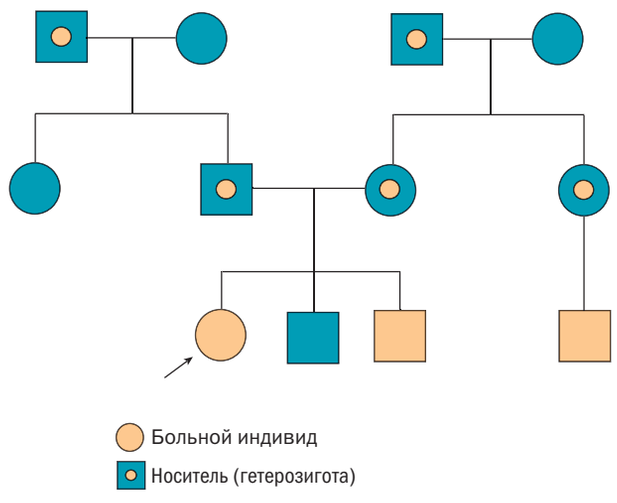


РИС. 47.1 Генеалогическое древо, показывающее больного индивида и носителей заболевания

Некоторые люди, которые являются облигатными носителями мутантного гена, вызывающего АД заболевание, не проявляют внешних признаков болезни, в то время как у других симптомы заболевания присутствуют. Это явление называется **пенетрантностью.** Если у всех носителей мутантного гена, вызывающего АД заболевание, проявляются симптомы этого заболевания, говорят, что такой ген обладает полной пенетрантностью. Однако многие АД заболевания демонстрируют сниженную пенетрантность.

Часто АД заболевания проявляются различными симптомами у разных людей, несущих один и тот же мутантный ген. У некоторых симптомы могут быть легкими, у других заболевание протекает тяжело. Этот феномен называется **различной экспрессивностью**.

Аутосомно-доминантное заболевание может возникнуть у ребенка здоровых родителей как результат **спонтанной мутации**. Спонтанные мутации, которые могут быть связаны с немолодым возрастом родителей (старше 35 лет), встречаются у большинства лиц с некоторыми заболеваниями. Например, у 80% детей, родившихся с ахондроплазией (АХП), отмечаются спонтанные мутации в гене *FGFR3* (ген рецептора 3 фактора роста фибробластов). Далее приводятся примеры аутосомно-доминантных заболеваний.

Ахондроплазия

Ахондроплазия вызвана дефектом формирования костей из хрящевой ткани и представляет собой наиболее распространенную форму скелетной дисплазии у людей. Результатом аномалии роста костей являются низкий рост, макроцефалия, уплощенная средняя часть лица, выступающий лоб и укорочение конечностей по ризомелическому типу. Это нарушение встречается примерно у одного на 25 000 родившихся детей.

Причиной АХП является мутация гена *FGFR3.* Этот ген экспрессируется во время эндохондрального окостенения в период эмбрионального развития. Более 95% случаев АХП

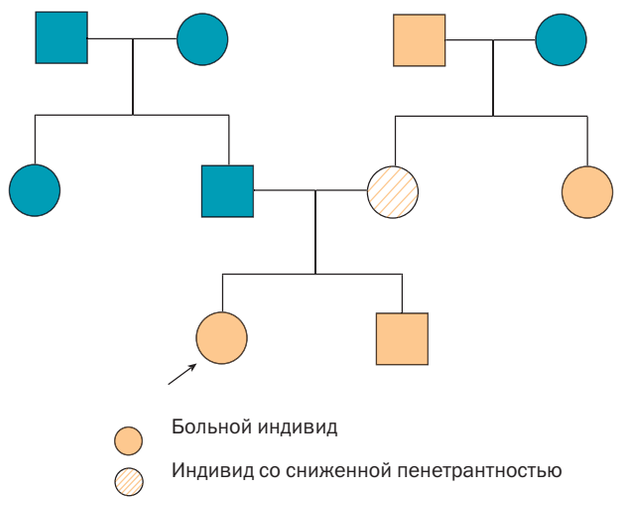


РИС. 47.2 Генеалогическое древо, показывающее сниженную пенетрантность для аутосомно-доминантного заболевания. Пробанд (стрелка) болен. Дедушка по материнской линии также болен. Мать пробанда предположительно является носительницей гена, хотя у нее могут проявляться лишь незначительные симптомы

ТАБЛИЦА 47.1 Аутосомно-доминантные заболевания

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЧАСТОТА	КОММЕНТАРИИ
Ахондроплазия Танатофорическая дисплазия Синдром Крузона с черным акантозом Несиндромальный краниосиностоз	1 : 25 000	Мутации в гене рецептора-3 фактора роста фибробластов на хромосоме 4q16.3. 40% случаев — новые мутации (различные мутации в одном и том же гене вызывают все перечисленные заболевания)
Нейрофиброматоз 1	1 : 3500	Около 50% случаев — результат новых мутаций в гене нейрофибромина, гене-супрессоре опухоли, локализованном на 17q11.2. Экспрессия варьирует
Нейрофиброматоз 2	Генотип при рождении: 1 : 33 000 Распространенность фенотипа: 1 : 200 000	Ген NF2 — ген-супрессор опухоли, локализованный на хромосоме 22q12.2. Белок называется «Мерлин». Связан с билатеральными слуховыми невромами
Болезнь Гентингтона	Варьирует в зависимости от популяции от 1 : 5000 до 1 : 20 000	Болезнь вызвана увеличением числа повторов (CAG) в гене белка «Гентингтон» на хромосоме 4p16.3
Миотоническая дистрофия (DM, болезнь Штейнерта)	1 : 500 в Квебеке; 1 : 20 000 среди европейцев	Болезнь вызвана увеличением числа повторов (CTG) в гене DM протеинкиназы на хромосоме 19q13.2. Генетическое прогнозирование в последующих поколениях
Синдром Марфана	1 : 10 000	Синдром вызван мутацией гена фибриллина 1(FBN1) на хромосоме 15q21.1. Экспрессия варьирует
Наследственный ангионевротический отек (дефект гена ингибитора эстеразы компонента комплемента С-1)	1 : 10 000	Ген локализован на хромосоме 11q11-q13.2. Фенотип эпизодических и вариабельных подкожных и подслизистых отеков и боли вызван снижением или альтерацией ингибитора эстеразы в результате многочисленных мутаций гена

вызваны одной из двух мутаций в одной и той же паре оснований (сайт 1138). Этот сайт особенно активен в смысле мутаций и известен как мутационная **горячая точка**.

По мере роста у детей с АХП часто развиваются сопутствующие медицинские и психологические проблемы. Гидроцефалия и центральное апноэ могут являться следствием сужения большого затылочного отверстия и компрессии ствола мозга и в младенческом возрасте могут представлять угрозу для жизни. В дальнейшем развивается искривление ног из-за неравномерного роста большеберцовой и малоберцовой костей. В более позднем детском возрасте часто встречаются неправильный прикус, обструктивное апноэ и снижение слуха из-за дисфункции среднего уха. В подростковом возрасте могут появиться психологические проблемы, связанные с физическими отклонениями. У взрослых с АХП могут развиться дальнейшие осложнения, которые включают компрессию нервных корешков и ишиалгию. Люди с АХП имеют нормальную продолжительность жизни и нормальный интеллект.

Диагноз ставится на основании клинических данных и характерных изменений на рентгеновских снимках. Доступно молекулярно-генетическое тестирование и пренатальная диагностика с использованием фетальных клеток, полученных методом амниоцентеза или биопсией ворсин хориона.

ТАБЛИЦА 47.2 Правила аутосомно-доминантного наследования

Признаки проявляются в каждом поколении
Каждый ребенок больного родителя имеет один из двух шансов заболеть
Болезнь проявляется у мужчин и женщин с равной частотой
Существует передача от мужчины к мужчине
Признаки обычно связаны с мутациями в генах, кодирующих регуляторные и структурные белки (коллаген)

Нейрофиброматоз I типа

Одним из самых распространенных АД заболеваний является нейрофиброматоз I типа (НФ1): он встречается с частотой 1 : 3500. НФ1 связан с мутацией гена *NF1*, кодирующего белок нейрофибромин.

Хотя пенетрантность НФ1 близка к 100%, экспрессия значительно варьирует, и у многих пациентов проявления болезни настолько незначительные, что она может так и остаться невыявленной (см. главу 186).

Синдром Марфана

Это заболевание встречается у 1 на 10 000 человек. Синдром Марфана характеризуется плейотропией, явлением при котором мутация в одном гене влияет на несколько признаков. Клинические симптомы, вызванные мутацией в гене *FBN1*, в основном затрагивают три системы органов: **сердечно-сосудистую, зрительную** и **скелетную**. Скелетные признаки включают долихостеномелию (высокая худая фигура, паучьи пальцы [арахнодактилия]), аномалии грудины (воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки [pectus excavatum или pectus carinatum]), сколиоз, плоскостопие и гипермобильность суставов. Офтальмологические признаки включают высокую миопию, которая может привести к витреоретинальной дегенерации; аномалии поддерживающей связки хрусталика, которые могут вызвать его смещение (ectopia lentis) и катаракту. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются такие изменения, как прогрессирующее расширение корня аорты и аортальная недостаточность, наиболее тяжелым частым осложнением которой является расслаивающая аневризма аорты. Другие клинические признаки включают дуральную эктазию, аномальные перегородки в легких и растяжки. Диагностические критерии синдрома Марфана приведены в таблице 47.3.

Примерно 25% случаев синдрома Марфана объясняются новыми мутациями. Ген *FBN1* является большим и сложным,

и в нем было идентифицировано более 1300 мутаций. Многие из симптомов этого синдрома вызваны не дефектом в самом фибриллине, а избытком трансформирующего фактора роста β (TGF-β), белка, обычно связываемого фибриллином.

Аутосомно-рецессивные заболевания

Заболевания, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу (АР), проявляются только тогда, когда мутация присутствует в *обеих* копиях гена, локализованного на неполовой хромосоме (таблицы 47.4 и 47.5). Дети с АР заболеваниями обычно рождаются у здоровых родителей, каждый из которых несет одну копию мутантного гена. Если оба родителя являются носителями этой мутации (или гетерозиготами), каждый из их детей имеет 25%-ную вероятность развития болезни (рис. 47.3).

Серповидно-клеточная анемия

См. главу 150.

Болезнь Тея — Сакса

См. главы 56 и 185.

ТАБЛИЦА 47.3 Пересмотренная Гентская нозология для диагностики синдрома Марфана

РАСШИРЕНИЕ КОРНЯ АОРТЫ* (Z > 2SD) ИЛИ РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ	ЭКТОПИЯ ХРУСТАЛИКА	СИСТЕМНЫЕ ПРИЗНАКИ > 7	МУТАЦИЯ FBN1	ДИАГНОЗ
БЕЗ СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА				
+	+	– или +		МФС[1]
+			+	МФС
+	–	+	Неизвестна или отсутствует	МФС[1]
–	+		+	МФС
–	+			Синдром эктопии хрусталика
–	–	> 5		MASS
Пролапс митрального клапана	–	< 5		Синдром пролапса митрального клапана
ОТЯГОЩЕННЫЙ СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ				
	+			МФС
		+		МФС[1]
+ Z > 2, > 20 лет Z > 3, < 20 лет				МФС[1]
БАЛЛЫ ДЛЯ СИСТЕМНЫХ ПРИЗНАКОВ[2]				
Признак большого пальца и тест запястья			3	
Признак большого пальца или тест запястья			1	
Килевидная грудь			2	
Воронкообразная грудь или асимметрия грудной клетки			1	
Вальгусная деформация стопы			2	
Плоскостопие			1	
Пневмоторакс			2	
Дуральная эктазия			2	
Протрузия вертлужной впадины			2	
Сниженное отношение ВС/НС и увеличенное руки/рост без сколиоза			1	
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз			1	
Неполное разгибание локтя			1	
Лицевые признаки (3 из 5)[3]			1	
Стрии на коже			1	
Миопия > 3 диоптрий			1	
Пролапс митрального клапана			1	

* Расширение корня аорты измеряется на уровне синусов Вальсальвы.
[1] Следует исключить синдром Лойса — Дитца (СЛД), синдром Шпринтцена — Гольдберга и васкулярную форму синдрома Элерса — Данлоса (вСЭД). Если есть клинические признаки этих синдромов, для их исключения должны быть проведены ДНК-тесты на TGFBR1, TGFBR2 (СЛД), COL3A1 (вСЭД) и биохимический анализ коллагена.
[2] Максимум 20 баллов; > 7 баллов — системное вовлечение.
[3] Долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия малярной области, ретрогнатия.
Сокращения: МФС — синдром Марфана; MASS — **м**иопия, пролапс **м**итрального клапана, пограничное расширение **а**орты (Z < 2), **с**трии, **с**келетные деформации; *FBN1* — фибриллин 1; ВС/НС — верхний сегмент/нижний сегмент. *Источник*: *Loeys BL, Dietz HC, BravermanAC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010; 47: 476–485.*

X-сцепленные заболевания

На X-хромосоме идентифицировано примерно 2000 генов, тогда как на Y-хромосоме, как полагают, локализовано только 200. Женщины, клетки которых имеют две X-хромосомы, несут две копии каждого из этих генов, а мужчины, у которых одна X-хромосома и одна Y-хромосома, соответственно, имеют одну копию. В период женского эмбрионального развития одна из X-хромосом, выбранная случайным образом, инактивируется в каждой клетке. Известно достаточно большое число X-сцепленных заболеваний (дальтонизм, мышечная дистрофия Дюшенна, гемофилия А), при которых у гетерозиготных женщин (носительниц) наблюдаются некоторые проявления болезни из-за неправильной инактивации X-хромосомы.

X-сцепленное рецессивное наследование

Большинство заболеваний, связанных с X-хромосомой, наследуются по рецессивному типу. Поскольку мужчины имеют только одну X-хромосому, у них выше вероятность проявления этих заболеваний, чем у женщин. Каждый сын, родившийся у носительницы X-сцепленного рецессивного признака, имеет 50%-ную вероятность наследования этого признака, однако ни у одной из дочерей этой женщины не будет данного заболевания (каждая дочь имеет 50%-ную вероятность стать носительницей). Отец, имеющий данную болезнь, передаст мутацию всем дочерям, которые будут ее носительницами, однако он не передаст мутацию сыновьям: получив только Y-хромосому от своего отца, они не унаследуют болезнь (таким образом, передача от мужчины к мужчине отсутствует) (таблицы 47.6 и 47.7, рис. 47.4).

ТАБЛИЦА 47.4 Аутосомно-рецессивные заболевания

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЧАСТОТА	КОММЕНТАРИИ
Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) (дефицит 21-гидроксилазы; дефицит цитохрома P450, подсемейство XXI)	1 : 5000	Вариации фенотипа примерно соответствуют аллельным вариациям. Дефицит А вызывает вирилизацию у женщин Ген локализован на 6q21.3 в комплексе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и в пределах 0,005 сантиморганов (cM) HLA B
Фенилкетонурия (ФКУ) (дефицит фенилаланингидроксилазы)	1 : 12 000 — 1 : 17 000	Существуют сотни патогенных мутаций в гене PAH, локализованном на хромосоме 12q22-q24.1. Первым популяционным скринингом новорожденных был тест на ФКУ, поскольку заболевание лечится диетой. Женщины с повышенным фенилаланином рожают детей с поражением ЦНС, поскольку фенилаланин является нейротоксичным и тератогенным
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	1 : 2500 у белых	Ген муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) локализован на хромосоме 7q31.2
Атаксия Фридрейха (АФ) (фратаксин)	1 : 25 000	Фратаксин — митохондриальный белок, участвующий в метаболизме железа и дыхании. Ген находится на хромосоме 9q13-q21, и частой мутацией является увеличение повторов триплета GAA в первом интроне гена. АФ не прогнозируется
Болезнь Гоше, все типы (дефицит глюкоцереброзидазы, дефицит кислой β-глюкозидазы; болезнь лизосомного накопления)	1 : 2500 у евреев Ашкенази	Ген локализован на хромосоме 1q21. Существует множество мутаций, некоторые ведут к нейропатии, но большинство более легкие. Фенотип зависит от генотипа, но последний трудно поддается анализу
Серповидно-клеточная анемия (гемоглобин бета локус, бета 6 glu → val)	1 : 625 у афроамериканцев	Первое заболевание с установленным молекулярным дефектом (1959). Замена глутаминовой кислоты на валин в позиции 6 на бета-цепи гемоглобина ведет к гемолитической анемии. Ген расположен на хромосоме 11.p15.5. Профилактика пенициллином снижает смертность от пневмококковой инфекции у больных, особенно у младенцев

ТАБЛИЦА 47.5 Правила аутосомно-рецессивного наследования

Признаки заболевания появляются у сиблингов, не у их родителей и не у их потомков
В среднем 25% сиблингов пробанда больны (во время зачатия каждый сиблинг имеет 25%-ный шанс получения болезни)
Нормальный (здоровый) сиблинг больного индивида с вероятностью две трети (2/3) является носителем мутации (гетерозиготой)
Вероятность заболеть у мужчин и женщин примерно одинакова
Редкие признаки с большой вероятностью связаны с кровным родством родителей
Признаки в основном связаны с мутациями в генах, кодирующих ферменты (например, дефицит фенилаланингидроксилазы при фенилкетонурии); заболевания, как правило, тяжелые и приводят к преждевременной смерти

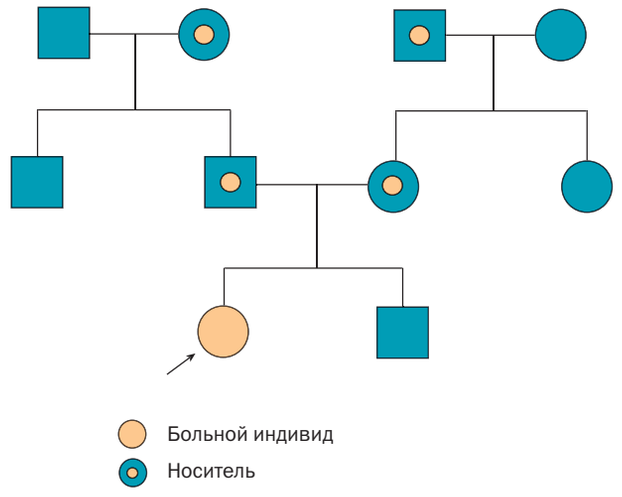


РИС. 47.3 Генеалогическое древо семьи, показывающее аутосомно-рецессивное наследование

ТАБЛИЦА 47.6 Х-сцепленные рецессивные заболевания

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЧАСТОТА	КОММЕНТАРИИ
Сидром ломкой Х-хромосомы (FRAX, другие названия)	1 : 4000 мужчин	Ген локализован на хромосоме Xq27.3. Заболевание вызвано увеличением числа повторов CGG, которое связано с локальным метилированием (инактивацией) дистальных генов. У женщин может наблюдаться некоторая форма экспрессии. Нестабильность сайта ведет к тканевому мозаицизму; генотип и фенотип лимфоцитов могут не коррелировать
Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД), псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия, дистрофин, вариант Беккера)	1 : 4000 мужчин	Ген локализован на хромосоме Xp21. Ген относительно велик, 79 экзонов; мутации и делеции могут произойти где угодно. Генный продукт — дистрофин. Дистрофин отсутствует при МДД, аномальный — при МД Беккера
Гемофилия А (дефицит фактора VIII, классическая гемофилия)	1 : 5000 — 1 : 10 000 мужчин	Ген локализован на хромосоме Xq28. Фактор VIII необходим для нормального свертывания крови. Фенотип зависит от генотипа и наличия остаточной активности фактора VIII
Дальтонизм (дейтеранопия, или «зеленая» слепота [75%]; протанопия, или «красная» слепота [25%])	1 : 12 мужчин	Ген локализован на хромосоме Xq28 (проксимально) при дейтеранопии и на Xq28 (проксимально) при протанопии
Адренолейкодистрофия (АЛД, болезнь Аддисона, церебральный склероз)	Редко	Ген локализован на хромосоме Xq28. Заболевание включает дефект пероксисомной функции, связанной с КоА синтетазой жирных кислот с очень длинными цепями и накоплением С-26 жирных кислот. Фенотип различен: от быстрого прогрессирования при дебюте в детстве до позднего дебюта и медленного прогрессирования
Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD)	1 : 10 у афроамериканцев; 1 : 5 у курдских евреев; А гетероморфизм в этих и других популяциях	Ген локализован на хромосоме Xq28. Существуют многочисленные варианты, при которых оксиданты вызывают гемолиз. Варианты могут давать частичную резистентность к тяжелой малярии

ТАБЛИЦА 47.7 Правила Х-сцепленного рецессивного наследования

Частота признака гораздо выше у мужчин, чем у женщин
Признак передается от носительницы-женщины, которая может иметь слабую экспрессию гена, половине ее сыновей, у которых экспрессия гена гораздо сильнее
Каждый сын женщины-носительницы имеет один из двух шансов заболеть
Признак передается от больных мужчин всем дочерям и никогда не передается от отца к сыну
Поскольку признак может передаваться через нескольких носительниц-женщин, могут пропускаться целые поколения

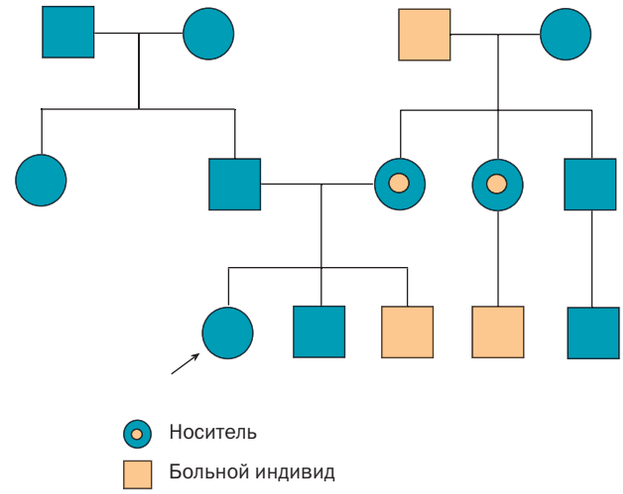


РИС. 47.4 Генеалогическое древо семьи, показывающее Х-сцепленное рецессивное наследование

Х-сцепленное доминантное наследование

Описано всего несколько Х-сцепленных заболеваний, наследуемых по доминантному типу. Эта группа заболеваний поражает как мужчин, так и женщин, однако у женщин симптомы менее тяжелые благодаря инактивации Х-хромосомы. Примером является Х-сцепленный витамин D-резистентный рахит (гипофосфатемический рахит), заболевание, при котором нарушена способность почек реабсорбировать фосфаты. Гипофосфатемия и проявления рахита у девочек менее выражены, чем у мальчиков.

Некоторые Х-сцепленные доминантные заболевания являются летальными для плода мужского пола, вызывая его внутриутробную гибель. У больных матерей могут родиться больные или нормальные дочери и только нормальные сыновья. Примером является **синдром недержания пигмента** (синдром Блоха — Сульцбергера), вызываемый мутацией в генах *NEMO* или *IKBKG*, который характеризуется особым рисунком гиперпигментации на коже и развивается на месте перинатальной кожной сыпи с волдырями. Для женщин с этим заболеванием характерна разная степень вовлечения центральной нервной системы, волос, ногтей, зубов и глаз. При синдроме Ретта, вызванном мутацией гена *MECP2*, у девочек, нормальных при рождении, к концу первого года жизни проявляется микроцефалия, регресс в развитии и иногда судорожные приступы. У таких девочек часто диагностируют аутизм; ко второму году жизни у них появляются стереотипные движения, напоминающие мытье рук, и они теряют способность выполнять целенаправленные движения руками.

ДРУГИЕ ТИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Мультифакторные заболевания

Мультифакторные генетические заболевания, известные также как **полигенное наследование**, являются результатом взаимодействия генетических и внешних факторов.

Помимо 20% врожденных мальформаций (включая расщелину губы и нёба, расщепление позвоночника [spina bifida]), такие распространенные детские и взрослые заболевания, как астма, атеросклероз, диабет и рак, вызываются взаимодействием генов и факторов окружающей среды. Хотя эти заболевания не подчиняются простой менделевской модели наследования, можно проследить их семейную кластеризацию. Эти заболевания встречаются у родственников первой и второй степени гораздо чаще, чем можно было бы ожидать при случайном совпадении; кроме того, вероятность развития одного и того же заболевания у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных (хотя и не 100%).

Гипертрофический пилорический стеноз



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота
Желудочно-кишечное кровотечение
Алкалемия

Гипертрофический пилорический стеноз (ГПС) встречается у детей с частотой 1 : 300, и его распространенность в 4 раза выше среди мальчиков, чем среди девочек. Если рождается ребенок с ГПС, риск этого заболевания у последующего потомства составляет 5–10% для мальчиков и 1,5–2% для девочек. Во взрослом возрасте риск рождения у мужчины с ГПС ребенка с тем же заболеванием значительно превышает риск для населения в целом: 4% сыновей и 1% дочерей такого мужчины с большой долей вероятности будут иметь ГПС. Еще выше риск рождения больных детей у женщин с ГПС: 17–20% сыновей и 7% дочерей будут иметь это заболевание.

Толщина пилорической мышцы подчиняется нормальному распределению в виде колоколообразной кривой; положение на этой кривой может зависеть от многих факторов, включая экспрессию множественных неизвестных генов. ГПС может развиться, когда влияние генетических и внешних факторов приводит к крайним положениям на этой кривой, за определенной точкой, называемой **порогом**. При ГПС этот порог значительно сильнее сдвинут влево у мужчин, чем у женщин.

Дефекты нервной трубки, включая миеломенингоцеле

До 1998 года миеломенингоцеле диагностировалось у 1 на 1000 новорожденных в США. Анэнцефалия встречалась с похожей частотой, хотя большинство анэнцефалов либо рождались мертвыми, либо умирали вскоре после рождения. С 1998 года, после того как пищевые продукты стали обогащать фолиевой кислотой, частота обеих патологий снизилась на 70%. Многочисленные генетические и негенетические факторы диктуют скорость, с которой идет процесс закрытия нервной трубки у плода.

1. Частота дефектов нервной трубки значительно варьирует в разных этнических группах. Они распространены на Британских островах, где в 1990 году их частота составляла 1 случай на 250 живорожденных младенцев, и гораздо реже встречаются в Азии, где их частота 1 : 4000. Эти этнические различия заставляют предположить роль **генетического компонента**.
2. Для пар, которые переезжают из Британии в США, риск рождения детей с дефектами нервной трубки является промежуточным между риском для жителей Британских островов и США, что свидетельствует о роли **внешнего компонента**.
3. Частота рождения детей с дефектами нервной трубки зависит от времени года. В США такие дети чаще рождаются поздней осенью и ранней зимой, что также предполагает влияние **внешних факторов** или фолат-зависимых генов.
4. Прием добавок фолиевой кислоты перед зачатием и после него значительно снижает риск рождения детей с дефектами нервной трубки. Влияние пищевого компонента говорит о **внешних факторах** или о ген-модифицирующем компоненте.
5. У родителей, уже имеющих ребенка с дефектом нервной трубки, вероятность рождения второго ребенка с таким же дефектов в 20–40 раз выше; это доказывает роль **генетического компонента**.

Заболевания с необычным паттерном наследования

Митохондриальное наследование

Человеческие клетки содержат неядерную ДНК: единичная хромосома присутствует в каждой митохондрии, и мутации митохондриальной ДНК связаны с рядом заболеваний.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) имеет кольцевую форму и длину 16,5 кб и реплицируется независимо от ядерной ДНК. Участвующая в выработке энергии для жизнедеятельности клетки, мтДНК кодирует несколько белков дыхательной цепи (большинство митохондриальных белков колируются **ядерной** ДНК) и ряд транспортных РНК для синтеза митохондриальных белков. Практически все митохондрии происходят из яйцеклетки, и это означает, что мтДНК наследуется по материнской линии. Женщина с мутацией мтДНК передает мутацию всем своим детям. В яйцеклетке может находиться более одной популяции митохондрий, этот феномен называется **гетероплазмией**. Мутации мтДНК могут присутствовать в нескольких или многих митохондриях. Когда оплодотворенная яйцеклетка делится, митохондрии распределяются случайным образом. Наличие у потомства симптомов и их тяжесть зависят от соотношения мутантных мтДНК и мтДНК дикого типа в определенной ткани. Если множество митохондрий с мутациями присутствует в тканях с высокими энергетическими потребностями (мозг, мышцы, печень), развиваются клинические симптомы. Чем меньше таких митохондрий в ткани, тем меньше симптомов.

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (англ. **MELAS**) является примером митохондриального заболевания. Дети с MELAS в раннем возрасте обычно нормальны, симптомы в виде эпизодической рвоты, судорог и повторяющихся церебральных приступов, напоминающих инсульт, развиваются у них в возрасте 5–10 лет. В 80% случаев анализ мтДНК выявляет специфическую мутацию (A3242G) в гене *MTTL*, который кодирует митохондриальную транспортную РНК.

В семьях, где есть больные MELAS, у родственников первой степени обычно наблюдается ряд симптомов, включая **прогрессирующую наружную офтальмоплегию**, потерю слуха, кардиомиопатию и сахарный диабет. Хотя все дети женщины, которая является носительницей мутации, будут больны, из-за гетероплазмии тяжесть симптомов варьирует в зависимости от доли митохондрий, несущих мутацию.

Однородительская дисомия

Оценка ребенка с однородительской дисомией (ОРД) обычно обнаруживает нормальный кариотип. Однако хромосомные маркеры одной из хромосом являются идентичными маркерам, обнаруживаемым на хромосомах матери или отца (но не обоих, что является нормой). При ОРД ребенок наследует две копии определенной хромосомы от одного родителя и ни одной от другого.

Вероятно, ОРД развивается посредством нескольких механизмов, однако чаще всего является результатом спонтанного механизма *спасения*. Из-за того, что в процессе зачатия хромосомы не разъединяются, оплодотворенная яйцеклетка получает три копии одной хромосомы: две копии от одного родителя и одну от другого. Плод с таким дефектом обычно абортируется на ранних сроках. Плод с ОРД выживает, поскольку спонтанно теряет одну из трех копий хромосомы. Если теряется единичная хромосома от одного родителя и остаются две хромосомы от другого, плод имеет ОРД.

Альтернативное объяснение связано с моносомией одной из хромосом, а не с трисомией. Если в процессе зачатия яйцеклетка получает только одну копию хромосомы, происходит спонтанное удвоение единичной хромосомы, что также приводит к ОРД.

Синдромы Прадера — Вилли и Ангельмана



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость
Низкорослость
Задержка полового развития
Ожирение
Полиурия

Синдром Прадера — Вилли (СПВ) встречается с частотой 1 : 15 000 новорожденных и характеризуется неонатальной гипотонией, задержкой постнатального роста, своеобразной внешностью с миндалевидными глазами и маленькими кистями и стопами, нарушениями развития, гипогонадотропным гипогонадизмом и ожирением после младенческого периода. В ранний период жизни у младенцев настолько снижен мышечный тонус, что они не могут потреблять достаточное количество калорий для поддержания веса. Требуется питание через назогастральный зонд, и часто отмечается «неспособность к процветанию». В течение первого года жизни мышечный тонус улучшается, у детей появляется неконтролируемый аппетит, в результате чего развивается ожирение. От 60 до 70% пациентов с синдромом Прадера — Вилли имеют небольшую делецию на хромосоме 15 (15q11). Среди пациентов с отсутствием делеции 20% имеют ОРД хромосомы 15.

Синдром Ангельмана (СА) характеризуется умственной отсталостью от умеренной до сильной степени, отсутствием речи, атаксическими движениями конечностей, деформациями лица и черепа, судорожными приступами и беспричинным смехом. СА также связан с делецией на участке 15q11 у 70% больных. Примерно у 10% пациентов отмечается ОРД по хромосоме 15.

Если делеция происходит на отцовской хромосоме 15, у ребенка развивается СПВ, если на материнской — СА. Если присутствует ОРД с материнской хромосомой, у ребенка развивается СПВ, если с отцовской — СА. В целом отсутствие копии отцовской хромосомы 15q11.2 приводит к СПВ, отсутствие материнской — к СА.

Этот феномен объясняется **геномным импринтингом**. Импринтинг — это **эпигенетическое** явление, ненаследуемое изменение ДНК, которое вызывает альтерацию генной экспрессии в зависимости от того, от какого родителя поступил ген. СПВ вызывается дефицитом белкового продукта гена *SNRPN* (небольшого ядерного рибонуклеопротеина). Хотя этот ген присутствует и на материнской, и на отцовской хромосоме 15, он экспрессируется только с отцовской хромосомы. Экспрессия с материнской хромосомы блокируется, поскольку основания открытой рамки считывания метилированы; это физическое изменение ДНК препятствует экспрессии гена. СПВ развивается при отсутствии отцовской хромосомы 15, либо в результате делеции, либо в результате ОРД с материнской стороны.

СА развивается из-за отсутствия экспрессии гена убиквитин-протеин лигазы E3A (*UBE3A*), второго гена на участке 15q11.2 хромосомы 15. *UBE3A* обычно экспрессируется только с материнской хромосомы 15. Хотя этот ген присутствует и на отцовской хромосоме, там он метилирован, и его экспрессия блокируется. Следовательно, если этот участок на материнской хромосоме 15 отсутствует или присутствует ОРД с отцовской стороны, у ребенка будут проявляться симптомы СА.

Экспансия тринуклеотидного повтора



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Атаксия

Более 50% человеческой ДНК представлено повторяющимися последовательностями; два или три основания повторяются снова и снова. Болезни, вызванные экспансией тринуклеотидных повторов, включают **синдром ломкой Х-хромосомы, болезнь Гентингтона, миотоническую дистрофию, атаксию Фридрейха** и **спиноцеребеллярные атаксии**. Хотя увеличение числа тринуклеотидных повторов лежит в основе каждого из этих заболеваний, их молекулярные механизмы различны.

Синдром ломкой Х-хромосомы, который встречается с частотой примерно 1 : 2000, является наиболее распространенной причиной наследственной интеллектуальной недостаточности. Признаки заболевания включают характерные черты лица (крупная голова, выступающий лоб, большая нижняя челюсть и оттопыренные уши); макроорхидизм с объемом яичек во взрослом возрасте вдвое больше обычного; легкую форму заболевания соединительной ткани (гиперподвижность суставов), зияющие евстахиевы

трубы и пролапс митрального клапана, а также специфический нейроповеденческий профиль, включая интеллектуальную недостаточность (от незначительной до глубокой) и расстройства аутистического спектра.

Позиционное клонирование участка Xq27 выявило область повторяющегося триплета, состоящего из одного цитозина и двух гуанинов (ЦГГ). Эти повторы встречаются на участке промотора гена *FMR1*. У здоровых людей без синдрома ломкой Х-хромосомы в анамнезе число повторов ЦГГ обычно составляет 0–45 (у большинства 25–35). У больных число повторов может превышать 200; в таком случае говорят о *полной мутации*. Люди с числом повторов 56–200 являются носителями **премутации** и имеют нормальное развитие.

Синдром ломкой Х-хромосомы является результатом неспособности экспрессировать FMRP, белковый продукт гена *FMR1*, который экспрессируется главным образом в центральной нервной системе и яичках в ранний эмбриональный период. FMRP вырабатывается у здоровых людей и носителей премутации, но у больных его транскрипция блокируется из-за метилирования большого количества повторов триплета ЦГГ (эпигенетический феномен). Таким образом, синдром ломкой Х-хромосомы является результатом мутации с потерей функции (loss-of-function mutation), то есть неспособности экспрессировать FMRP из-за метилирования промоторной последовательности.

У женщин-носительниц премутации увеличение числа повторов от состояния премутации до полной мутации может произойти во время гаметогенеза. Причина этой экспансии неясна. Хотя у носителей премутации отсутствуют характерные признаки и симптомы болезни, у женщин может развиться первичная недостаточность яичников и ранняя менопауза; у мужчин и женщин в зрелом возрасте иногда возникают двигательные расстройства, известные как тремор/атаксия, связанные с синдромом ломкой Х-хромосомы.

ТЕРАТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Примерно 6,5% врожденных дефектов вызваны воздействием тератогенов — химических, физических и биологических факторов, которые способны наносить вред эмбриональным тканям и приводить к различным мальформациям. Эти факторы включают лекарственные препараты (как продающиеся по рецепту, так и безрецептурные), внутриутробные инфекции (краснуха), заболевания матери (сахарный диабет) и внешние воздействия (алкоголь, тяжелые металлы). Знание тератогенных факторов и их влияния на развивающийся плод важно, так как снижение воздействия этих факторов является эффективной мерой предотвращения многих врожденных патологий (см. главу 59).

Материнские инфекции

Краснуха была первым инфекционным заболеванием с доказанным тератогенным эффектом. Кроме того, потенциальным тератогенным воздействием обладают цитомегаловирус, *Toxoplasma gondii*, простой герпес, вирус Зика и вирус ветряной оспы (варицелла-зостер) (см. главу 66).

Материнские заболевания

Сахарный диабет и фенилкетонурия у матери могут привести к врожденным аномалиям у плода. Строгий контроль за этими заболеваниями до и во время беременности помогут защитить будущего ребенка.

Лекарственные препараты и химические вещества

Фетальный алкогольный спектр нарушений, который встречается у 10–20 из тысячи новорожденных, вероятно, является самым распространенным тератогенным синдромом. Признаки включают пренатальный и постнатальный дефицит роста, нарушения развития, микроцефалию, аномалии сердечно-сосудистой системы и скелета и характерные черты лица. Чтобы вызвать полноценный алкогольный синдром плода, женщина должна употреблять алкоголь на протяжении всей беременности. Нерегулярное употребление алкоголя в отдельные периоды беременности приводит к менее выраженным симптомам.

Тератогенным эффектом обладают такие препараты, как варфарин, ретиноевая кислота и фенитоин (см. главу 59).

Радиация

Воздействие высоких доз радиации во время беременности, как было показано на примере японских городов Хиросима и Нагасаки, увеличивает риск спонтанных абортов и приводит к рождению детей с микроцефалией, умственной отсталостью и мальформациями скелета. По оценкам, доза радиации, которая вызвала подобные эффекты, была примерно 25 рад. *Дозы, которые получает человек при обычных радиологических диагностических исследованиях, измеряются в миллирадах.*

ГЛАВА 48
Генетическая оценка

Лица, направляемые на медико-генетическую консультацию из-за подозрения на наличие наследственного заболевания, называются **пробандами**. Генетическая оценка проводится по ряду причин и на разных этапах жизни (внутриутробный период, период новорожденности, детство, беременность и взрослый возраст).

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕНАТАЛЬНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Семейные факторы

У супружеских пар, в семьях которых были родственники с генетическими заболеваниями, могут возникнуть вопросы о том, как передаются эти заболевания, и существует ли риск для их детей. Необходимую информацию о паттернах наследования и риске рождения больного ребенка они могут получить на медико-генетической консультации.

В некоторых культурах довольно распространены и даже поощряются браки между родственниками. **Кровное родство** между супругами увеличивает риск рождения детей с редкими аутосомно-рецессивными (АР) заболеваниями, поскольку оба родителя могут быть носителями одного и того же мутантного гена. Чем ближе родство, тем больше вероятность того, что супруги имеют один или несколько общих мутантных генов, и тем выше риск рождения детей с АР заболеваниями. Риск рождения ребенка с АР у двоюродных брата и сестры составляет 1 : 64. При оценке таких пар важно определить, к какой этнической группе они принадлежат, и провести анализ на заболевания, распространенные в этой популяции (см. далее).

Скрининг

Супружеские пары нередко проходят скрининг на заболевания, распространенные в этнической группе, к которой они принадлежат. Например, евреи ашкенази могут выбрать скрининг на гетерозиготность по ряду АР заболеваний, включая болезнь Тея — Сакса, болезнь Ниманна — Пика, синдромы Блума и Гоше, болезнь Канавана, кистозный фиброз (муковисцидоз), анемию Фанкони, и семейную дисаутономию. Лица африканского происхождения могут пройти скрининг на серповидно-клеточную анемию, жители стран Средиземноморского бассейна — на талассемию.

Исторически пренатальный скрининг включал инвазивные и неинвазивные тесты. Инвазивные тесты включают амниоцентез и взятие образца ворсин хориона. Неинвазивные тесты — это ультразвуковое исследование, которое обычно проводится на разных сроках беременности, и анализ на биохимические маркеры, присутствующие в материнской крови. Первым из таких маркеров был материнский сывороточный альфа-фетопротеин (АФП), который сейчас используется для выявления беременностей с дефектами нервной трубки плода, омфалоцеле или гастрошизисом. Известна также связь между низкими уровнями материнского сывороточного АПФ и анеуплоидией плода. Около 50% аутосомных трисомий плода (синдром Дауна, трисомия 18, трисомия 13) могут быть диагностированы на основании низкого уровня АПФ.

Еще три белка — неконъюгированный эстриол (Е3), ингибин А и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), каждый из которых связан с различными уровнями риска анеуплоидии плода, — были добавлены к АПФ для создания биохимического профиля, известного как **четверной тест** (англ. **quad screen**). Добавление этих белков позволило увеличить показатель выявления анеуплоидий до 80%.

Четверной тест выполняется в третьем триместре беременности. В первом триместре для установления риска анеуплоидии может использоваться измерение выйной складки плода с помощью ультразвука: увеличение толщины складки является маркером не только фетальных хромосомных аномалий, но также некоторых генетических и структурных дефектов. После стандартизации этого метода процент выявления анеуплоидий с его помощью вырос до 70%. При добавлении тестов на аномалии уровня свободного β-ХГЧ и PAPP-A (ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А) показатель выявления увеличился до почти 90%.

Хотя риск нерасхождения хромосом, приводящий к анеуплоидии, увеличивается с возрастом матери, все беременные должны получать индивидуальные консультации по поводу риска анеуплоидии и других фетальных аномалий. Результаты скрининга, проведенного в первом и втором триместре, в сочетании с возрастом матери формируют индивидуальные факторы риска. **Важно подчеркнуть, что скрининговые тесты используются только для выявления лиц, относящихся к группе риска.** Если риск высок или есть обоснованные подозрения на наличие аномалии плода, в качестве следующего, более точного теста предлагается амниоцентез или биопсия ворсин хориона. Фетальные клетки исследуются на наличие хромосомных аномалий с помощью цитогенетических методов, однако сейчас все более распространенными становятся хромосомные микротесты. Фетальные клетки также могут быть использованы для биохимического анализа на наследственные метаболические нарушения и молекулярного скрининга на присутствие известных семейных мутаций.

Пренатальная диагностика с использованием внеклеточных фетальных ДНК в материнской крови дает возможность выявить трисомии плода на основе анализа крови матери без инвазивных процедур (амниоцентез, биопсия ворсин хориона). Неинвазивное пренатальное тестирование сейчас набирает популярность. Благодаря низкому риску и высокой точности оно в итоге заменит все другие формы пренатального генетического анализа.

Материнские факторы

Острые или хронические заболевания матери во время беременности могут привести к осложнениям для плода. При хронических заболеваниях мать может принимать препараты с потенциальным тератогенным эффектом. Острые заболевания, особенно инфекции TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпесвирус и другие, включая сифилис, вирус варицелла-зостер и вирус Зика), могут вызвать врожденные аномалии. Медико-генетическое консультирование также может быть необходимо, если мать курит, употребляет алкоголь, подвергается воздействию радиации или химических веществ.

Постнатальное консультирование — новорожденные и младенцы

От 2 до 4% новорожденных имеют генетические отклонения или врожденные мальформации (см. главу 47). Широкое определение мальформаций включает видимые дефекты, а также функциональные нарушения, которые могут быть незаметны при рождении.

Врожденные мальформации и генетические нарушения оказывают значительное влияние на детскую заболеваемость и смертность. Около 11% детских смертей имеют непосредственные генетические причины. Если включить в это число также генетические факторы, способствующие детской смертности, эта цифра возрастет до 25%. Родители новорожденного могут обратиться за консультацией к генетику по ряду причин: наличие мальформаций, аномальные результаты обычных скрининговых тестов новорожденных, нарушения роста

(недостаточный набор веса, увеличение длины тела, непропорционально большая голова), задержка развития; слепота или глухота, генетические или хромосомные нарушения в семейном анамнезе или наличие такого нарушения у самого ребенка по данным пренатального тестирования.

Подростки и взрослые

Подростки и взрослые могут обратиться за генетической консультацией, если генетическое заболевание имеет поздний дебют. Некоторые нейродегенеративные заболевания, например болезнь Гентингтона и спинальная мышечная атрофия с поздним дебютом, проявляются только во взрослом возрасте. Симптомы некоторых форм наследственной слепоты (дегенеративные заболевания сетчатки) и глухоты (синдром Ушера, нейрофиброматоз II типа) могут отсутствовать до подросткового или раннего взрослого возраста. Точно так же некоторые наследственные заболевания сердца, такие как гипертрофическая кардиомиопатия или синдром удлиненного интервала QT, можно диагностировать только во взрослом возрасте. За генетической консультацией обращаются пациенты, в семейном анамнезе которых есть **наследственные опухолевые синдромы** (рак молочной железы, щитовидной железы, толстой кишки и яичников). Такие пациенты обычно хотят знать, являются ли они носителями мутации, повышающей риск развития того или иного вида рака. Лица с известными семейными или личными генетическими нарушениями могут обратиться за генетической консультации при планировании беременности.

ОБЩИЙ ПОДХОД К ПАЦИЕНТАМ

Семейный анамнез

Обычно для лучшей визуализации различных паттернов наследования составляется генеалогическое древо. Вопросы о здоровье членов семьи помогают определить, есть ли в семье аутосомно-доминантные (АД), аутосомно-рецессивные (АР), Х-сцепленные или спорадические заболевания. Если у ребенка диагностировано вновь выявленное АД заболевание, необходимо тщательно обследовать членов семьи на наличие проявлений этого заболевания. Если родители здоровы, болезнь ребенка, скорее всего, вызвана новой мутацией; в этом случае риск ее повторения у последующих детей очень низкий (хотя и не нулевой, поскольку у одного из родителей может присутствовать гонадный мозаицизм). Если же у одного из родителей есть симптомы (даже легкие, вследствие разной экспрессивности), риск повторения заболевания составляет 50% для каждой последующей беременности. При Х-сцепленных заболеваниях основное внимание уделяется материнскому анамнезу, чтобы определить, достаточно ли серьезен риск, чтобы проводить генетическое тестирование.

Вопросы о возрасте супружеской пары также важны для оценки рисков хромосомных аномалий, связанных с возрастом матери или связанных с возрастом отца новых мутаций, ведущих к АД или Х-сцепленным заболеваниям. История двух или более спонтанных абортов связана с повышенным риском наличия у одного из родителей сбалансированной транслокации, поскольку спонтанные аборты могут являться следствием хромосомных аномалий у плода.

Беременность

Во время генетической консультации важно собрать информацию о беременности (см. главы 58, 59, 60). Наличие хронического заболевания у матери (судорожные приступы, диабет) имеет известные последствия для плода. Используемые матерью препараты могут быть тератогенными; воздействие на беременную женщину токсических химикатов (например, связанное с работой), употребление алкоголя и наркотиков, курение сигарет также оказывают отрицательное влияние на развивающийся плод. Инфекционные заболевания (TORCH, см. выше), как было установлено, вызывают мальформации плода.

Информация о протекании беременности может дать важный ключ к оценке здоровья плода (подробнее в главе 50). Если пренатальное тестирование выявило аномалии, необходимо дальнейшее наблюдение.

Роды

У недоношенного младенца вероятность развития осложнений выше, чем у доношенного. Младенец может быть слишком маленьким или слишком большим для своего гестационного возраста; и то и другое связано с определенными последствиями для ребенка (см. главы 58 и 60).

Анамнез

Дети с врожденными нарушениями метаболизма, у которых наблюдаются периодические симптомы, часто имеют в анамнезе многократные госпитализации из-за обезвоживания и рвоты. Дети с нейромышечными заболеваниями могут иметь периоды отсутствия симптомов, чередующиеся с эпизодами мышечной слабости и атаксии. Дети с болезнями лизосомного накопления, такими как мукополисахаридозы, страдают частыми инфекциями уха и апноэ во сне.

Развитие

Многие генетические дефекты связаны с нарушениями развития, однако их начало не всегда можно заметить у новорожденных: ряд врожденных ошибок метаболизма, в том числе болезни накопления, проявляются после некоторого периода нормального развития (см. главы 7 и 8). Некоторые нарушения с поздним дебютом неочевидны до подросткового или взрослого возраста. Важным моментом является оценка школьных проблем. Тип проблем с обучением, возраст их начала, наличие улучшений при медицинских вмешательствах или продолжающееся ухудшение — все это имеет значение для правильной оценки.

Физикальный осмотр

Тщательный физикальный осмотр необходим всем пациентам с признаками, симптомами или подозрением на генетические заболевания. Иногда мелкие детали могут помочь выявить неожиданный синдром. Признаки некоторых синдромов более подробно обсуждаются в главе 50.

Лабораторные исследования

Хромосомный анализ

Индивидуальный набор хромосом, известный как кариотип, можно проанализировать, используя клетки, способные к делению. В педиатрической практике такими клетками обычно являются лимфоциты периферической крови, но могут также использоваться клетки, полученные в результате аспирации костного мозга, кожной биопсии (фибробласты) или, пренатально, из амниотической жидкости или ворсин хориона. Клетки помещаются в культурную среду, где стимулируется их рост с использованием митогена: деление останавливают в метафазе или в профазе с помощью веретенного яда; затем делаются срезы, хромосомы окрашиваются красителем Гимза или другим красителем и изучаются под микроскопом.

В метафазе хромосомы короткие, толстые, и их легко сосчитать. Анализ метафазы обычно делают, если у ребенка есть признаки известного синдрома анеуплоидии, например трисомии или моносомии. В профазе хромосомы длинные, тонкие и вытянутые: их анализ дает гораздо больше информации, чем анализ препарата в метафазе. Анализ хромосом в профазе используется, когда у ребенка есть многочисленные врожденные аномалии без очевидного заболевания.

Флуоресцентная гибридизация *in situ*

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) позволяет установить наличие или отсутствие специфического участка ДНК. Генерируется комплементарный ДНК-зонд для исследуемого участка и помечается флуоресцентным маркером. Зонд инкубируется с клетками пациента и изучается под микроскопом. Связанный ДНК-зонд флуоресцирует, позволяя сосчитать копии интересующего сегмента ДНК. Этот метод используется для диагностики синдрома Прадера — Вилли и синдрома Ангельмана, для которых характерна делеция в сегменте 15q11.2; синдрома Вильямса, который ассоциируется с делецией 7q11.2; велокардиофациального синдрома (Ди Джорджи), который связан с делецией 22q11.2, и других синдромов, связанных с известной делецией или дупликацией.

Сравнительная геномная гибридизация

Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах практически вытеснила сейчас анализ хромосом в профазе в тех случаях, когда есть подозрение на некоторый вариант числа копий (**хромосомная делеция или дупликация**). ДНК пациента и контрольного здорового субъекта помечаются флуоресцентными маркерами и гибридизируются с тысячами FISH-подобных зондов для последовательностей, распределенных по всему геному. Зонды составляются из известных генов и некодирующих участков. Анализируя интенсивность флуоресцентного маркера на каждом участке, можно определить, есть ли разница между числом копий исследуемой и контрольной ДНК.

Прямой ДНК-анализ

Прямой ДНК-анализ позволяет идентифицировать мутации для все большего числа генетических заболеваний. Используя полимеразную цепную реакцию, интересующий ген может быть амплифицирован и проанализирован. На сайтах http://www.genetics.org и http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/list можно найти списки заболеваний, для которых доступен прямой ДНК-анализ, и список лабораторий, выполняющих подобные тесты.

Полногеномное секвенирование

Полногеномное секвенирование представляет собой совершенно новый подход к пациентам с подозрениями на наличие генетических заболеваний. Вместо поиска мутаций в одном гене или группе генов, как это происходит при прямом анализе ДНК, полногеномное секвенирование позволяет оценить все 20 000–21 000 генов, составляющих геном. Используя полимеразную цепную реакцию и другие методы, разработанные во время работы над проектом человеческого генома, полногеномное секвенирование позволяет изолировать ДНК индивида, изучить вариации в экзомах или кодирующих последовательностях генов и сравнить выявленные вариации с ДНК родителей. Выявленные вариации, не присутствующие ни у одного из родителей, свидетельствуют о спонтанной мутации: две копии мутации (от каждого родителя, которые являются их носителями) свидетельствуют о том, что у индивида аутосомно-рецессивное наследственное заболевание.

Хотя полногеномное секвенирование имеет свои недостатки (оно является дорогостоящим, кроме того, интерпретация результатов затруднена из-за тысяч выявляемых вариаций, бóльшая часть которых нейтральна), его польза в качестве диагностического инструмента огромна. Полногеномное секвенирование может произвести революцию в клинической генетике и во всей педиатрической практике.

ГЛАВА 49

Хромосомные нарушения

Ошибки, которые происходят во время мейоза при формировании гамет, могут привести к аномалиям в структуре хромосом или их числе. Синдромы, вызванные хромосомными аномалиями, включают трисомию 21 (синдром Дауна), трисомию 13, трисомию 18, синдром Тёрнера и синдром Клайнфельтера, а также редкие хромосомные дупликации, делеции и инверсии.

Хромосомные аномалии встречаются примерно в 8% оплодотворенных яйцеклеток, но только у 0,6% детей, родившихся живыми. Половина спонтанно абортированных плодов имеют хромосомные аномалии, чаще всего 45,X (синдром Тёрнера); по оценкам, 99% беременностей с такой аномалией заканчиваются спонтанным абортом. Потери плода при синдроме Дауна, наиболее жизнеспособной из всех хромосомных анеуплоидий, составляют около 80%. Большинство других хромосомных аномалий также негативно влияют на жизнеспособность плода. У новорожденных и более старших детей признаки, свидетельствующие о наличии хромосомной аномалии, включают низкий вес при рождении (недостаточный для гестационного возраста), «неспособность к процветанию», нарушения развития и наличие трех и более врожденных мальформаций.

АНОМАЛИИ КОЛИЧЕСТВА ХРОМОСОМ (АНЕУПЛОИДИИ)

Неспособность хромосомной пары правильно разделиться во время мейоза или митоза приводит к нерасхождению хромосом. Результатом этого является **анеуплоидия** — изменение нормального числа хромосом. Клетка может иметь одну (моносомия) или три (трисомия) копии одной хромосомы.

Трисомии

Синдром Дауна



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ригидность или болезненность шеи
Гипотония и слабость
Панцитопения

Синдром Дауна (СД) — самая распространенная хромосомная аномалия у детей, родившихся живыми. Он встречается с частотой 1 : 800 новорожденных. Большинство случаев (92,5%) обусловлено нерасхождением хромосом; в 68% это нерасхождение происходит в фазе I мейоза материнской клетки. В результате нерасхождения оплодотворенная яйцеклетка содержит три копии хромосомы 21 (трисомия 21); используя стандартную цитогенетическую номенклатуру, трисомия 21 обозначается 47,XX,+21 или 47,XY,+21. В 4,5% случаев лишняя хромосома является частью **робертсоновской транслокации**, которая происходит, когда длинные плечи (q) двух акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21 или 22) сливаются в области центромеры, а короткие плечи (p), содержащие копии рибосомной РНК, утрачиваются. Наиболее часто в робертсоновской транслокации, которая приводит к развитию синдрома Дауна, участвуют хромосомы 14 и 21; стандартная номенклатура: 46,XX,t(14q21q) или 46,XY,t(14q21q). Родителям детей с СД, у которых есть транслокации, рекомендуется сделать анализ кариотипа, чтобы выяснить, не является ли один из них носителем сбалансированной транслокации.

У 1–2% детей с СД наблюдается **мозаицизм**: это означает, что они имеют две популяции клеток: одну с трисомией 21, другую с нормальным хромосомным набором. Мозаицизм является результатом нерасхождения хромосом уже после оплодотворения, или **трисомического спасения**. Потеря этой анеуплоидии возвращает клетки к состоянию 46,XX или 46,XY. В любом из этих случаев индивид считается «мозаичным» и обозначается как 47,XX,+21/46,XX или 47,XY,+21/46,XY. Хотя мозаичная форма СД считается более легкой, клинические данные на этот счет противоречивы.

Диагноз СД, как правило, ставится вскоре после рождения. Хотя такие дети обычно имеют нормальный рост и вес, у них наблюдается гипотония. Характерные черты, включающие брахицефалию, плоский затылок, уплощенную среднюю часть лица, сглаженную переносицу, скошенные вверх глазные щели, эпикантус (вертикальную кожную складку у внутреннего угла глаза) и крупный выступающий язык, обычно заметны уже у новорожденного ребенка. У детей короткие широкие кисти рук, часто с поперечной ладонной складкой, и широкий промежуток между первым и вторым пальцем на ногах. Гипотония может вызвать проблемы с кормлением и сниженную активность. Интеллектуальное отставание отмечается почти у всех пациентов с СД.

Почти половина детей с СД имеет **врожденные пороки сердца**, в том числе атриовентрикулярный канал, дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки и дефекты клапанов. От 5 до 10% новорожденных с СД имеют **аномалии желудочно-кишечного тракта**. Три наиболее распространенных дефекта включают дуоденальную атрезию, кольцевидную поджелудочную железу и неперфорированный анус.

У 4–18% детей с СД выявляется врожденный гипотиреоз, обычно в рамках программы скрининга новорожденных. Более распространенной проблемой является приобретенный гипотиреоз, поэтому на протяжении жизни необходим периодический контроль функции щитовидной железы.

При рождении часто отмечается полицитемия (гематокрит > 70%), которая может потребовать лечения. У некоторых детей наблюдается лейкемоидная реакция с резким повышением уровня лейкоцитов. Хотя это состояние напоминает врожденный лейкоз, оно является самокупирующимся и проходит в течение первого месяца жизни. Тем не менее дети с СД имеют повышенный риск развития **лейкоза** — в 10–20 раз выше, чем у детей, не имеющих этого синдрома. У детей с СД в возрасте до 2 лет преобладает острый мегакариобластный лейкоз; у более старших детей тип лейкоза не отличается от других детей, самым распространенным является острый лимфобластный лейкоз.

Дети с СД более подвержены различным инфекциям, у них чаще развивается катаракта, и от 5 до 10% имеют атлантоаксиальную нестабильность, то есть увеличенное расстояние между первым и вторым шейным позвонком, которое может способствовать травмам спинного мозга. У многих людей с СД старше 35 лет развиваются симптомы, напоминающие болезнь Альцгеймера.

Риск того, что последующий ребенок родится с СД, зависит от результатов цитогенетического анализа. Если у ребенка присутствует трисомия 21, риск составляет 1% (плюс к возраст-ассоциированному риску для женщин моложе 40 лет; для женщин старше 40 лет оценивается только возраст-ассоциированный риск). Если у ребенка выявляется робертсоновская транслокация, должен быть выполнен хромосомный анализ обоих родителей. Примерно в 65% случаев выявляется транслокация *de novo,* то есть возникшая спонтанно, поскольку оба родителя имеют нормальный кариотип; в 35% случаев один из родителей имеет сбалансированную транслокацию. Риск СД у последующих детей зависит от того, кто из родителей является носителем: если транслокация присутствует у матери, риск составляет 10–15%, если у отца — 2–5%.

Трисомия 18

Трисомия по 18-й паре хромосом (47,XX,+18 или 47,XY,+18) является второй по распространенности трисомией и встречается с частотой 1 : 7500 живых новорожденных. Практически все случаи трисомии 18 обусловлены нерасхождением хромосом. Более 95% эмбрионов с такой аномалией самоабортируются в первом триместре беременности; девочки чаще рождаются живыми, чем мальчики. Соотношение

мальчиков и девочек с трисомией 18, родившихся живыми, 1 : 4. Дети с трисомией 18 выживают редко; только 10% доживают до 1 года. Большинство новорожденных имеют низкий вес. Клинические признаки включают гипертонус, выступающий затылок, микрогнатию, низко посаженные неправильной формы уши, короткую грудину; аномальную форму стопы с выступающей пяткой (стопа-качалка); гипоплазию ногтей и характерный кулачок — второй и пятый пальцы лежат на третьем и четвертом (таблица 49.1).

Трисомия 13

Третьей из наиболее распространенных трисомий является трисомия по 13-й паре хромосом (47,XX,+13 или 47,XY,+13), частота которой составляет 1 случай на 12 000 живорожденных детей. Как и трисомия 18, эта аномалия обычно приводит к смерти в течение первого года жизни: только 8,6% детей доживают до первого дня рождения.

Как и при СД, трисомия 13 является результатом нерасхождения хромосом (75% случаев) или робертсоновской транслокации с участием хромосом 13 и 14. Риск последующих беременностей с такой аномалией аналогичен риску для СД.

Младенцы с трисомией 13 имеют множественные мальформации (см. таблицу 49.1). Для них характерны низкий вес при рождении и маленький размер головы. Часто встречаются такие лицевые аномалии, как циклопия (одна глазница), цебоцефалия (недоразвитие носа с наличием одной ноздри), расщелина верхней губы и нёба; кроме того, распространенными являются аномалии центральной нервной системы, такие как алобарная голопрозопэнцефалия. Лоб обычно скошен, уши маленькие, деформированные, часто встречается микрофтальмия или анофтальмия. Распространена постаксиальная полидактилия кистей, деформация стоп (косолапость, стопа-качалка). У мальчиков могут присутствовать гипоспадии и крипторхизм, у девочек часто встречается гипоплазия малых половых губ. Кроме того, трисомия 13 сопровождается врожденными пороками сердца. У многих младенцев присутствует выдавленное повреждение на волосистой части головы, называемое **врожденной аплазией кожи**; в сочетании с полидактилией и аномалиями лица этот признак является патогномоничным для диагноза трисомии 13.

ТАБЛИЦА 49.1 Вероятные клинические признаки трисомий по 13-й и 18-й хромосомной паре

	ТРИСОМИЯ 13	ТРИСОМИЯ 18
Голова и лицо	Дефекты скальпа (аплазия кожи) Микрофтальмия, аномалии роговицы Расщепление губы и нёба в 60–80% случаев Микроцефалия Скошенный лоб Голопрозэнцефалия (аринэнцефалия) Капиллярные гемангиомы Глухота	Маленький размер, недоношенность Узкие глазные щели Широкий нос, гипоплазия крыльев носа Узкий лоб Выступающий затылок Микрогнатия Расщепление губы и нёба
Грудная клетка	Врожденные заболевания сердца (ДМЖП, ОАП, ДМПП) в 80% случаев Тонкие задние ребра (отсутствующие ребра)	Врожденные заболевания сердца (ДМЖП, ОАП, ДМПП) Короткая грудина, маленькие соски
Конечности	Перекрещивающиеся пальцы рук и ног (клинодактилия) Полидактилия Гипоплазия ногтей, чересчур выпуклые ногти	Ограниченное отведение бедра Клинодактилия и перекрещивающиеся пальцы рук (указательный — над третьим, пятый — над четвертым) Стопа-качалка Гипоплазия ногтей
Общие признаки	Выраженная задержка развития, пренатальное и постнатальное отставание в росте Аномалии почек Выступы на ядрах нейтрофилов Только 5% живут дольше 6 месяцев	Выраженная задержка развития, пренатальное и постнатальное отставание в росте Недоношенность, многоводие Паховые и абдоминальные грыжи Только 5% доживают до 1 года

Сокращения: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ОАП — открытый проток, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

Синдром Клайнфельтера

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость
Задержка полового развития
Гинекомастия

Синдром Клайнфельтера (СК) встречается с частотой 1 : 1000 (1 : 500 у мальчиков) и является самой распространенной причиной гипогонадизма и бесплодия у мужчин. Причина синдрома — наличие дополнительной Х-хромосомы (47,XXY). Дополнительная хромосома является результатом нерасхождения либо в сперматозоиде, либо в яйцеклетке. Около 15% мальчиков с СК демонстрируют мозаицизм; вариант 46,XY/47,XXY является наиболее распространенным. До полового созревания мальчики с СК не отличаются от своих сверстников.

Диагноз часто ставится в подростковом возрасте, когда врача может насторожить недостаточность вторичных половых признаков в сочетании с маленькими яичками. Юноши с СК обычно высокие с длинными конечностями; в подростковом и взрослом возрасте может присутствовать гинекомастия.

Из-за недоразвития яичек мужчины с СК имеют гипергонадотропный гипогонадизм и неспособны продуцировать жизнеспособные сперматозоиды. Недостаточная выработка тестостерона приводит к недоразвитию вторичных половых признаков, таких как рост волос на лице и огрубление голоса, отсутствию либидо. Во взрослом возрасте развиваются остеопения и остеопороз. При наличии этих признаков показано назначение тестостерона.

Большинство мужчин с СК бесплодны, поскольку у них практически отсутствуют жизнеспособные сперматозоиды. Стать отцами такие мужчины могут с помощью искусственного оплодотворения после микродиссекции тестикул, изоляции живых сперматозоидов и интрацитоплазматического введения их в яйцеклетку. Дети, рожденные с помощью этого метода, имеют нормальный набор хромосом.

Моносомии

Синдром Тёрнера



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея
Низкорослость
Задержка полового развития
Ожирение

Синдром Тёрнера (СТ) является единственной моносомией, при которой плод может являться доношенным, однако 99% эмбрионов с такой патологией самоабортируются. Наиболее часто выявляемая у плода анеуплоидия (1,4%) — 45,X — обнаруживается у 13% эмбрионов, абортированных в первом триместре беременности. СТ встречается с частотой 1 случай на 3200 родившихся живыми девочек. СТ имеет сравнительно мягкий фенотип. Женщины с этим синдромом обладают нормальным развитым интеллектом и обычной продолжительностью жизни.

Девочки с СТ имеют характерные черты лица с низко посаженными, слегка деформированными ушами, треугольным лицом, сглаженной переносицей и эпикантусом; на боковых поверхностях шеи присутствуют крыловидные кожные складки с или без кистозной гигромы; часто отмечается бочкообразная грудь с увеличенным расстоянием между сосками, припухлость кистей и стоп. Внутренние мальформации включают врожденные пороки сердца (у 45%; самой распространенной аномалией является коарктация аорты, позже развиваются пороки аортального клапана, может развиться постстенотическое расширение аорты с аневризмой). Почечные аномалии, включая подковообразную почку, наблюдаются у 50% больных. Низкорослость является кардинальным признаком заболевания, а приобретенный гипотиреоз встречается у женщин с СТ в пять раз чаще, чем в общей популяции.

Наличие недоразвитых гонад (гонадная дисплазия) ведет к дефициту эстрогенов, что препятствует развитию вторичных половых признаков и вызывает аменорею. Хотя у 10% женщин с СТ наблюдается нормальное половое развитие и даже присутствует фертильность, большинству для формирования вторичных половых признаков требуется эстроген-заместительная терапия.

Бесплодие у таких женщин не корректируется приемом эстрогенов. Вспомогательные репродуктивные технологии с использованием донорской яйцеклетки позволяют женщинам с СТ родить ребенка. Во время беременности они должны находиться под тщательным наблюдением из-за риска развития постстенотического расширения аорты и расслаивающей аневризмы.

Многим девочкам невозможно поставить ранний диагноз, поскольку фенотипические черты выражены слабо. Только одной трети девочек диагноз ставится в период новорожденности на основании физических признаков; еще 33% диагноз ставится в детстве, часто на основании низкорослости (в таком случае они получают терапию гормоном роста); оставшиеся узнают о диагнозе в подростковом или во взрослом возрасте, когда у них не развиваются вторичные половые признаки, или во время обследования по поводу бесплодия.

Спектр кариотипа у девочек с СТ широкий. Только 50% имеют кариотип 45,X, 15% имеют изохромосому Xq [46,X,i(Xq)]: одна X-хромосома представлена двумя копиями длинного плеча (трисомия Xq и моносомия Xp); примерно у 25% наблюдается мозаицизм (45,X/46,XX или 45,X/46,XY). Делеция короткого плеча X-хромосомы (Xp22) приводит к низкому росту и врожденным мальформациям, а делеция длинного плеча (Xq22) вызывает дисгенезию гонад.

Хотя моносомия X вызвана нерасхождением хромосом, СТ не связан с возрастом матери; более вероятно, что кариотип 45,X является результатом потери либо X-, либо Y-хромосомы после зачатия; то есть это результат нерасхождения после зачатия в ходе митоза (а не мейоза).

СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ХРОМОСОМНЫМИ ДЕЛЕЦИЯМИ

Синдром кошачьего крика

Делеция короткого плеча хромосомы 5 приводит к развитию синдрома кошачьего крика, который у младенцев характеризуется плачем, напоминающим кошачье мяуканье, — это результат гипоплазии трахеи. Другие клинические признаки включают низкий вес при рождении, постнатальную «неспособность к процветанию», гипотонию, нарушения развития, микроцефалию и краниофациальные дисморфизмы: орбитальный гипертелоризм (увеличенное расстояние между глазницами), эпикантус, скошенные вниз глазные щели и низко посаженные уши с мальформациями. Могут наблюдаться расщелина верхней губы и нёба, врожденные пороки сердца и другие аномалии.

Тяжесть синдрома кошачьего крика зависит от размера делеции: чем больше делеция, тем тяжелее проявления. Большинство случаев возникает *de novo*, редкие случаи связаны со сбалансированной взаимной хромосомной транслокацией у одного из родителей. Если это новая делеция, она обычно возникает на отцовской хромосоме 5.

Синдром Вильямса



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гиперкальциемия

Синдром Вильямса вызван делецией 1,55 мегабаз на хромосоме 7q11.2, содержащих по крайней мере 28 генов. Синдром характеризуется специфическим фенотипом. Проявления включают врожденные пороки сердца (у 80%; наиболее распространенной аномалией является надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии), задержку роста и низкорослость; характерные черты лица: срединный разлет бровей, отечность век, голубые глаза со звездчатой картиной радужной оболочки, плоскую переносицу и развернутые вперед ноздри. Большинство пациентов имеют умеренные интеллектуальные нарушения (средний показатель IQ 57) и дефициты в отдельных когнитивных областях, однако у них хорошо развиты навыки общения; примерно у 20% отмечается гиперкальциемия.

Люди с синдромом Вильямса часто необычные личности. Они красноречивы и дружелюбны, и их часто описывают как людей «для коктейльной вечеринки». Тем не менее около 10% имеют расстройства аутистического спектра. У некоторых пациентов есть необычные музыкальные способности. У большинства детей делеции возникают *de novo*. В редких случаях делеция наследуется от родителя по аутосомно-доминантному типу.

Аниридия, ассоциированная с опухолью Вильмса

Синдром WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, урогенитальные аномалии и умственная отсталость) вызван делецией 11p13. Обычно это делеция *de novo*; редкие случаи связаны со сбалансированной транслокацией у одного из родителей. Урогенитальные аномалии включают крипторхизм и гипоспадии. У пациентов часто низкий рост, 50% имеют микроцефалию. Опухоль Вильмса развивается у 50% пациентов с аниридией, урогенитальными аномалиями и умственной отсталостью (см. главу 159).

Синдром Прадера — Вилли

См. главу 47.

Синдром Ангельмана

См. главу 47.

Синдромы делеции хромосомы 22q11.2 (22q11.DS)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипокальциемия

С делецией хромосомы 22q11.2 связаны многочисленные клинические проявления, которые имеют несколько названий, включая **велокардиофациальный синдром, синдром конотрункальных и лицевых аномалий, синдром Шпринтцена, синдром Ди Джорджи**. Все эти синдромы имеют связанные между собой проявления, обусловленные одной и той же хромосомной делецией.

Хотя 22q11.DS может наследоваться по аутосомно-доминантному типу, большинство возникает *de novo*. Общие черты включают расщелину нёба и велофарингеальную недостаточность, конотрункальные дефекты сердца (общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки, тетраду Фалло, правостороннюю дугу аорты) и характерные черты лица: выступающий нос с широким основанием. Распространены языковые и речевые, а также интеллектуальные нарушения. У лиц с этими синдромами было выявлено более 200 различных аномалий. Около 70% имеют иммунодефициты, в основном связанные с дисфункцией Т-клеток. До одной трети пациентов страдают психическими заболеваниями, включая шизофрению и биполярное расстройство.

Повреждения третьего и четвертого глоточных карманов, эмбриональных структур, формирующих части черепа у развивающихся зародышей, приводит к аномалиям лица (расщепление нёба, микрогнатия), тимуса, паращитовидных желез и конотрункальной области сердца. Эти признаки, называемые секвенцией **мальформаций Ди Джорджи**, составляют важную часть 22q11.DS.

Подтверждение делеции требует флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или хромосомного анализа на микрочипах. Область, включающая 3 миллиона пар оснований, содержит от 30 до 40 генов. Хотя многие гены, утраченные с делецией, вероятно, влияют на фенотип, особое внимание следует уделить генам *TBX1* и *COMT*, которые, как считают, ответственны за многие из проявлений этих синдромов.

СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ХРОМОСОМНОЙ ДУПЛИКАЦИЕЙ

Дупликации и делеции являются результатом хромосомной перестройки и неравного кроссинговера во время мейоза. Небольшие дополнительные хромосомы обнаруживаются у незначительного процента населения (0,06%). Эти хромосомные маркеры могут ассоциироваться с интеллектуальными нарушениями и другими аномалиями, однако часто не имеют фенотипических проявлений.

Инвертированная дупликация хромосомы 15

Хромосома 15 — самая распространенная из всех хромосомных маркеров, а ее инвертированная дупликация является причиной 40% этой группы хромосомных аномалий. Проявления, наблюдаемые у детей с 47,XX+inv dup (15q) или 47,XY+inv dup (15q), зависят от размера дополнительного хромосомного материала: чем больше участок дупликации, тем хуже прогноз. Общие признаки включают различную степень нарушений развития, расстройства аутистического спектра, судороги и поведенческие проблемы. Минимальные дисморфизмы лица включают скошенный лоб; короткие, направленные вниз глазные щели; крупный нос с широкой переносицей; длинный отчетливый губной желобок; складку посередине нижней губы и микрогнатию.

Синдром кошачьего глаза

Названный так из-за колобомы радужной оболочки, делающей глаз похожим на кошачий, синдром кошачьего глаза обусловлен небольшой дополнительной хромосомой, образованной в результате инвертированной дупликации 22q11. Две копии 22q11 на этой дополнительной хромосоме плюс две нормальные копии 22-й хромосомы приводят к тому, что человек имеет 4 копии этого хромосомного участка. Хотя синдром назван так из-за колобомы, она встречается менее чем у 50% лиц с такой хромосомой. Другие клинические проявления включают легкую степень интеллектуальных нарушений, поведенческие проблемы, орбитальный гипертелоризм, скошенные вниз глазные щели, микрогнатию, ямки и выросты на ушной раковине, атрезию ануса с ректовестибулярным свищом и почечную агенезию.

ГЛАВА 50

Подход к ребенку с дисморфизмами

Дисморфология — изучение врожденных мальформаций и распознавание паттернов мальформаций, соответствующих определенным синдромам (таблица 50.1).

Синдромы — это наборы аномалий, включающих **мальформации, деформации**, дисморфические черты и поведенческие отклонения, которые являются результатом единой идентифицируемой причины. Этой причиной может быть наличие мутации в одном гене, как, например, при **синдроме Ретта**, заболевании, вызванном мутацией гена *MECP2* на хромосоме Xq28; делецией или дупликацией генетического материала, как при **синдроме Прадера — Вилли**, вызванного делецией отцовской копии гена *SNRPN* на хромосоме 15q11.2; или воздействием тератогенного фактора во время развития эмбриона, как при фетальном алкогольном спектре нарушений.

ТАБЛИЦА 50.1 Глоссарий терминов, используемых в дисморфологии

ТЕРМИНЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ЛИЦУ И ГОЛОВЕ
Брахицефалия. Голова укорочена в переднезаднем диаметре, в сагиттальной плоскости, череп более круглый, чем обычно
Кантус. Латеральный или медиальный угол глаза, образованный смычкой верхнего и нижнего века
Колумелла. Мясистая ткань носа, разделяющая ноздри
Глабелла. Костный выступ по средней линии бровей
Крылья носа. Боковые выступы ноздрей
Носогубная складка. Бороздка, идущая от крыльев носа к углам губ
Глазной гипертелоризм. Увеличенное расстояние между зрачками
Глазная щель. Форма глаза, основанная на контуре век
Фильтр (philtrum). Губной желобок, вертикальная бороздка между носом и верхней губой
Плагиоцефалия. Голова имеет асимметричную форму в сагиттальной и корональной плоскости; может быть результатом асимметричного закрытия швов или асимметричного роста мозга
Скафоцефалия. Голова вытянута в переднезаднем диаметре, в сагиттальной плоскости; большинство нормальных черепов скафоцефалические
Синофриз. Сросшиеся брови
Телекантус. Широкое пространство между медиальными кантусами
ТЕРМИНЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К КОНЕЧНОСТЯМ
Брахидактилия. Короткие пальцы
Клинодактилия. Пальцы искривленные или отклоняющиеся в сторону от соседних
Гипоплазия ногтя. Необычно маленький ноготь на пальце
Мелия. Суффикс, означающий «конечность» (амелия — отсутствие конечностей, брахимелия — короткие конечности)
Полидактилия. Шесть или более пальцев на руке или ноге
Синдактилия. Два (или более) пальца, сросшиеся полностью или частично (любая степень, от кожной перепонки между пальцами до сращения костей)

ДЕФИНИЦИИ

Врожденные **мальформации** определяются как клинически значимые аномалии формы, или функции, идентифицируемые при рождении. Они являются результатом локализованных **внутренних** (**изначально присутствующих**) дефектов морфогенеза, вызванных событиями, произошедшими на стадии эмбрионального или раннего внутриутробного развития. Это событие может быть нарушением развития вследствие неизвестной причины, но чаще это результат генной мутации. **Внешние** (**дополнительно возникшие**) факторы могут вызвать нарушение, вмешавшись в процесс нормального развития тканей. Эти факторы могут включать амниотические перетяжки, нарушение кровоснабжения развивающихся тканей или воздействие тератогенов. **Мальформационная секвенция** — это спектр аномалий, включая мальформации, деформации, нарушения, которые вызваны эффектом одной первичной мальформации. Например, при **секвенции Пьера Робена** первичная мальформация — нарушение роста нижнечелюстной кости в первые недели гестации — приводит к микрогнатии, которая заставляет язык нормального размера занимать необычное положение. Неправильно расположенный язык препятствует слиянию нёбных полок, которые в норме соединяются в области средней линии, образуя мягкое и твердое нёбо, что приводит к образованию U-образной нёбной расщелины. После рождения язык нормального размера, расположенный в слишком маленькой для него ротовой полости, вызывает обструкцию дыхательных путей — осложнение, потенциально угрожающее жизни. Таким образом, триада признаков, составляющая секвенцию Пьера Робена (микрогнатия, U-образная расщелина нёба и обструктивное апноэ), является результатом нарушения роста нижней челюсти в ключевой для ее развития гестационный период.

Мальформационные секвенции могут существовать отдельно или быть частью множественных мальформационных синдромов. Например, секвенция Пьера Робена может быть частью **синдрома Стиклера**, аутосомно-доминантного заболевания, вызванного мутациями в генах, отвечающих за синтез коллагена. Синдром Стиклера также проявляется зрительными и мышечно-скелетными аномалиями.

Деформации появляются в результате воздействия внешних факторов на нормально развивающиеся структуры. Они возникают на поздних сроках беременности или после рождения. Например, плагиоцефалия (ромбовидная форма головы) может быть результатом внутриутробного положения плода или кривошеи у новорожденного. Коррекция деформаций часто требует минимального вмешательства, тогда как мальформации обычно лечатся хирургически.

Незначительные мальформации, которые можно считать вариантом нормы, встречаются менее чем у 3% населения и включают такие признаки, как единичная поперечная ладонная складка, низко посаженные уши или орбитальный гипертелоризм (широко расставленные глаза); отдельно взятые, эти признаки не имеют клинического значения. **Множественные мальформационные синдромы** представляют собой узнаваемую картину аномалий, являющихся результатом одной идентифицируемой причины. Они могут включать серию мальформаций, мальформационные секвенции

или деформации. Эти синдромы требует обращения за медико-генетической консультацией.

Ассоциации отличаются от синдромов тем, что в их основе нет единой этиологии, объясняющей узнаваемую картину аномалий, которые сосуществуют чаще, чем можно было бы ожидать при простом совпадении. Ассоциация VACTERL (аномалии позвоночника, атрезия ануса, пороки сердца, трахеоэзофагеальный свищ, аномалии почек и конечностей) является примером группы мальформаций, которые встречаются вместе, но не имеют единой идентифицируемой причины.

Примерно у половины детей с врожденными мальформациями отмечается одна мальформация, у второй половины мальформации являются множественными. Около 6% детей с врожденными мальформациями имеют хромосомные нарушения, 7,5% — дефекты единичных генов, 20% имеют синдромы, связанные с многофакторным воздействием (взаимодействие генетических и внешних факторов), и 7% мальформаций обусловлены эффектом тератогенов. Более чем в 50% случаев причину установить невозможно.

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Анамнез беременности

Анамнез беременности и родов может помочь найти причину мальформаций. Младенцы, слишком маленькие для своего гестационного возраста, могут иметь хромосомные аномалии или испытывать воздействие тератогенов. Слишком крупные для своего гестационного возраста дети могут родиться от матерей-диабетиков или иметь синдром Беквита — Видемана (гигантизм). При оценке более старших детей с интеллектуальным отставанием нужно принимать во внимание, что проблемы ребенка могут быть следствием значительной недоношенности. Переношенность также может ассоциироваться с некоторыми хромосомными аномалиями (например, трисомией 18) и анэнцефалией. Рождение детей с ягодичным предлежанием также связано с более высоким риском врожденных мальформаций, чем при головном предлежании.

При беременности в более позднем возрасте у женщины возрастает риск нерасхождения хромосом и развития трисомий плода. Увеличение возраста отца связано с риском возникновения новой мутации, приводящей к аутосомно-доминантному признаку. Проблемы со здоровьем матери (прием лекарственных препаратов, наркотиков, алкоголизм, курение) также связаны с риском мальформаций (см. главы 48 и 59).

Увеличение количества амниотической жидкости может быть связано с кишечной обструкцией или аномалией нервной системы, которая вызывает затруднение глотания. Снижение объема амниотической жидкости может быть результатом ее хронической утечки или указывать на аномалии мочевого тракта, которые приводят к неспособности продуцировать мочу.

Семейный анамнез

Генеалогическое древо, включающее как минимум три поколения, может помочь выявить сходные или иные аномалии у родственников первой и второй степени. Следует также учесть историю предшествующих беременностей, выкидышей и смерти новорожденных детей. Более детальный обзор генеалогии дается в главе 47.

Физикальный осмотр

При осмотре ребенка с дисморфизмами необходимо использовать следующий подход.

Рост

Следует тщательно измерить рост (длину тела), вес и окружность головы и сравнить данные с таблицами роста. Небольшой размер и ограниченный рост могут быть результатом хромосомной аномалии, дисплазии скелета или воздействия тератогенных агентов. Рост, превышающий норму, может быть связан с синдромом гигантизма (синдромы Сотоса или Беквита — Видемана) или в период новорожденности может свидетельствовать о диабете у матери.

Следует отметить пропорции тела ребенка. Слишком короткие конечности по сравнению с размером головы и туловища могут быть результатом костной дисплазии, например ахондроплазии. Слишком маленькие голова и туловище могут быть связаны с заболеваниями, влияющими на позвоночник, например спондилоэпифизарной дисплазией.

Лицо и череп



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномальный размер и форма головы, роднички

Тщательный осмотр головы и лица имеет решающее значение для диагностики многих врожденных синдромов, связанных с мальформациями. Следует оценить форму головы: если она не нормальная (**нормоцефалия**), она может длинной и суженной (**долихоцефалия**), короткой и широкой (**брахицефалия**) или асимметричной и скошенной (**плагиоцефалия**).

Любая асимметрия черт лица должна привлечь внимание. Асимметрия может быть результатом деформации из-за неправильного внутриутробного положения или мальформации одной стороны лица. Лицо делят на 4 области, которые оцениваются отдельно. **Лоб** может быть выступающим (ахондроплазия) или низким и скошенным, что часто бывает у детей с микроцефалией. **Средняя часть лица** (от бровей до верхней губы и от внешних углов глаз до комиссур губ) является очень важной. Измерение расстояния между **глазами** (межканального) и зрачками (межзрачкового) может подтвердить внешнее впечатление гипотелоризма (глаза расположены слишком близко друг к другу), что свидетельствует о дефекте в формировании межполушарной щели, или **гипертелоризма** (глаза слишком далеко друг от друга). Измерение длины глазной щели может помочь определить алкогольный синдром плода (короткая глазная щель) или синдром Кабуки (слишком длинная глазная щель с эверсией нижних век в сочетании с низкорослостью и задержкой умственного развития).

Следует также отметить другие особенности глаз. Скошенность глазной щели вверх может наблюдаться при

синдроме Дауна, вниз — при синдроме Тричера Коллинза. Важным признаком также является наличие эпикантуса (синдром Дауна, фетальный алкогольный синдром). Следует отметить также особенности носа, в частности переносицы: она уплощенная при синдроме Дауна и фетальном алкогольном синдроме и выступающая при велокардиофациальном синдроме.

Далее обследуется **малярная** область. Она находится между ухом и средней частью лица. Отмечается размер ушной раковины (сравнивается с таблицами роста), форма, положение (низко посаженные уши располагаются ниже линии, проведенной от внешнего угла глаза к затылку) и ориентация (отклонение к задней части головы). Уши могут иметь низкую посадку из-за маленького размера (микротия) или из-за мальформаций нижнечелюстной области.

Нижнечелюстная область расположена между нижними краями ушей и подбородком. У большинства новорожденных подбородок слегка сдвинут назад (то есть находится за вертикальной линией, проведенной ото лба к губному желобку). Если сдвиг кзади выражен, у ребенка может быть мальформационная секвенция Пьера Робена. Кроме того, следует осмотреть рот: необходимо оценить количество и вид зубов и проверить наличие аномалий языка, язычка (увулы) и нёба.

Шея

Осмотр шеи может выявить кожные складки по бокам, характерные для синдрома Тёрнера и синдрома Нунан, или короткую шею, наблюдаемую при некоторых скелетных дисплазиях и заболеваниях, связанных с аномалиями шейного отдела позвоночника (синдром Клиппеля — Фейля). Следует также оценить заднюю линию волос и размер щитовидной железы.

Туловище

Необходимо оценить форму грудной клетки (бочкообразная при синдромах Тёрнера и Нунан), а также симметрию. Наличие деформаций грудной клетки распространено при синдроме Марфана. Сколиоз встречается при синдроме Марфана и многих других синдромах.

Конечности

Многие врожденные мальформационные синдромы связаны с аномалиями конечностей. Следует оценить подвижность и диапазон движений всех суставов. Наличие контрактур одного или нескольких суставов может свидетельствовать о врожденной нейромышечной дисфункции (некоторые формы мышечной дистрофии) или внешних деформирующих факторах, ограничивавших движение сустава в период внутриутробного развития. Множественные контрактуры выявляются при **врожденном множественном артрогрипозе** и вызваны рядом причин. **Лучелоктевой синостоз**, приводящий к отсутствию вращательных движений предплечья, встречается при фетальном алкогольном синдроме и некоторых анеуплоидиях Х-хромосомы.

Осмотр кистей рук может выявить **полидактилию** (лишние пальцы), которая может быть изолированным аутосомно-доминантным признаком, а также наблюдаться при трисомии 13. **Олигодактилия** (отсутствие пальца или пальцев) наблюдается при анемии Фанкони (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, а также сопутствующие аномалии сердца, почек и конечностей — обычно аплазия лучевой кости и мальформация или отсутствие большого пальца), при котором она обычно является частью более серьезных мальформаций конечностей или быть результатом внутриутробной ампутации из-за синдрома амниотических перетяжек. **Синдактилия** (сращение двух или более пальцев) встречается при многих синдромах, включая синдром Смита — Лемли — Опитца.

Дерматоглифика включает изучение ладонных линий. Поперечная ладонная складка, свидетельствующая о гипотонии во внутриутробный период, встречается у 50% детей с синдромом Дауна (у 10% в общей популяции). Характерный ладонный узор также наблюдается при фетальном алкогольном синдроме.

Гениталии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Неоднозначные гениталии

Гениталии следует тщательно осмотреть для выявления аномалий строения. Если у мальчиков короткий половой член, его надо измерить и сравнить с известными данными для соответствующего возраста. Неоднозначные гениталии часто связаны с эндокринными расстройствами, такими как врожденная гиперплазия надпочечников (у девочек маскулинизированные наружные гениталии, однако у мальчиков гениталии могут быть нормальными), хромосомными нарушениями, например мозаицизмом 45,X/46,XY, или синдромом множественных врожденных аномалий (см главу 177). Хотя гипоспадии, которые встречаются у 1 на 300 новорожденных мальчиков, являются распространенными врожденными мальформациями и могут представлять собой изолированный дефект в сочетании с другими признаками, особенно крипторхизмом, они свидетельствуют о наличии синдрома.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хромосомный анализ должен быть рекомендован в случае наличия у ребенка множественных врожденных мальформаций, вовлечения одной из основных систем органов или умственной отсталости. **Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах сейчас заменяет традиционный хромосомный анализ или анализ с высоким разрешением в большинстве ситуаций.** (Подробнее об этих анализах — в главе 48.)

Прямой анализ ДНК выполняется для установления специфических мутаций. Для соответствия современным требованиям должны использоваться интернет-ресурсы. Исключительно полезным сайтом является http://www.genetests.org, предоставляющий информацию о доступности тестирования для тех или иных заболеваний и список лабораторий, выполняющих тесты.

Полногеномное секвенирование постепенно вытесняет прямой анализ ДНК, поскольку способно выявить мутации, связанные со специфическим фенотипом пациента. При

этом методе выполняется анализ всех кодирующих последовательностей (экзомов) всех генов генома. (Описание метода дано в главе 48.)

Радиологические исследования играют важную роль в оценке детей с дисморфизмами. При наличии множественных внешних мальформаций необходимы визуализационные исследования для выявления внутренних аномалий. Они включают **ультразвуковое исследование** головы и брюшной полости для определения аномалий мозга, почек, мочевого пузыря, печени и селезенки. **Рентгеновское исследование** выполняется, если есть подозрения на скелетную дисплазию. Наличие шумов в сердце требует консультации кардиолога и выполнения **электрокардиографии** и **эхокардиографии**. **Магнитно-резонансная томография** показана при неврологических нарушениях или дефектах спинного мозга. Наличие краниосиностозов может потребовать проведения **компьютерной томографии** головы.

Для пациентов, у которых тестирование не привело к постановке диагноза, может оказаться полезным полноэкзомное или полногеномное секвенирование.

ДИАГНОЗ

Хотя наличие характерных признаков может сразу привести к постановке определенного диагноза, в большинстве случаев диагноз неочевиден. Некоторые сочетания симптомов являются редкими, и нахождение «соответствия» может представлять трудности. Во многих случаях лабораторные показатели оказываются нормальными, и приходится полагаться на субъективные данные. Клинические генетики попытались решить эту проблему, разработав балльную систему и перекрестные справочные таблицы аномалий для облегчения дифференциальной диагностики, а также компьютерные диагностические программы. Точный диагноз важен по следующим причинам.

1. Он предоставляет семье объяснение, почему их ребенок родился с такими аномалиями. Это помогает родителям избавиться от чувства собственной вины в болезни ребенка.
2. Поскольку собрано достаточно информации о естественном течении многих заболеваний, диагноз позволяет сделать прогноз относительно дальнейших проблем, связанных с определенным синдромом, и назначить скрининговые тесты. Точный диагноз может также дать родителям уверенность в том, что их ребенка не коснутся некоторые другие медицинские проблемы.
3. Диагноз дает возможность получить консультацию генетика по поводу рождения последующих детей с такими же проблемами и провести пренатальное тестирование на наличие данного заболевания.

Точный диагноз позволяет предоставить семье все необходимые материалы по данному заболеванию и облегчить установление контактов с группами родителей, имеющих такие же проблемы. Интернет стал сейчас важнейшим источником информации. Следует предупредить родителей, что необходимо избирательно относиться к информации в интернете. Сайт Национальной организации редких болезней (http://www.rarediseases.org) является надежным источником информации о таких заболеваниях и группах поддержки. Информация по генетическому тестированию доступна на сайте http://www.genetests.org.

Рекомендуемая литература

Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations. *Pediatrics*. 2004; 113: 957–968.

Crissman BG, Worley G, Roizen N, et al. Current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142C: 127–130.

Encode Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012; 489: 57–74.

Hobbs CA, Cleves MA, Simmons CJ. Genetic epidemiology and congenital malformations: from the chromosome to the crib. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 315–320.

Holmes LB, Westgate MN. Inclusion and exclusion criteria for malformations in newborns exposed to potential teratogens. *Birth Defects Res A*. 2011; 91: 807–812.

Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.

Online Mendelian Inheritance in Man (website). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 47

Паттерны наследственности

Основные сведения о ДНК

- Четыре ДНК нуклеотида — аденин, гуанин, тимин и цитозин — связываются друг с другом, образуя цепочку ДНК.
- Две цепочки образуют молекулу ДНК.
- Пиримидины (тимин и цитозин) перекрестно связываются с пуринами (аденозином и гуанином) с помощью водородных связей.
- Хромосомы представляют собой цепочки ДНК, плотно скрученные с белковым скелетом (хроматином) и гистонами.
- Человеческие клетки содержат 23 пары хромосом, по одному набору хромосом от каждого родителя.
- Двадцать две пары являются аутосомами, а 23-я пара представлена половыми хромосомами. Женщины имеют две Х-хромосомы (46,XX), а мужчины — одну Х- и одну Y-хромосому (46,XY).
- Гены — это участки ДНК, кодирующие белки. Типичный ген имеет промоторную последовательность, нетранслируемую область и открытую рамку считывания.
- Каждые три нуклеотида составляют один кодон, который кодирует определенную аминокислоту.
- Некоторые кодоны действуют как стартовые сигналы, другие — как стоп-сигналы для транскрипции.
- Внутри гена находятся участки — экзоны — кодирующие последовательности белков, и интроны, которые не встраиваются в транскрибируемую матричную РНК (мРНК).
- Менее 2% из 3,1 миллиона пар оснований ДНК кодируют белки. Эти участки представляют около 21 000 генов.

Альтернативный сплайсинг транскрибируемой мРНК может создать 100 000 потенциальных белков.
- Изменения последовательности ДНК могут привести к заменам аминокислот в белке (миссенс-мутации) или к преждевременному стоп-кодону (нонсенс-мутация).
- Еще одно изменение ДНК — это мутации сдвига рамки считывания, которые являются результатом добавления или делеции одной или более пар оснований ДНК, которые «сдвигают» рамку, результатом чего является появление нового стоп-кодона, который останавливает считывание до окончания гена.

Генеалогическое древо
- Генеалогическое древо — это символическое представление истории семьи в виде квадратов (мужчины) и кружков (женщины).
- Генеалогическое древо позволяет провести быструю визуальную оценку паттернов наследования в семье.

Аутосомно-доминантные заболевания
- Только одна копия гена на неполовой хромосоме имеет мутацию, которая приводит к заболеванию.
- Больные родители имеют 50%-ную вероятность передачи мутации каждому ребенку.
- Явление, при котором у некоторых носителей мутации наблюдаются симптомы, а у других — нет, называется пенетрантностью. Многие аутосомно-доминантные (АД) болезни демонстрируют сниженную пенетрантность.
- Различная экспрессивность — это явление, при котором тяжесть и характер клинических симптомов варьирует у разных членов семьи.
- Часто пациенты с АД заболеваниями являются носителями новой мутации (их родители здоровы).

Аутосомно-рецессивные заболевания
- Обе копии гена на неполовую хромосому имеют мутацию.
- Больные дети обычно имеют нормальных родителей, каждый из которых является носителем мутации.

Х-сцепленные заболевания (общие сведения)
- Женщины имеют две Х-хромосомы, а мужчины — одну Х-хромосому и одну Y-хромосому.
- Х-хромосома несет около 2000 генов, Y-хромосома — около 200.
- Женщины случайным образом инактивируют одну из своих Х-хромосом (лионизация).

Х-сцепленное рецессивное наследование
- Большинство Х-хромосомных нарушений демонстрируют рецессивный тип наследования.
- Мужчины, у которых одна Х-хромосома, имеют бóльшую вероятность болезни, чем женщины.
- Сыновья женщин-носительниц гена имеют 50%-ную вероятность развития болезни; дочери имеют 50%-ную вероятность стать носительницами гена.
- Дочери больных мужчин имеют 50%-ный шанс стать носительницами гена; все сыновья здоровы.

Х-сцепленное доминантное наследование
- У женщин с такими заболеваниями проявляются симптомы.
- Женщины имеют более мягкую форму, чем мужчины, благодаря инактивации Х-хромосомы.
- Некоторые Х-сцепленные доминантные нарушения летальны для младенцев мужского пола (смерть до рождения).

Митохондриальное наследование
- Митохондриальная ДНК (мтДНК) реплицируется независимо от ядерной ДНК.
- Практически все митохондрии происходят из яйцеклетки.
- мтДНК имеет несколько генов, которые кодируют белки дыхательного комплекса (большинство кодируется ядерной ДНК) и ряд тРНК, которые необходимы для синтеза белков в митохондриях.
- Заболевания, связанные с мтДНК, наследуются от матери.
- В каждой клетке присутствует множество митохондрий. Если митохондрии имеют отличающиеся ДНК (две популяции), это явление называется ***гетероплазмией***.
- Существуют заболевания, вызванные потерей или недостатком митохондрий. Это называется синдромом ***митохондриального истощения***.

Однородительская дисомия
- Пациенты с однородительской дисомией имеют нормальный кариотип с нормальным числом хромосом.
- Одна пара хромосом является идентичной — две копии от одного и того же родителя.
- Некоторые гены метилируются (инактивируются) в зависимости от того, унаследованы они от отца или от матери. Однородительская дисомия может привести к инактивации обеих копий гена.

Мультифакторное наследование
- Является результатом взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды.
- Около 20% врожденных мальформаций обусловлены мультифакторным наследованием.
- Включает такие заболевания, как астма, атеросклероз, диабет и рак.
- Не подчиняется менделевским законам наследственности, но чаще встречается у родственников первой и второй степени, чем можно ожидать при случайном совпадении; чаще встречается у монозиготных, чем у дизиготных близнецов.

Нуклеотидные повторы
- Большая часть человеческой ДНК состоит из многократных повторов двух или трех пар оснований.
- Некоторые заболевания обусловлены экспансией тринуклеотидных повторов (синдром ломкой Х-хромосомы, болезнь Гентингтона, миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха и спиноцеребеллярные атаксии).

Воздействие тератогенов
- Примерно 6,5% врожденных дефектов могут быть вызваны воздействием тератогенных факторов.
- Тератогенные факторы могут быть химическими, физическими или биологическими.
- Примеры включают алкоголь, инфекции и свинец.

ГЛАВА 48
Генетическая оценка

- Лица, направляемые на генетическую консультацию в случае подозрения на генетическое заболевание, называются пробандами.
- Есть множество причин для направления к генетику. Генетические консультации могут потребоваться на разных

этапах жизни (внутриутробный период, новорожденность, более старший детский возраст, беременность, взрослый возраст).

Планирование беременности и пренатальные консультации

- Пары с генетическими заболеваниями в семейном анамнезе могут проконсультироваться по поводу возможности заболевания у будущего ребенка.
- Семейный анамнез может помочь раскрыть паттерн наследования. Если заболевание известно, можно обсудить с генетиком возможность наследования.
- **Кровное родство** супругов повышает риск рождения детей с редкими аутосомно-рецессивными заболеваниями.
- Супругам следует пройти скрининг на заболевания, характерные для этнической группы, к которой они принадлежат (лицам африканского происхождения — на серповидно-клеточную анемию, жителям Средиземноморья — на талассемию, евреям Ашкенази — на болезни Тея — Сакса и Гоше).
- Секвенирование нового поколения сделало скрининг полной панели генов относительно недорогим.

Пренатальный скрининг и тестирование

- Скрининг помогает идентифицировать повышенный риск аномалий.
- Многие беременные женщины проходят скрининг на серповидно-клеточную анемию, кистозный фиброз и все чаще — на спинальную мышечную атрофию.
- Скрининг первого триместра — измерение уровня PAPP-A (ассоциированного с беременностью белка плазмы А) и хорионического человеческого гонадотропина (ХГЧ) в материнской крови в сочетании с измерением выйной складки плода с помощью УЗИ — может использоваться для оценки риска хромосомных аномалий (синдрома Дауна) и возможных пороков сердца.
- Скрининг второго триместра (**четверной тест**) измеряет уровень АФП (альфа-фетопротеина) и uE3 (неконъюгированного эстриола), ингибина А и ХГЧ в сыворотке матери.
- Аномальные результаты скрининга первого и второго триместра выявляют повышенный риск. В качестве следующего теста может быть предложен амниоцентез.
- Если родители являются носителями рецессивного заболевания, анализ амниоцитов может определить наличие этого заболевания у плода.
- Анализ внеклеточной фетальной ДНК из образца материнской крови быстро вытесняет другие скрининговые тесты на наличие хромосомных анеуплоидий.
- Подтверждение результатов неинвазивного пренатального скрининга результатами анализа внеклеточной фетальной ДНК требует подтверждения с помощью амниоцентеза.
- УЗИ-исследование на наличие аномалий плода проводится во втором триместре.

Постнатальный скрининг — новорожденные и младенцы

- От 2 до 4% новорожденных могут иметь генетические аномалии или врожденные дефекты.
- Они включают мальформации (2–3%), наследственные заболевания (1%), хромосомные аномалии (0,5%).
- Консультация генетика может потребоваться в случае наличия мальформаций, аномальных результатов скрининга новорожденных, нарушений роста (плохой набор веса, медленный рост тела и головы) и развития, слепота или глухота или наличие генетических заболеваний в семейном анамнезе.

Подростки и взрослые

- Подростки и взрослые могут быть направлены на консультацию генетика в случае подозрения на генетическое заболевание с поздним дебютом. Многие нейродегенеративные заболевания имеют поздний дебют (болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярные атаксии и спинальная мышечная атрофия).
- При наличии в семье случаев наследственного рака (молочной железы, толстой кишки, щитовидной железы) также требуется консультация генетика.

Общий подход к пациенту

- Семейный анамнез
  - Составляется генеалогическое древо.
  - При подозрении на аутосомное заболевание с новым дебютом необходим тщательный осмотр для выявления признаков этого заболевания.
  - При новой мутации риск повторения заболевания составляет 1% из-за гонадного мозаицизма.
  - Если один из родителей болен (даже в легкой форме) риск повторения возрастает до 50%.
  - Для пренатального консультирования важен возраст супружеской пары.
    - Повышение возраста увеличивает риск АД и Х-сцепленных заболеваний.
    - Немолодой возраст матери повышает риск хромосомных нарушений.
- Анамнез беременности
  - Воздействие тератогенов (алкоголь, лекарства, инфекции) повышает риск мальформаций.
  - Слабые движения плода могут свидетельствовать о неврологических нарушениях.
  - Недостаток амниотической жидкости (олигогидрамнион) или ее большой объем (полигидрамнион) может быть признаком неврологических, легочных или почечных проблем у ребенка.
- История родов
  - Недоношенные младенцы имеют больше осложнений, чем доношенные.
  - Размеры ребенка — слишком маленький или слишком большой для своего гестационного возраста — могут указывать на генетические нарушения.
  - Заболевания плода могут привести к трудным родам.
  - Реанимация в родовой палате может повлиять на рост и развитие.
- История болезни
  - У детей, имеющих многочисленные госпитализации по поводу рвоты и обезвоживания, можно предположить врожденные ошибки метаболизма.
  - Дети с нейромышечными заболеваниями могут иметь периоды нормального развития, за которыми следуют слабость и атаксия.
  - У детей с болезнями лизосомного накопления симптомы прогрессируют с возрастом; у них часто отмечаются средний отит и апноэ во сне.

- Оценка роста может выявить плохой пренатальный или постнатальный рост, иногда пренатальный рост бывает нормальным, а постнатальный — плохим. Эти признаки, а также микро- и макроцефалия могут указывать на генетические нарушения.

- Развитие
  - Многие генетические нарушения связаны с задержкой развития.
  - Иногда развитие какое-то время идет нормально, затем замедляется, наблюдается регресс, который может свидетельствовать о болезни лизосомного накопления.
- Физикальный осмотр
  - Тщательный физикальный осмотр необходим всем пациентам с признаками, симптомами или подозрением на генетические заболевания.
  - Аномальные черты лица (дисморфизмы) могут указывать на генетический синдром.

Лабораторные исследования

- Хромосомный анализ
  - Обычный хромосомный анализ во время профазы считался стандартом для выявления анеуплоидий и крупных хромосомных аберраций.
  - Он остается единственным способом идентификации сбалансированных хромосомных перегруппировок.
  - Хромосомный анализ на микрочипах заменил традиционный цитогенетический метод хромосомного анализа.
  - Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) использует ДНК-микрозонды для идентификации числа копий хромосомных делеций. Она также полезна при определении сложных хромосомных перегруппировок.
- Прямой анализ ДНК
  - Сейчас возможно секвенирование генов, вовлеченных во многие генетические заболевания. Несколько вебсайтов предлагают помощь в поиске лабораторий, выполняющих специфические генные тесты.
- Полногеномное секвенирование
  - Секвенирование нового поколения дает возможность выполнения секвенирования экзома пациента и является относительно недорогим.
  - Оно помогает установить потенциальную причину недиагностированных генетических нарушений.
  - Сам анализ и интерпретация его результатов являются сложными.

ГЛАВА 49

Хромосомные нарушения

- Ошибки мейоза приводят к аномалиям в структуре и числе хромосом (анеуплоидии).
- Распространенные синдромы, вызванные аномалиями в числе хромосом, включают:
  - синдром Дауна, трисомию 13, трисомию 18, синдром Тёрнера, синдром Клайнфельтера.

Синдром Дауна

- Самая распространенная хромосомная аномалия у живорожденных детей.
- Около 92,5% случаев обусловлены нерасхождением хромосом; 4,5% — робертсоновской транслокацией (фузией двух акроцентрических хромосом, чаще всего — хромосом 21 и 14).
- В неонатальный период отмечаются лицевые аномалии, гипотония и врожденные пороки сердца (40%).

Трисомия 18

- Вторая по распространенности хромосомная аномалия.
- Большинство эмбрионов самоабортируются.
- 10% родившихся младенцев умирают, не дожив до 1 года.

Трисомия 13

- Обычно фатальна в первый год жизни (менее 10% живут дольше 1 года).
- Характерные признаки — низкий вес при рождении, аномалии лица, постаксиальная полидактилия, стопа-качалка, поражения скальпа (aplasia cutis).

Синдром Клайнфельтера

- 1 : 500 мальчиков.
- Самая частая причина бесплодия у мужчин.
- Гипогонадизм приводит к недостаточно развитым вторичным половым признакам.

Синдром Тёрнера

- Единственная моносомия, при которой плод может выжить.
- Самая распространенная хромосомная аномалия у эмбрионов.
- Характерная внешность: кожные складки по бокам шеи, бочкообразная грудь и низкий рост.
- Коарктация аорты, подковообразная почка, гипотиреоз, бесплодие.

Синдром кошачьего крика

- Обусловлен частичной делецией короткого плеча хромосомы 5.
- Чем больше делеция, тем более выражены симптомы.
- Плач, похожий на кошачий крик.

Синдром Вильямса

- Делеция 7q11.2.
- Надклапанный стеноз аорты.
- Отличительные черты лица, умеренное интеллектуальное отставание, хорошая речь, несмотря на другие интеллектуальные дефициты.

Синдром делеции 22q (Ди Джорджи, велокардиофациальный синдром)

- Расщелина нёба, велофарингеальная недостаточность.
- Конотрункальные дефекты сердца (общий артериальный ствол, дефекты межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло).

ГЛАВА 50

Подход к ребенку с дисморфизмами

- Дисморфология занимается изучением врожденных мальформаций и паттернов мальформаций при определенных синдромах.
- Синдромы представляют собой сочетание аномалий (мальформаций, деформаций, дисморфизмов и аномального поведения), ассоциирующееся с определенной причиной.

- Синдромы могут быть вызваны мутацией, делецией или дупликацией хромосомы или воздействием тератогенных факторов.
- Врожденные **мальформации** являются результатом изначальных дефектов морфогенеза и выявляются при рождении.
- **Деформации** обусловлены внешними силами, воздействующими на нормально развивающиеся структуры.
- **Ассоциации** — это паттерны аномалий без установленной общей этиологии, но встречающие чаще, чем при простом совпадении.

Анамнез и физикальный осмотр

Сбор анамнеза и осмотр дают важную информацию для постановки диагноза.

- Беременность
  - Рост плода (слишком маленький или слишком большой для своего гестационного возраста), недоношенность или переношенность, двигательная активность плода, количество амниотической жидкости (олигогидрамнион или полигидрамнион), прием лекарств, воздействие токсических веществ, возраст матери.
- Семейный анамнез.
  - Дает важные ключи к паттернам наследования в семье.
- Физикальный осмотр
  - Рост
    - Рост, вес, окружность головы следует сравнить со стандартными таблицами.
    - Ребенок больше стандарта или меньше? Каковы пропорции тела?
  - Череп и лицо
    - Форма, симметрия;
    - Лицо можно разделить на четыре области (лоб, средняя часть, малярная область, нижняя челюсть), каждая из которых требует тщательного осмотра.
  - Шея
    - Следует оценить длину, складки, заднюю линию волос, щитовидную железу.
  - Туловище
    - Форма грудной клетки — бочкообразная деформированная.
    - Сколиоз.
  - Конечности
    - Диапазон движений суставов, контрактуры.
    - Количество пальцев, размер, форма (полидактилия, олигодактилия, синдактилия).
  - Гениталии
    - Нормальные или неоднозначные.
    - Размер, наличие яичек в мошонке у мальчиков.

Лабораторные исследования

- Хромосомный анализ
  - Сегодня это обычно анализ на микрочипах.
- Анализ ДНК (секвенирование)
  - Отдельные гены или генные панели, связанные с семейными заболеваниями.
- Полногеномное секвенирование
  - Используется для недиагностированных нарушений.
- Радиологические исследования
  - Наличие внешних мальформаций диктует необходимость оценки потенциальных внутренних мальформаций.
  - Ультразвук (голова у новорожденных, брюшная полость, почки).
  - Рентгеновское исследование скелета для выявления дисплазий, болезней лизосомного накопления.
  - МРТ в случае возможных неврологических нарушений или спинальных дефектов.
  - КТ черепа на выявление краниофациальных аномалий.

Генетическая диагностика важна по следующим причинам.

- Может помочь снять чувство вины у родителей.
- Диагноз определенного заболевания позволит провести скрининг на наличие проблем.
- Может помочь в назначении лечения.
- Позволяет проконсультировать по поводу следующих беременностей.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Дэвид Диммок

ГЛАВА 51

Метаболическая оценка

Оптимальный прогноз для детей с врожденными ошибками метаболизма (ВОМ) зависит от своевременного распознавания признаков и симптомов метаболического нарушения, быстрой оценки и направления в медицинское учреждение, знакомое с лечением подобных нарушений.

Каждое из метаболических расстройств в отдельности, за исключением фенилкетонурии и дефицита ацил-КоА дегидрогеназ жирных кислот со средней длиной цепи (*англ.* medium-chain acyl-CoA dehydrogenase — MCAD), является редким и встречается в США с частотой 1 : 100 000. Однако их совокупная частота может составлять 1 случай на 800–2500 родившихся детей (таблица 51.1); а подтвержденные скринингом метаболические расстройства встречаются у 1 из 4000 детей, родившихся живыми (ежегодно в США диагностируется около 12 500 новых случаев). Это сравнимо с показателями раннего бактериального сепсиса (1 : 1000) и инвазивной В-стрептококковой инфекции (1 : 3000).

ВОМ являются частой причиной сепсис-подобной клинической картины, отставания в интеллектуальном развитии, судорог, внезапной младенческой смерти и неврологических нарушений. Установлено 89 ВОМ, основным проявлением которых является интеллектуальное отставание и которые поддаются терапии, направленной на устранение основной причины.

По оценкам, моногенные нарушения являются причиной 35% поступлений в отделения интенсивной терапии новорожденных и 20% госпитализаций в детские региональные больницы. Врожденные аномалии и моногенные нарушения — ведущая причина смертности в отделениях интенсивной терапии новорожденных и педиатрических отделениях интенсивной терапии.

Метаболические нарушения могут классифицироваться по разным параметрам в зависимости от клинической картины (включая возраст дебюта); тканей и органов, вовлеченных в патологический процесс; нарушенных метаболических путей или субклеточной локализации исходного дефекта. Эти схемы классификации имеют разное практическое значение при выборе методов диагностики, лечения или скрининговых стратегий. Клиническая картина и долговременный прогноз оказывают наибольшее влияние на выбор терапии у детей с генетическими метаболическими нарушениями.

Генетические метаболические нарушения являются результатом дефицита фермента, его кофакторов или биохимических транспортеров, приводящего к дефициту необходимого метаболического продукта, накоплению токсических соединений, или к обоим этим процессам (рис. 51.1, таблица 51.2). Понимание того, какой из этих механизмов лежит в основе нарушения и является его эффект системным или ограниченным, дает возможность найти рациональный подход к диагностике, лечению и контролю заболевания.

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Судороги и другие пароксизмальные нарушения
Измененный ментальный статус
Раздражительный ребенок

Признаки и симптомы врожденных ошибок разнообразны и могут затрагивать любую систему органов. Клиническая картина варьирует в зависимости от возраста. ВОМ часто проявляются спустя несколько часов или несколько недель после рождения и иногда напоминают сепсис с поздним началом. Младенцы, пережившие период новорожденности без установленных симптомов, часто имеют заболевания с перемежающимся течением, при котором симптоматические периоды чередуются с бессимптомными. При оценке специфической клинической картины (слабый, раздражительный ребенок, ребенок с дисфункцией печени) возможность гипогликемического или токсического (энцефалопатия) метаболического расстройства следует предполагать у всех новорожденных с сонливостью, слабым мышечным тонусом, неспособностью сосать, гипотермией, раздражительностью и судорогами. В большинстве случаев следует оценить содержание ионов аммония в плазме, уровень глюкозы в кро-

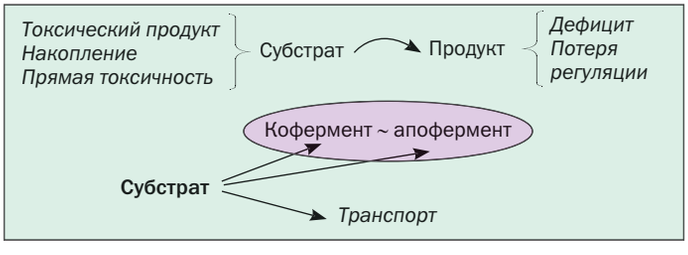


РИС. 51.1 Основная парадигма при наследственных нарушениях метаболизма. Недостаток ферментного комплекса приводит к накоплению метаболитов недалеко от места блокировки и дефициту продуктов реакции. Показаны участки генетического контроля

ТАБЛИЦА 51.1 Оценка распространенности различных классов нарушений, диагностированных или наблюдаемых в специализированных клиниках, на 100 000 населения[1]

	БРИТАНСКАЯ КОЛУМБИЯ 1969–1996	ЗАПАДНЫЙ МИДЛЕНД 1999–2003
Нарушения метаболизма аминокислот (кроме фенилкетонурии)	7,5	19
Лизосомные болезни накопления	7,5	19
Фенилкетонурия	7,5	8
Органические ацидемии	4	12,5
Пероксисомные болезни	3,5	7,5
Митохондриальные болезни	3	20
Гликогеновая болезнь	2	7
Болезни, связанные с нарушением цикла мочевины	2	4,5

[1] Население Британской Колумбии (Канада) (преимущественно белое) в период с 1969 по 1996 г. и Западного Мидленда (Великобритания) (разнообразный этнический состав) в период с 1999 по 2003 г.

ви и анионную разницу (рис. 51.2). Выраженный кетоз нехарактерен для новорожденных и указывает на нарушение метаболизма органической кислоты. Аналогичным образом определенные метаболические расстройства связаны с предрасположенностью к кардиомиопатии, миопатии, гепатопатии, отставанию в развитии, сепсису и регрессу в развитии: оценка должна базироваться на клинической картине.

Введение новых продуктов питания и метаболический стресс, связанный с голоданием или подъемом температуры, могут выявить скрытые ошибки метаболизма у младенцев и более старших детей. Введение в рацион фруктозы или сахарозы может привести к декомпенсации врожденной непереносимости фруктозы. У более старших детей повышение содержания белка в рационе может выявить нарушения детоксикации аммиака.

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК МЕТАБОЛИЗМА

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота
Измененный ментальный статус
Ацидемия

Токсическое состояние часто проявляется **энцефалопатией**. Повышение температуры, инфекция, голодание и другие катаболические стрессы могут вызвать комплекс симптомов, включая присутствие **метаболического ацидоза**, рвоты, сонливости и других неврологических проявлений. Диагностические тесты наиболее эффективны, если метаболиты присутствуют в крови и моче в самых высоких концентрациях при проявлении симптомов. Причиной может быть аномальный метаболизм аминокислот, органических кислот, аммиака или углеводов. **Гипераммониемия** является важным диагностическим ключом, если у младенца наблюдаются признаки токсической энцефалопатии (см. рис. 51.2). Признаки и симптомы зависят от исходной причины гипераммониемии, возраста дебюта и степени выраженности. Тяжесть гипераммониемии может указывать на возможную причину (таблицы 51.3 и 51.4).

Тяжелая неонатальная гипераммониемия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Апноэ
Рвота
Гипотония и слабость
Алкалемия

Младенцы с генетическими дефектами синтеза мочевины, транзиторной неонатальной гипераммониемией и нарушенным синтезом мочевины и глутамина в результате генетических расстройств метаболизма органических кислот могут иметь высокие уровни аммиака в крови (> 1000 мкмоль/л), более чем в 10 раз превышающие нормальные значения для данного возраста. Нарушенная способность сосать, гипотония, апноэ, гипотермия и рвота быстро приводят к **коме** и иногда — к неконтролируемым судорогам. *Часто развивается респираторный алкалоз.* Без лечения смерть наступает в течение нескольких часов или дней.

Умеренная неонатальная гипераммониемия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота
Измененный ментальный статус

Умеренная неонатальная гипераммониемия (от 200 до 400 мкмоль/л) связана с депрессией центральной нервной системы, сниженной способностью к сосанию и рвотой. Судороги не характерны. Может развиваться респираторный алкалоз. Этот тип гипераммониемии может быть вызван частичной или более дистальной блокировкой синтеза мочевины, и часто его причиной являются нарушения метаболизма органических кислот (вызывающие метаболический ацидоз), которые препятствуют нормальному выведению азота.

Клиническая гипераммониемия в позднем младенческом и детском возрасте

Младенцы, имеющие нарушения цикла мочевины, могут чувствовать себя хорошо, до тех пор пока получают грудное молоко с низким содержанием белка; клиническая гипераммониемия развивается у них при увеличении содержания белковых продуктов в рационе или в результате катаболического стресса. Рвота и сонливость могут прогрессировать до комы. Судороги обычно отсутствуют. Во время криза уровень аммиака в плазме может составлять 200–500 мкмоль/л. Однако при уменьшении количества белков в рационе и, соответственно, снижения уровня аммиака заболевание может оставаться невыявленным в течение нескольких лет, особенно если отсутствуют симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Если криз наступает во время эпидемии гриппа, у ребенка может быть ошибочно заподозрен синдром Рейе. У более старших детей могут наблюдаться нейропсихиатрические симптомы или поведенческие нарушения (см. рис. 51.2).

ТАБЛИЦА 51.2 Первичные патофизиологические механизмы, лежащие в основе отдельных метаболических нарушений

НАРУШЕНИЕ	ДЕФИЦИТ НЕОБХОДИМОГО СОЕДИНЕНИЯ	НАКОПЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ПРОДУКТА	РЕЗУЛЬТАТ
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ			
Дефекты окисления жирных кислот со средней длиной цепи	Жиры для выработки энергии		Использование глюкозы с последующей гипогликемией
Дефекты окисления длинноцепочечных жирных кислот	Жиры для выработки энергии	Длинноцепочечные жиры	Использование глюкозы с последующей гипогликемией; митохондриальная дисфункция в печени, сердце и т. д., приводящая к органной дисфункции
Гликогеновая болезнь	Глюкоза для предотвращения гипогликемии натощак	Гликоген в печени, мышцах, сердце	Риск гипогликемического повреждения мозга и дисфункции органов, в которых накапливается гликоген
Нарушения утилизации кетонов	Жиры для выработки энергии	Кетоны	Риск гипогликемического повреждения мозга; глубокий метаболический ацидоз и обратимая неврологическая дисфункция Циклическая рвота
Галактоземия		Галактоза	Повышение уровня галактозы ведет к тяжелой дисфункции печени, неврологическим повреждениям и нарушению иммунного ответа
ТОКСИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ (ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ)			
Нарушения цикла мочевины		Аммиак	Дисфункция ЦНС, вероятно, опосредованная глутамином
Пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, другие органические ацидемии		Органические кислоты	Системное или местное нарушение митохондриальной функции; нарушение нервной передачи, нарушение цикла мочевины
Фенилкетонурия	Тирозин	Фенилаланин	Нарушение метаболизма триптофана, ведущее к дефициту серотонина; дефекты нервной передачи и повреждение белого вещества
Болезнь «кленового сиропа»		Лейцин	Лейциновая токсичность, ведущая к отеку головного мозга
БОЛЕЗНИ КЛЕТОЧНЫХ КОМПАРТМЕНТОВ			
Митохондриальная болезнь	Дефицит АТФ (энергии) в пораженных тканях		Дисфункция пораженных тканей (например, мышечная слабость, отсутствие расслабления мышц сосудов); нарушение цикла Кори, ведущее к накоплению лактата; кардиомиопатия
Пероксисомные болезни	Дефекты пероксисомного β-окисления. Дефицит стероидных гормонов, необходимых для сигналинга	Насыщенные жирные кислоты с очень длинными цепями	Неправильное формирование эмбриона и дефицит гормонов; дефекты поддержания миелина и белого вещества
Лизосомные болезни накопления		Ткань-специфическое накопление соединений, не метаболизированных лизосомами	Повреждение некоторых типов клеток и их дисфункция в результате неработающих лизосом; реакция на накопление продуктов метаболизма
ДРУГИЕ			
Нарушения биосинтеза креатинина	Мозговой креатинин	Накопление гуанидиноацетата при дефиците АГАТ приводит к судорогам	Глобальный энергетический дефект в мозге приводит к задержке когнитивного развития
Нарушения биосинтеза холестерина	Стероидные гормоны		Эндокринопатии; нарушение клеточного сигналинга, ведущее к неправильному органогенезу

Сокращения: АГАТ — аргинин: глицинамидинотрансфераза, АТФ — аденозинтрифосфат, ЦНС — центральная нервная система.

Специфические симптомы, касающиеся отдельных органов



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Глаза
Гепатомегалия
Судороги и другие пароксизмальные состояния
Атаксия

Накопление токсических продуктов метаболизма в результате врожденных ошибок может повредить любой орган или систему. Симптомы различаются в зависимости от пораженного органа или системы. Примеры включают нервную систему (судороги, кома, атаксия), печень (повреждения гепатоцитов), глаза (катаракта, смещение хрусталика), почки (дисфункция канальцев, кисты) и сердце (кардиомиопатия, перикардиальный выпот) (таблица 51.5).

Энергетический дефицит

Метаболические нарушения, приводящие к дефициту энергии (например, нарушения процесса окисления жир-

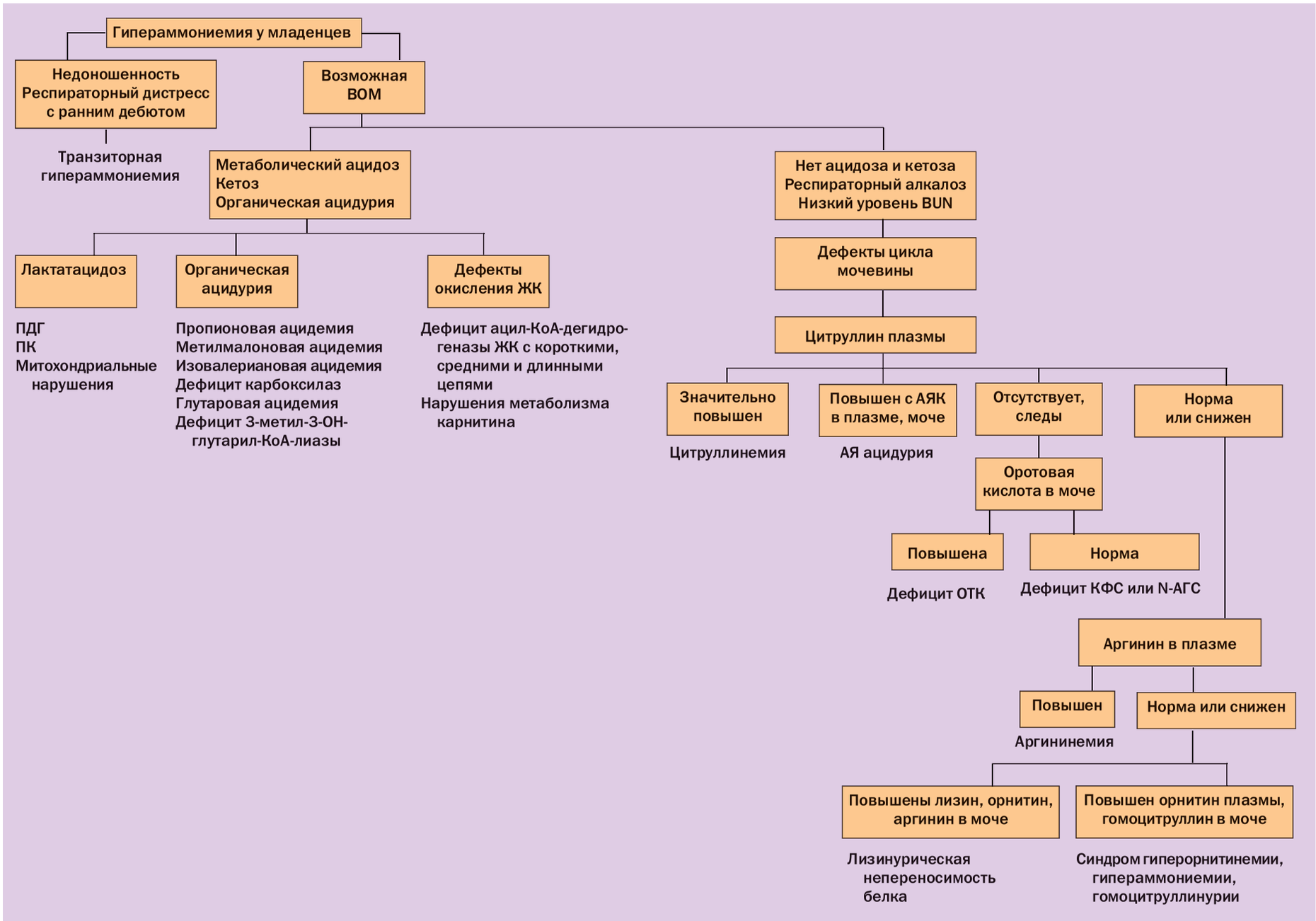


РИС. 51.2 Алгоритм действий при гипераммониемии у младенцев. ВОМ — врожденные ошибки метаболизма, ЖК — жирные кислоты, ПДГ — дефицит пируватдегидрогеназы, ПК — дефицит пируваткарбоксилазы, АЯ, АЯК — аргинин-янтарная кислота, BUN — азот мочевины крови, ОТК — орнитин-транскарбамилаза, КФС — карбамилфосфат-синтаза, N-АГС — N-ацетил-глутамат-синтаза, КоА — кофермент А

ТАБЛИЦА 51.3 Врожденные ошибки метаболизма с неврологическими признаками у младенцев в возрасте до 3 месяцев

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ СУДОРОГИ	ЭНЦЕФАЛОПАТИЧЕСКАЯ КОМА С СУДОРОГАМИ ИЛИ БЕЗ НИХ
Все нарушения, вызывающие гипогликемию: • Большинство болезней накопления гликогена в печени • Галактоземия, наследственная непереносимость глюкозы • Дефицит фруктоза-1,6-бифосфатазы • Нарушения β-окисления жирных кислот • Дефицит транспортеров глюкозы Нарушения метаболического пути пропионатов Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы Дефицит пируваткарбоксилазы Болезнь «кленового сиропа»	Митохондриальные болезни • Дефицит POLG • Болезнь железосерных кластеров Болезнь «кленового сиропа» Некетотическая гиперглицинемия Заболевания, связанные с экстремальной гипераммониемией • Нарушения цикла мочевины • Нарушения метаболического пути пропионатов Нарушения β-окисления Врожденный лактатацидоз
СУДОРОГИ И/ИЛИ ПОЗИТОНИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	
Некетотическая гиперглицинемия Болезнь «кленового сиропа»	

ТАБЛИЦА 51.4 Причины гипераммониемии у младенцев

ПРИЧИНЫ ГИПЕРАММОНИЕМИИ	КОММЕНТАРИИ
Нарушения цикла мочевины	Часто летальная гипераммониемия
Нарушения метаболического пути пропионатов	Тяжелая гипераммониемия может предшествовать ацидозу
Нарушения катаболизма жирных кислот и кетогенеза	Возможен Рейе-подобный синдром
Транзиторная неонатальная гипераммониемия	Идиопатическая, самокупирующаяся, гипераммониемия
Портосистемное шунтирование	Тромбоз воротной вены, цирроз, гепатит
Истощение митохондриальной ДНК	Обычно ассоциируется с повышенным уровнем лактата
Лекарственная интоксикация: салицилат, вальпроевая кислота, ацетаминофен	Требует измерения уровня препаратов
Гиперинсулинизм/синдром гипераммониемии	Клиническая гипогликемия, субклиническая гипераммониемия
Неметаболические заболевания печени, включая инфекции, такие как герпес, цитомегаловирус	Оценка функции печени и лечение инфекции

ТАБЛИЦА 51.5 Врожденные ошибки метаболизма, связанные с гепатомегалией и дисфункцией печени у младенцев

ГЕПАТОМЕГАЛИЯ	ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	ЖЕЛТУХА
Гликогеновая болезнь I	Дефицит цитрина Галактоземия	Дефицит цитрина Галактоземия
Гликогеновая болезнь III	Наследственная непереносимость фруктозы	Наследственная непереносимость фруктозы
Мукополисахаридоз I и II	Тирозинемия I типа (дефицит фумарилацетоацетат-гидролазы)	Младенческая тирозинемия (дефицит фумарилацетоацетат-гидролазы)
Болезни Гоше и Ниманна — Пика	Гликогеновая болезнь IV (медленно развивающаяся) Митохондриальные гепатопатии	Болезнь Криглера — Найяра Синдромы Ротора и Дабина — Джонсона

ных кислот, митохондриальной функции/окислительного фосфорилирования или углеводного обмена) могут проявляться миопатией, дисфункцией ЦНС, включая интеллектуальное отставание и судороги; кардиомиопатией; рвотой; гипогликемией или почечным канальцевым ацидозом.

Кетоз и кетотическая гипогликемия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ацидемия

Ацидоз часто наблюдается у детей с метаболическими расстройствами и может быть обусловлен голоданием, связанным с анорексией, рвотой, диареей и обезвоживанием при вирусном заболевании. Обычным результатом голодания является относительно низкий уровень глюкозы, может наблюдаться легкий ацидоз и кетонурия. Прием углеводов восстанавливает баланс. Тяжелый кетоз может быть результатом нарушения утилизации кетонов, например дефицита кетотиолазы или сукцинил-КоА: 3-кетокислотной КоА-трансферазы (SCOT). При этих состояниях, которые часто сопровождают голодание, инфекции с повышением температуры или рвоту и диарею, гипогликемия может быть выраженной; кетоз разрешается медленно. По мере накопления кетоновых тел может развиться циклическая рвота.

Кетотическая гипогликемия является распространенным состоянием, при котором толерантность к голоданию нарушена. Симптоматическая гипогликемия с судорогами и комой развивается при катаболическом стрессе. Гипогликемия может развиться при сильном стрессе (например, при вирусной инфекции с рвотой) или, реже, при легком стрессе (например, несвоевременное кормление после ночного перерыва). Кетотическая гипогликемия впервые развивается на втором году жизни и наблюдается у детей, здоровых в других отношениях. Она лечится регулярными приемами пищи и назначением глюкозы в периоды стресса. Патофизиология кетотической гипогликемии изучена недостаточно (см. главу 172). Хотя кетонурия является нормальной реакцией на продолжительное (более чем ночное) голодание у более старших младенцев и детей, у новорожденных она должна послужить сигналом для анализа на наличие метаболических нарушений. **Метаболический ацидоз с высокой анионной разницей с кетоацидозом или без него** указывает на метаболическое расстройство

ТАБЛИЦА 51.6 Причины метаболического ацидоза, вызванного врожденными ошибками метаболизма у младенцев

НАРУШЕНИЯ	КОММЕНТАРИИ
Метилмалоновая ацидемия (MMA)	Гипераммониемия, кетоз, нейтропения, тромбоцитопения
Пропионовая ацидемия	Как при MMA
Изовалериановая ацидемия	Запах потных ног
Дефицит пируватдегидрогеназы	Лактатацидоз, гипераммониемия
Дефицит пируваткарбоксилазы	Лактатацидоз, гипогликемия, кетоз
Нарушения в дыхательной цепи (митохондриальные)	Лактатацидоз, иногда кетоз
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD)	Умеренный ацидоз, гипогликемия, снижение кетонов, возможна гипераммониемия
Другие нарушения окисления жирных кислот	Как при MCAD, возможны заболевания сердца и печени
Галактоземия	Почечный канальцевый ацидоз, неонатальный сепсис с Escherichia coli, гипогликемия
Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы	Тяжелый лактатацидоз, гипераммониемия, гипогликемия
Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ (глутаровая ацидурия II)	Метаболический ацидоз, гипогликемия, летальные мальформации почек

(таблица 51.6). Хотя выработка кетонов может быть снижена при нарушениях окисления некоторых жирных кислот, наличие кетонурии не исключает присутствия этой группы нарушений.

Нарушения, связанные с дисморфизмами

Врожденные мальформации или дисморфизмы не всегда воспринимаются как симптомы или признаки ВОМ. Нарушения, которые приводят к врожденным мальформациям, включают синдром углевод-дефицитных гликопротеинов, нарушения биосинтеза холестерина (синдром Смита — Лемли — Опица), нарушения транспорта меди (синдром Менкеса, синдром затылочных рогов), синдром материнской фенилкетонурии, глутаровую ацидурию II типа (также называемую множественным дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназ), синдром Айкарди — Гутьерес (напоминает врожденную инфекцию) и некоторые болезни накопления.

Болезни накопления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия

Болезни накопления связаны с отложением в организме не полностью метаболизированных макромолекул. Это накопление часто происходит в клеточных структурах, таких как лизосомы. Примерами болезней накопления являются гликогеновая болезнь, болезнь Ниманна — Пика и мукополисахаридозы.

ТАБЛИЦА 51.7 Первоначальная диагностическая оценка при подозрении на врожденные ошибки метаболизма*

КРОВЬ И ПЛАЗМА	МОЧА
Газы артериальной крови	Глюкоза
Электролиты — анионная разница	pH
Глюкоза	Кетоны
Аммиак	Восстанавливающие вещества
Печеночные ферменты	Органические кислоты
Полный анализ крови, дифференциальный**, тромбоциты	Ацилглицины
Лактат, пируват	Оротовая кислота
Органические кислоты	
Аминокислоты	
Ацилкарнитины	
Карнитин	

* Оценка отдельных органов показана по симптомам (МРТ головы при судорогах и коме; эхокардиография при кардиомиопатии/плохой перфузии; количественный анализ аминокислот в плазме/спинномозговой жидкости при подозрении на некетотическую гипергликемию).
** Тромбоцитопения и нейтропения наблюдаются при органических ацидуриях: вакуолизированные лимфоциты и метахромные гранулы — при лизосомных болезнях.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Оценка начинается с тщательного сбора анамнеза (семейного и личного) и клинических исследований. Лабораторные тесты могут выявить нарушения метаболизма (таблица 51.7). Результаты предоставляют возможность для дифференциальной диагностики и определяют, какие еще исследования необходимы для подтверждения диагноза.

Сочетание симптомов и аномальных результатов лабораторных тестов требует немедленной оценки метаболического статуса пациента. Часто у пациентов с тяжелыми метаболическими состояниями отмечаются рвота, ацидоз, гипогликемия, кетоз (или *отсутствие нормального кетоза*), перемежающиеся инфекции, анорексия/неспособность питаться, сонливость вплоть до комы, судороги и гипер- или гиповентиляция. Клиническое обследование должно включать оценку сердечной, почечной функции, неврологического статуса, уровня развития; следует также отметить изменения ментального статуса, наличие судорог, аномальный мышечный тонус, зрительные симптомы, слабый прогресс или глобальное отставание в развитии, регресс в развитии, наличие кардиомиопатии, сердечной недостаточности, кистозных почечных мальформаций и дисфункции почечных канальцев.

Клиническая лабораторная оценка должна начинаться с анализов, доступных в большинстве обычных лабораторий. Правильный забор и хранение лабораторных образцов необходимо для получения точных результатов. Измерения уровня лактата и аммиака в плазме часто дают некорректные результаты при неправильном обращении с образцами. Выраженный кетоз нехарактерен для новорожденных и может указывать на нарушение метаболизма органических кислот. Кетоз, непропорциональный состоянию голодания у более старших детей, развивается вследствие нарушения утилизации кетонов. Отсутствие выраженного кетоза у более старших детей в условиях метаболического стресса является признаком синдромов, связанных с нарушением окисления жирных кислот или гиперинсулинемической гипогликеми-

ей. При некоторых метаболических расстройствах, например нарушении цикла мочевой кислоты или утилизации кетонов, легких формах нарушения окисления жирных кислот, перемежающейся болезни «кленового сиропа», результаты лабораторных тестов могут быть нормальными, за исключением периодов обострения. Таким образом, нормальные показатели лабораторных анализов не позволяют исключить метаболические нарушения.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК

Механизмы наследования

Хотя в ВОМ представлены все классические механизмы наследования, большинство из них являются аутосомно-рецессивными. Эффект изоляции или эффект основателя могут сделать отдельные рецессивные заболевания более распространенными в некоторых популяциях (например, болезнь «кленового сиропа» в поселениях меннонитов в Пенсильвании). Х-сцепленные заболевания чаще присутствуют у мужчин. В целом у носителей рецессивных или Х-сцепленных заболеваний симптомы обычно отсутствуют. Однако при дефиците орнитин-транскарбамилазы (ОТК, также известной как орнитин карбамоилтрансфераза), или болезни Фабри, женщины могут иметь симптомы, если доля здоровых клеток невелика (неблагоприятная Х-инактивация). Большинство митохондриальных заболеваний у детей являются результатом патогенных вариантов аутосомных генов, хотя встречаются и Х-сцепленные формы. Патогенные варианты митохондриальной ДНК приводят к митохондриальным заболеваниям. В этом случае характер и тяжесть клинических проявлений зависят от особенностей нарушения и соотношения нормальных и дефектных копий митохондриальной ДНК в тканях (т. е. *от степени гетероплазмии*).

Выявление молекулярной патологии

Если известна молекулярная основа врожденной ошибки метаболизма (например, ген или гены были картированы и патогенный вариант установлен), может быть доступно целенаправленное генетическое тестирование. При некоторых нарушениях существует четкая корреляция между определенным патогенным вариантом и клиническим исходом. Генетическое тестирование других членов семьи, имеющих риск развития той же патологии, может дать важную генетическую информацию, которая позволит провести досимптоматическую терапию или повлиять на решение некоторых семейных вопросов.

ВЫЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК МЕТАБОЛИЗМА С ПОМОЩЬЮ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Нарушения, выявляемые при неонатальном скрининге

В США большинство младенцев, имеющих метаболические нарушения, поддающиеся лечению, выявляются в результате неонатального скрининга. В большинстве штатов для скрининга основных метаболических расстройств используется тандемная масс-спектрометрия (таблица 51.8). Добавление (или исключение) некоторых расстройств к стандартной скрининговой панели находится в ведении Федерального консультативного комитета по наследственным нарушениям у младенцев и детей. По решению комитета включаются в «рекомендованную универсальную скрининговую панель» (РУСП). В большинстве штатов дефицит биотинидазы и галактоземия определяются с помощью скринингового теста, оценивающего функции ферментов. К панели РУСП также были добавлены две болезни накопления, мукополисахаридоз I типа (болезнь Гурлера или Гурлера — Шейе) и болезнь Помпе, а также одно нарушение периксисомной функции (адренолейкодистрофия [АЛД]). Лизосомные болезни накопления могут быть выявлены с помощью оценки ферментной функции и наличия продуктов деградации методами колориметрии или тандемной масс-спектрометрии. Пероксисомные нарушения также выявляются методами тандемной масс-спектрометрии.

Стратегия неонатального скрининга

Целью неонатального скрининга является снижение заболеваемости и смертности с помощью раннего выявления и лечения нарушений до развития симптомов. В большинстве штатов скрининговые исследования новорожденных проводятся через 24–48 часов после рождения (см. главу 58). Положительный результат теста требует быстрой оценки. Дальнейшее более целенаправленное тестирование и лечение зависят от выявленного нарушения. Значительная часть младенцев, у которых результаты скрининговых тестов оказались положительными, на самом деле не имеют метаболических нарушений.

Принципы подтверждающего тестирования

Неонатальный скрининг призван максимально выявить больных детей, однако он не является диагностическим. Пороговые значения для каждого теста устанавливаются для выявления младенцев с повышенным уровнем вещества или сниженной активностью фермента с приемлемым процентом ложноположительных результатов. Если скрининговый тест оказался положительным, необходима дальнейшая клиническая оценка, рекомендованная скрининговой программой, или консультация специалиста. Во многих случаях детям назначается терапия до получения окончательных результатов тестирования.

Положительные результаты скринингового теста вызывают беспокойство у родителей; снижение родительской тревоги важно для минимизации вреда скрининговой программы. Кроме того, диагностическое тестирование должно проводиться максимально быстро и точно. Если врожденная ошибка метаболизма исключается, родители должны получить исчерпывающее объяснение результатов и уверения, что их ребенок здоров. Такое объяснение часто требует участия специалиста по метаболическим заболеваниям или генетика; в дальнейшем может потребоваться повторная оценка понимания ситуации родителями ребенка.

ТАБЛИЦА 51.8 Нарушения, выявляемые в рамках программы скрининга новорожденных в США

НАРУШЕНИЕ	МЕТОД	ПОСЛЕДУЮЩИЕ ТЕСТЫ
АМИНОКИСЛОТЫ		
Аргинин-янтарная ацидурия	МС/МС	Профиль аминокислот в плазме, повышенный цитруллин и аргинин-янтарная кислота
Цитруллинемия I типа	МС/МС	Профиль аминокислот в плазме, повышенный цитруллин и аргинин-янтарная кислота
Болезнь «кленового сиропа»	МС/МС	Профиль аминокислот в плазме, аллоизолейцин
Гомоцистинурия	МС/МС	Общий гомоцистеин плазмы, профиль аминокислот в плазме
Фенилкетонурия	МС/МС	Фенилаланин плазмы, ДНК-анализ
Тирозинемия	МС/МС	Профиль аминокислот в плазме, сукцинилацетон в моче
ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ		
Пропионовая ацидемия	МС/МС	Профиль органических кислот в моче
Метилмалоновая ацидемия, включая нарушения метаболизма метилмалонил-КоА-мутазы и кобаламина	МС/МС	Профиль органических кислот в моче, профиль аминокислот в плазме, гомоцистеин плазмы
Изовалериановая ацидемия	МС/МС	Профиль органических кислот в моче
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы	МС/МС	Профиль органических кислот в моче
3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия	МС/МС	Профиль органических кислот в моче
Дефицит синтетазы голокарбоксилазы	МС/МС	Профиль органических кислот в моче
Дефицит биотинидазы	Определение уровня фермента	Количественный анализ биотинидазы, ДНК-анализ
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ		
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD)	МС/МС	Профиль органических кислот в моче, ацилглицин в моче, ацилкарнитин в плазме
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD)	МС/МС	Профиль органических кислот в моче, ацилглицин в моче, ацилкарнитин в плазме
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот с очень длинными цепями (VLHAD)	МС/МС	Профиль органических кислот в моче, ацилглицин в моче, ацилкарнитин в плазме
Нарушение поступления карнитина/дефект транспорта карнитина	МС/МС	Уровень общего и свободного карнитина в крови
УГЛЕВОДЫ		
Галактоземия	Определение уровня фермента GALT	Определение уровня фермента GALT, ДНК-анализ, определение галактозы-1-P
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ		
Гликогеновая болезнь II типа (болезнь Помпе)	Активность кислой α-глюкозидазы (GAA)	Активность GAA, ДНК-анализ
Мукополисахаридоз I типа	Активность α-L-идуронидазы	Активность α-L-идуронидазы, ДНК-анализ
Пероксисомные нарушения		
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	МС/МС для C26:0	ВПЖХ/МС/МС, ДНК-анализ

Сокращения: МС/МС — тандемная масс-спектрометрия, GALT — галактозо-1-фосфатуридилтрасnфераза, ВПЖХ — высокопроизводительная жидкостная хроматография.

Специализированное лабораторное и клиническое тестирование

Специализированные тесты для выявления врожденных нарушений метаболизма являются эффективным инструментом подтверждения диагноза, который мог быть заподозрен на основании аномальных результатов первичного скрининга или клинической картины. Примеры диагнозов, устанавливаемых на основе тестов, определяющих нарушения того или иного метаболического пути, приведены в таблице 51.9.

Содержание аминокислот определяется в плазме, моче и спинномозговой жидкости (СМЖ). Профиль аминокислот в плазме особенно полезен для определения нарушений аминокислотного катаболизма. Содержание аминокислот может быть аномальным при определенных нарушениях разложения органических кислот, однако часто является нормальным или недиагностическим.

Профиль аминокислот в моче полезен для диагностики нарушений функции почечных канальцев, таких как синдром Лоу или цистинурия, а также вторичных канальцевых дисфункций, таких как цистиноз и синдром Фанкони любой этиологии. Этот тест также может оказаться полезным для выявления нескольких нарушений аминокислотного транспорта,

ТАБЛИЦА **51.9** Специализированные метаболические тесты

ТЕСТ	ИЗМЕРЯЕМЫЙ КОМПОНЕНТ	ТЕСТ ПОЛЕЗЕН ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ
Профиль аминокислот в плазме	Аминокислоты, включая аллоизолейцин	Фенилкетонурия, нарушения цикла мочевины, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа», гомоцистинурия
Общий гомоцистеин плазмы	Протеин-связанный и свободный гомоцистеин	Гомоцистинурия, некоторые формы метилмалоновой ацидемии
Профиль аминокислот в моче	Аминокислоты	Нарушения почечного транспорта аминокислот
Ацилкарнитин в плазме	Ацилкарнитины, производные катаболизма органических и жирных кислот	Нарушения метаболизма органических кислот, окисления жирных кислот
Ацилглицин в моче	Ацилглицины, производные катаболизма органических и жирных кислот	Нарушения метаболизма органических кислот, окисления жирных кислот
Карнитины плазмы	Общий, свободный и ацилированный карнитин	Первичный и вторичный дефицит карнитина; аномален при многих расстройствах метаболизма органических и жирных кислот
Профиль органических кислот в моче	Органические кислоты	Нарушения метаболизма органических и жирных кислот, митохондриальные нарушения
Сукцинилацетон в моче или крови	Сукцинилацетон	Тирозинемия I
Определение олигосахаридов в моче методом хроматографии	Гликозаминогликаны, мукополисахариды	Лизосомные болезни накопления

например обнаружение в моче гомоцитруллина может быть признаком синдрома гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии (ГГГ). Профиль аминокислот в моче не является тестом выбора для диагностики нарушений метаболизма аминокислот или органических кислот.

Маркеры нарушений окисления жирных кислот определяются в моче и плазме. Избыточные промежуточные продукты окисления жирных кислот и катаболизма органических кислот связываются с глицином и карнитином. Содержание **ацилглицина в моче** и **ацилкарнитина в плазме** отражает этот избыток. При нарушениях метаболизма органических кислот и окисления жирных кислот измерение уровня карнитина в плазме может выявить вторичный дефицит карнитина и аномальное распределение свободного и ацилированного карнитина. Определение соотношения свободных жирных кислот (неэстерифицированных форм) и 3-ОН-бутирата в плазме полезно для диагностики нарушений окисления жирных кислот. Избыток 3-ОН-бутирата указывает на нарушение метаболизма кетонов; отсутствие кетонов или снижение уровня 3-ОН-бутирата свидетельствует о нарушении окисления жирных кислот. Информативным может быть определение профиля промежуточных продуктов жирных кислот в культуре кожных фибробластов.

Нарушения метаболизма органических кислот, например пропионовая и метилмалоновая ацидемия, имеют характерный профиль органических кислот в моче. Хотя анализ крови и мочи обычно указывает на определенный диагноз, для установления специфического ферментного дефекта обычно необходимы тесты, измеряющие ферментную активность или выявляющие изменения в гене.

Нарушения биосинтеза креатинина можно предположить по уменьшению его содержания в СМЖ, а также (одну форму) по увеличению содержания гуанидин-уксусной кислоты в крови и моче. Нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов приводят к аномальному профилю в моче пуринов, таких как ксантин, гипоксантин, инозин, гуанозин, аденозин, аденин или сукциниладенозин. Аналогичным образом аномальный профиль в моче пиримидинов, включая урацил, уридин, тимин, тимидин, оротовую кислоту, оротидин, дигидроурацил, дигидротимин, псевдоуридин, N-карбамоил-β-аланин или N-карбамоил-β-аминоизобутират, свидетельствует о нарушении их метаболизма.

Некоторые болезни накопления характеризуются аномальными уровнями в моче мукополисахаридов (гликозаминогликанов, гликопротеинов), сиаловой кислоты, гепаран сульфата, дерматан сульфата или хондроитин сульфата. При некоторых нарушениях СМЖ является наиболее удобным материалом для исследования, в том числе при глициновой энцефалопатии (профиль аминокислот в СМЖ, по сравнению с аминокислотным профилем плазмы), нарушениях синтеза нейромедиаторов (профиль биогенных аминов), дефиците транспорта глюкозы (GLUT1) (соотношение уровня глюкозы в плазме и СМЖ) и дефекте синтеза серинов (аминокислотный профиль).

Выбор ткани для анализа ферментного профиля зависит от нарушения, и во многих случаях он может быть осуществлен на белых клетках крови или культивированных фибробластах кожи. Следовательно, взятие образцов ткани должно проводиться только после ознакомления с требованиями лаборатории, в которой проводится тестирование.

При многих нарушениях аномальные метаболические профили наблюдаются постоянно, т. е. и во время заболевания, и при ремиссии. В некоторых случаях они являются диагностическими только во время эпизодов заболевания.

ОБЗОР ТЕРАПИИ

Существует несколько основных принципов лечения ВОМ. Токсические синдромы часто характеризуются энцефалопатией; выведение токсических соединений является первичной целью терапии. Способы включают гемодиализ, вено-венозную гемофильтрацию, назначение препарата для активизации альтернативного метаболического пути (см. главу 53). Еще одной стратегией является усиление ферментной активности посредством назначения ферментных кофакторов (например, пиридоксина при гомоцистинурии, тетрагидробиоптерина при фенилкетонурии). Если дефицитный метаболический продукт играет важную роль, сле-

дует восполнить его нехватку (например, тирозин при лечении фенилкетонурии). Следующим принципом является снижение накопления вещества через дефектный метаболический путь посредством ограничения его предшественников в рационе. Примеры включают ограничение белков при нарушениях детоксикации аммиака, фенилаланина при фенилкетонурии и предшественников аминокислот при нарушениях метаболизма органических кислот.

ГЛАВА 52

Нарушения метаболизма углеводов

ГЛИКОГЕНОВЫЕ БОЛЕЗНИ

Многие заболевания, связанные с накоплением гликогена, характеризуются **гипогликемией** и **гепатомегалией** (таблица 52.1). Гликоген, запасаемая форма глюкозы, в основном откладывается в печени (где он модулирует уровень глюко-

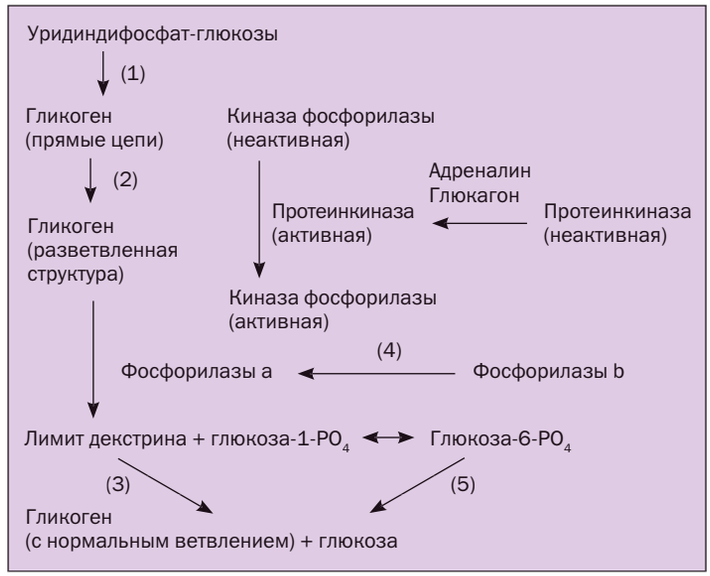


РИС. 52.1 Синтез и расщепление гликогена. (1) Гликогенсинтетаза, (2) ветвящий фермент, (3) деветвящий фермент, (4) фосфоглюкомутаза, (5) глюкозо-6-фосфатаза

ТАБЛИЦА 52.1 Гликогеновые болезни

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ДЕФЕКТНЫЙ ФЕРМЕНТ	ПОРАЖЕННЫЕ ОРГАНЫ	КЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	НЕОНАТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ПРОГНОЗ
Тип Ia (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки, ЖКТ, тромбоциты	Гипогликемия, лактатацидоз, кетоз, гепатомегалия, гипотония, медленный рост, диарея, кровотечения, подагра, гипертриглицеридемия, ксантомы	Гипогликемия, лактат-ацидемия, печень может быть не увеличена	Ранняя смерть от гипогликемии, лактатацидоза; более благоприятный при ранней диагностике и строгом соблюдении диеты; возможны гепатомы в позднем детском возрасте
Тип Ib	Глюкозо-6-фосфат-транслоказа	Печень, почки, ЖКТ, тромбоциты, лейкоциты	Как при типе Ia, плюс клинически значимая нейтропения	Как при типе Ia, может сочетаться с инфекциями	Помимо рисков, характерных для типа Ia, выраженные симптомы воспалительного заболевания кишечника. Исторически смерть от инфекций отмечалась на втором десятке жизни.
Тип II (болезнь Помпе)	Лизосомная α-глюкозидаза	Все, особенно поперечно-полосатые мышцы, нервные клетки	Симметричная мышечная слабость, кардиомегалия, сердечная недостаточность, укороченный интервал P-R	Возможна мышечная слабость, кардиомегалия или то и другое	Неблагоприятный при неонатальной форме, обычно смерть на первом году жизни; существуют варианты; перспективна терапия рекомбинантной человеческой α-глюкозидазой
Тип III (болезнь Форбса)	Деветвящий фермент	Печень, мышцы	В начале болезни гипогликемия, кетонурия, гепатомегалия (проходящая с возрастом), возможна мышечная слабость	Обычно отсутствуют	При поражении печени очень хороший; при миопатии сходный с типами I и V
Тип IV (болезнь Андерсена)	Ветвящий фермент	Печень, другие ткани	Цирроз печени, начинающийся в возрасте нескольких месяцев, ранняя печеночная недостаточность	Обычно отсутствуют	Очень плохой; обычно смерть от печеночной недостаточности в первые 10 лет
Тип V (болезнь Мак-Ардла)	Мышечная фосфорилаза	Мышцы	Мышечная слабость, начинающаяся в подростковом возрасте	Отсутствуют	Хороший при малоподвижном образе жизни
Тип VI (болезнь Херса)	Печеночная фосфорилаза	Печень	Легкая гипогликемия, гепатомегалия, кетонурия	Обычно отсутствуют	Вероятно, хороший
Тип VII (болезнь Таруи)	Мышечная фосфофруктокиназа	Мышцы	Клинически напоминает тип V	Отсутствуют	Сходный с типом V
Тип VIII	Киназа фосфорилазы	Печень	Клинически напоминает тип III, но без миопатии	Отсутствуют	Хороший

* За исключением одной формы печеночной киназы фосфорилазы, которая является X-сцепленной, наследуются по аутосомно-рецессивному типу.
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

зы в крови) и в мышцах (где он облегчает анаэробную работу). Гликоген синтезируется из уридиндифосфат-глюкозы при участии гликогенсинтетазы и ветвящего фермента (рис. 52.2). Накопление гликогена стимулируется инсулином. Гликогенолиз осуществляется посредством каскада, инициируемого адреналином или глюкагоном. Это приводит к быстрому фосфоролизису гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата, сопровождающегося в меньшей степени гидролизом глюкозных остатков в точках ветвления молекул гликогена. В печени и почках глюкозо-1-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат под действием фосфоглюкомутазы; глюкозо-6-фосфатаза гидролизует глюкозо-6-фосфат, образуя глюкозу. Последний фермент не присутствует в мышцах.

Гликогеновые болезни подразделяются на четыре категории:

1. Гликогенозы, которые в основном поражают печень и непосредственно влияют на уровень глюкозы в крови (типы I, VI и VIII).
2. Гликогенозы, в основном поражающие мышцы и влияющие на способность к анаэробной работе (типы V и VII).
3. Гликогенозы, которые поражают как печень, так и мышцы и влияют на уровень глюкозы в крови и метаболические процессы в мышцах (тип III).
4. Гликогенозы, поражающие различные ткани, но не влияющие непосредственно на уровень глюкозы в крови и способность к анаэробной работе (типы II и IV).

Диагноз гликогеновых болезней типа I и III можно предположить на основании повышенных уровней мочевой кислоты, лактата и триглицеридов в крови. Для всех форм диагноз можно подтвердить с помощью анализа ДНК. Если такой анализ возможен, он позволит избежать инвазивных процедур, таких как биопсия мышц и печени. Если анализ ДНК невозможен или не дал определенных результатов, диагноз можно подтвердить, измерив уровень ферментов в тканях пораженных органов. Если диагноз невозможно установить таким образом, проводят метаболическую пробу и тест с физической нагрузкой. **Лечение** печеночной формы гликогеноза направлено на поддержание удовлетворительного уровня глюкозы в крови или предоставления альтернативного источника энергии мышцам. При дефиците глюкозо-6-фосфатазы (тип I) лечение обычно требует ночного внутрижелудочного введения глюкозы в течение первого или второго года жизни. Позже можно использовать кукурузные батончики и необработанный кукурузный крахмал, однако многие центры также продолжают использовать внутрижелудочное питание. Опухоли печени (иногда злокачественные) являются угрозой в подростковом и взрослом возрасте. Для лечения гликогенозов, поражающих мышцы и приводящих к ишемии скелетной мускулатуры, специфического лечения не существует. Ферментозамещение в ранний период жизни эффективно при болезни Помпе (тип II), при которой поражаются сердечная и скелетные мышцы.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Нарушения зрения и лейкокория
Желтуха
Гепатомегалия
Алкалемия

Галактоземия является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным дефицитом галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (рис. 52.2). Клинические проявления особенно выражены у новорожденных, у которых при вскармливании молоком наблюдаются признаки **печеночной недостаточности** (гипербилирубинемия, нарушения коагуляции, гипогликемия), нарушения **функции почечных канальцев**, (ацидоз, глюкозурия, аминоацидурия) и **катаракты**. Скрининговый тест должен быть проведен как можно раньше, поскольку младенцы с такой патологией могут умереть в первую неделю жизни. У таких детей повышен риск тяжелого неонатального сепсиса, вызванного *Escherichia coli.* В основном влияние заболевания на почки и печень, а также развитие катаракты ограничено первыми годами жизни; более старшие дети могут иметь проблемы с обучением, несмотря на соблюдение диеты. У девочек, даже при лечении, часто преждевременно угасает овариальная функция.

Лабораторные признаки галактоземии зависят от поступления в организм галактозы. Когда галактоза поступает с молоком (в виде лактозы), повышаются уровни галактозы и эритроцитарного галактозо-1-фосфата в плазме. Часто развиваются гипогликемия и альбуминурия. Галактоза обычно присутствует в моче и может быть выявлена с помощью положительной реакции на восстанавливающие вещества без реакции с глюкозооксидазой на тестовой полоске. Отсутствие восстанавливающих веществ в моче не может использоваться как достоверный признак для исключения диагноза галактоземии. Диагноз ставится на основании резкого снижения активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах. Анализ ДНК на наличие патогенных вариантов галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы подтверждает диагноз и может быть полезен при прогнозировании течения заболевания. Дисфункция почечных канальцев может быть установлена на основании гиперхлоремического метаболического ацидоза с нормальной анионной разницей. Лечение, основанное на исключении галактозы из рациона, приводит к быстрой коррекции аномалий, однако если младенец находится в тяжелом состоянии до начала терапии, он может умереть, прежде чем наступит эффект от лечения.

Дефицит галактокиназы, аутосомно-рецессивное нарушение, также приводит к накоплению галактозы в жидкостях организма (см. рис. 52.2), что способствует образованию галактитола (дульцитола) под действием альдоз редуктазы. Галактитол, действуя как осмотический агент, может вызывать развитие катаракты и, редко, повышение внутричерепного давления. Это единственные клинические проявления. У лиц, гомозиготных по дефициту галактокиназы, после неонатального периода обычно развивается катаракта, у гетерозиготных повышен риск развития катаракты во взрослом возрасте.

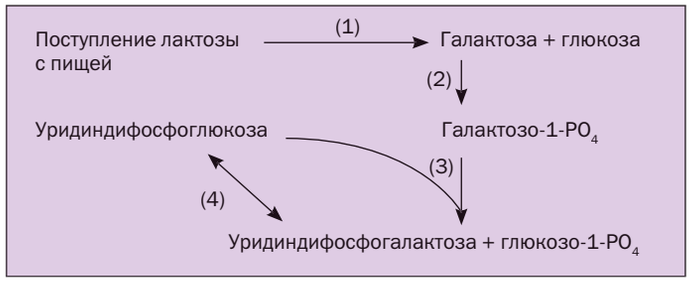


РИС. 52.2 Метаболический путь галактозы: (1) лактаза (кишечная), (2) галактокиназа, (3) галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза, (4) уридиндифосфоглюкоза 4-эпимераза

Наследственная непереносимость фруктозы во многих отношениях аналогична галактоземии. При поступлении в организм фруктозы дефицит фруктозо-1-фосфатальдолазы приводит к внутриклеточному накоплению фруктозо-1-фосфата с последующей рвотой, гипогликемией и тяжелым поражением почек и печени. Исключение из рациона фруктозы и сахарозы предотвращает развитие симптомов. Фруктозурия вызывается дефицитом фруктокиназы, однако ее дефицит не связан с клиническими последствиями.

ГЛАВА 53

Аминокислотные нарушения

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

Нарушения аминокислотного метаболизма являются результатом неспособности катаболизировать отдельные аминокислоты. Обычно в этот процесс вовлечен специфический метаболический путь какой-то одной аминокислоты. Эта аминокислота накапливается в избытке и становится токсичной для различных органов, таких как мозг, глаза, кожа и печень. Лечение направлено на метаболический путь этой аминокислоты и обычно включает ее ограничение в рационе и кормление специальными молочными смесями, содержащими другие аминокислоты и питательные вещества. Подтверждающие тесты включают количественный анализ этой аминокислоты в плазме наряду с генетическим и иногда ферментным анализом.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Фенилкетонурия, аутосомно-рецессивное заболевание, поражающее, в первую очередь, мозг и встречающееся с частотой 1 : 10 000. Классическая фенилкетонурия является результатом дефекта гидроксилирования фенилаланина, при котором образуется тирозин (рис. 53.1); активность фенилаланин-гидролазы в печени отсутствует или сильно снижена. Больные дети обычно нормальны при рождении, но при отсутствии лечения в течение первого года жизни развивается тяжелая умственная отсталость (IQ 30). После положительного результата скрининга новорожденных проводится количественный анализ аминокислот в плазме. Уровень фенилаланина в плазме выше 360 мкМ (6 мг/дл) соответствует диагнозу одной из форм гиперфенилаланинемии и требует немедленной оценки и лечения. При отсутствии лечения классическая фенилкетонурия характеризуется уровнем фенилаланина в крови выше 600 мкМ. При более мягких формах фенилаланинемии концентрация фенилаланина в плазме составляет менее 600, но более 360 мкМ. У значительного числа недоношенных и некоторых доношенных младенцев наблюдается временное повышение фенилаланина. Кратковременное наблюдение позволяет быстро выявить таких детей. Небольшой процент младенцев, у которых диагностируется фенилкетонурия (≤ 2% в США), имеет дефект синтеза или метаболизма тетрагидробиоптерина, кофактора фенилаланин-гидроксилазы и других ферментов, участвующих в промежуточном метаболизме ароматических аминокислот. Такие нарушения метаболизма биоптерина диагностируются с помощью измерения уровня дигидробиоптерин редуктазы в эритроцитах и с помощью анализа метаболитов биоптерина в моче. Эти тесты должны быть проведены всем младенцам с гиперфенилаланинемией.

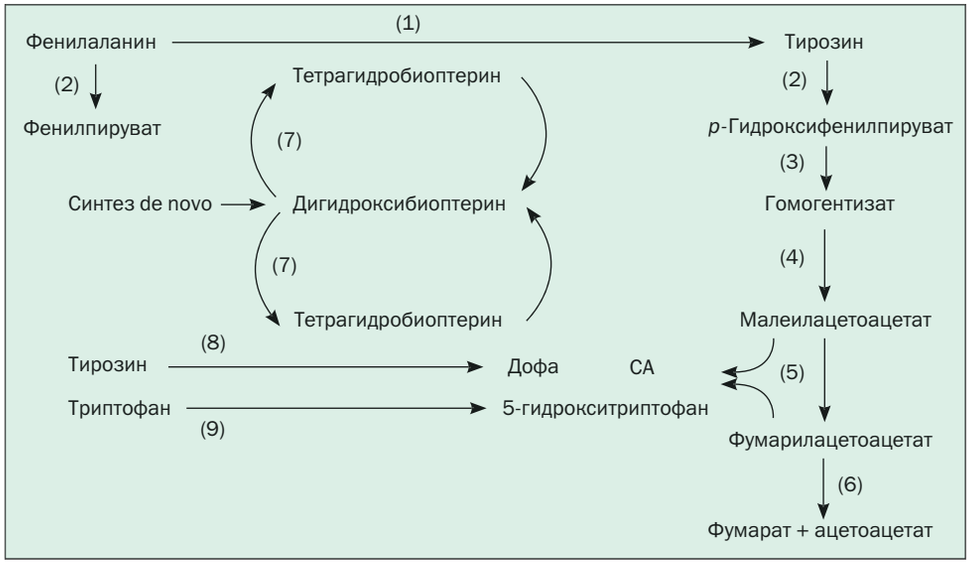


РИС. 53.1 Метаболизм ароматических аминокислот. (1) фенилаланин-гидроксилаза, (2) трансаминаза, (3) *p*-гидроксифенилпируват оксидаза, (4) гомогентизат-оксидаза, (5) малеилацетоацетат изомераза, (6) фумарилацетоацетат-гидролаза, (7) дегидробиоптерин редуктаза, (8) тирозингидроксилаза, (9) триптофангидроксилаза. CA — сукцинилацетон

Лечение направлено на поддержание уровня фенилаланина в плазме в терапевтическом диапазоне (от 120 до 360 мкМ) с помощью ограничения его в рационе, который в других отношениях остается полноценным. С начала 1980-х годов рекомендуется пожизненное лечение для снижения риска длительных нейропсихических нарушений, а также риска синдрома материнской фенилкетонурии.

Лечение классической фенилкетонурии дает отличные **результаты**. Большинство младенцев, получающих терапию в течение первых 10 дней жизни, имеют нормально развитый интеллект. Тем не менее у них

выше риск развития проблем с обучением и исполнительными функциями, чем у их сверстников. Безопасная концентрация фенилаланина у старших детей и взрослых определена нечетко. Обратимая когнитивная дисфункция связана с острым повышением уровня фенилаланина у взрослых и детей с фенилкетонурией. Если повышенный уровень сохраняется, дисфункция может стать необратимой. Лечение модифицированным препаратом тетрагидробиоптерина показало хорошие результаты у некоторых пациентов.

Женщины с фенилкетонурией и их семьи должны быть проинформированы о рисках и профилактике синдрома материнской фенилкетонурии. **Материнская гиперфенилаланинемия** требует серьезного лечения до зачатия ребенка и на протяжении беременности, чтобы предупредить повреждение мозга у плода, врожденную болезнь сердца и микроцефалию.

ТИРОЗИНЕМИИ

Тирозинемия диагностируется при неонатальном скрининге с помощью тандемной масс-спектрометрии, выявляющей повышенный уровень тирозина или сукцинилацетона. Повышенные уровни тирозина также могут представлять собой неспецифические последствия тяжелого поражения печени или транзиторную тирозинемию новорожденных, которая отвечает на терапию аскорбиновой кислотой. Выявление наследственных нарушений метаболизма тирозина является одной из целей неонатального скрининга. **Тирозинемия I типа**, обусловленная дефицитом фумарилацетоацетат-гидролазы (см. рис. 53.1) — редкое заболевание, при котором накопление метаболитов вызывает тяжелое поражение печени, характеризующееся кровотечениями, гипогликемией, гипоальбуминемией, повышением уровня трансаминаз и нарушением функции почечных канальцев; в итоге может развиться печеночно-клеточная карцинома. При положительном результате скрининга выполняется количественный анализ тирозина в плазме, а также сукцинилацетона в крови и моче. **Диагноз** тирозинемии I типа подтверждается повышенной концентрацией сукцинилацетона; также доступен анализ ДНК. Лечение нитизиноном (ингибитором окисления пара-гидроксифенилпировиноградной кислоты) эффективно блокирует продукцию токсичного сукцинилацетона. Диета с низким содержанием фенилаланина и тирозина также играет важную роль в лечении. Эти методы позволяют избежать немедленной трансплантации печени у детей с положительными результатами скрининга. Вопрос о том, могут ли эти методы лечения окончательно предотвратить развитие печеночно-клеточной карциномы, остается предметом исследований.

Тирозинемии II и III типа — более доброкачественные формы наследственной тирозинемии. Их причиной является блокирование метаболизма тирозина на ранних этапах, в результате чего не образуется сукцинилацетон. Клинические признаки включают **гиперкератоз** ладоней и подошв и **кератит**, который может вызвать нарушения зрения. Значительное повышение уровня тирозина связано с легкими когнитивными нарушениями и отдельными нарушениями исполнительных функций. Лечение, включающее диету с ограничением фенилаланин- и тирозинсодержащих продуктов, эффективно предотвращает эти осложнения.

ГОМОЦИСТИНУРИЯ

Гомоцистинурия, аутосомно-рецессивное заболевание (1 : 200 000 живорожденных младенцев), поражающее соединительную ткань, мозг и сосудистую систему, вызвана дефицитом цистатионин-β-синтазы. При нормальном метаболизме серосодержащих аминокислот метионин переходит в цистеин; гомоцистеин при этом является важнейшим промежуточным метаболитом (рис. 53.2). При дефиците цистатионин-β-синтазы гомоцистеин накапливается в крови и появляется в моче. Еще одним результатом становится усиленное превращение гомоцистеина в метионин, приводящее к повышению концентрации метионина в крови. Неонатальный скрининг направлен на выявление повышенного уровня метионина в крови. Избыток гомоцистеина вызывает медленно развивающийся клинический синдром, включающий такие проявления, как смещение хрусталиков, длинные тонкие конечности, румянец на щеках и ретикулярная асфиксия (livedo reticularis). Арахнодактилия, сколиоз, воронкообразная или килевидная грудь, вальгусное колено являются скелетными деформациями, характерными для гомоцистинурии. Могут присутствовать интеллектуальные нарушения, психические заболевания или и то и другое. Постоянную угрозу представляют артериальные и венозные тромбозы.

Диагноз подтверждается наличием повышенного уровня общего гомоцистеина в крови. Профиль аминокислот в плазме выявляет гиперметионинемию. Измерение цистатионин-β-синтазы клинически неосуществимо, однако различные патогенные варианты гена известны и могут быть определены.

Различают две клинические формы гомоцистинурии. При одной форме активность дефицитного фермента может быть усилена назначением высоких доз пиридоксина (100–500 мг/день). Добавки фолата помогают восполнить его дефицит, если в процессе реметилирования гомоцистеина в метионин создается «фолатная ловушка». Эта форма, отвечающая на терапию пиридоксином, составляет примерно 50% случаев и чаще всего упускается при неонатальном скрининге, поскольку концентрация метионина не всегда превышает скрининговый порог. Вторая форма не отвечает на терапию пиридоксином. При лечении этой формы могут

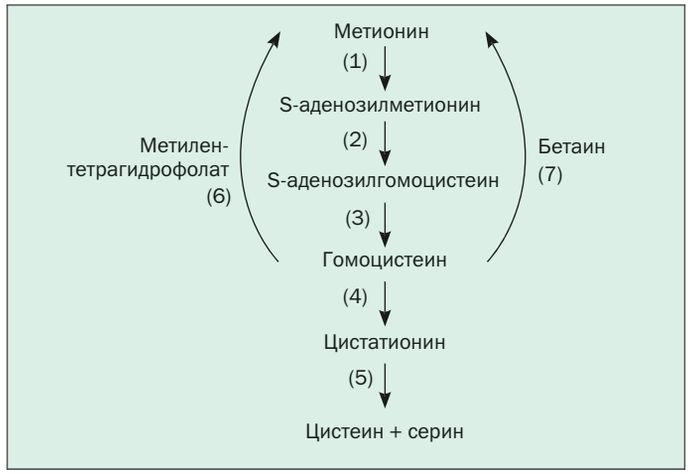


РИС. 53.2 Метаболизм метионина и гомоцистеина.
(1) Метионинаденозил трансфераза, (2) S-метилтрансфераза, (3) S-аденозилгомоцистеин гидролаза, (4) цистатионин-β-синтаза, (5) цистатионаза, (6) гомоцистеин метилтрансфераза, (7) бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза

быть полезны добавки бетаина (триметилглицина), донора метильных групп для реметилирования гомоцистеина в метионин. В некоторых случаях помогают добавки B_{12} и фолата. Диета и бетаин часто требуются для контроля уровня гомоцистеина в плазме даже пациентам с пиридоксин-чувствительной формой. При эффективном контроле концентрации гомоцистеина в плазме прогноз благоприятный.

БОЛЕЗНЬ «КЛЕНОВОГО СИРОПА» (ЛЕЙЦИНОЗ)

Болезнь «кленового сиропа» является аутосомно-рецессивным заболеванием, также называемым **кетоацидурией разветвленных цепей**. Причиной становится дефицит декарбоксилазы, которая инициирует деградацию кетокислотных аналогов трех аминокислот с разветвленными цепями — лейцина, изолейцина и валина (рис. 53.3). Классическая болезнь «кленового сиропа» является редкой (1 : 250 000) в общей популяции, но значительно чаще встречается в некоторых изолированных популяционных группах (меннониты в Пенсильвании, 1 : 50). Он включена в рекомендованную универсальную неонатальную скрининговую панель.

Хотя болезнь «кленового сиропа» имеет варианты с интермиттирующим и поздним дебютом, **клинические проявления** классической формы обычно развиваются в первые 4 недели после рождения. Часто отмечаются отказ от кормления, рвота и тахипноэ, однако кардинальным признаком является глубокое угнетение центральной нервной системы, проявляющееся чередованием гипотонии и гипертонии (**спазмы мышц-разгибателей**), опистотонусом и судорогами. Моча имеет запах кленового сиропа.

Лабораторные признаки болезни «кленового сиропа» включают гипогликемию и варьирующее наличие метаболического ацидоза с повышением неопределяемых анионов; ацидоз частично вызван органическими кислотами с разветвленными цепями, присутствующими в плазме. Болезнь следует подозревать в случае наличия в моче кетонов при отсутствии или низком уровне β-гидроксибутирата. Быстрый и более специфичный тест демонстрирует быстрое образование обильного белого осадка при добавлении к образцу мочи 2,4-динитрофенилгидразина. Это происходит, поскольку кетокислоты с разветвленными цепями, присутствующие в моче (но не β-гидроксибутират или ацетоацетат), реагируют с 2,4-динитрофенилгидразином.

Точный диагноз болезни «кленового сиропа» ставится на основании значительного увеличения содержания в плазме лейцина, в меньшей степени — изолейцина и валина, а также избытка аллоизолейцина в плазме. Профиль органических кислот в моче обычно аномальный и показывает наличие кетокислотных дериватов аминокислот с разветвленными цепями. Диагноз может быть подтвержден обнаружением патогенных вариантов одного из трех генов: *BCKDHA*, кодирующего альфа-субъединицу BCKA декарбоксилазы (E1) (болезнь «кленового сиропа» тип 1A); *BCKDHB*, кодирующего бета-субъединицу BCKA декарбоксилазы (E1) (болезнь «кленового сиропа» тип 1B); и *DBT*, кодирующего субъединицу дигидролипоил трансацилазы (E2) (болезнь «кленового сиропа» тип 2).

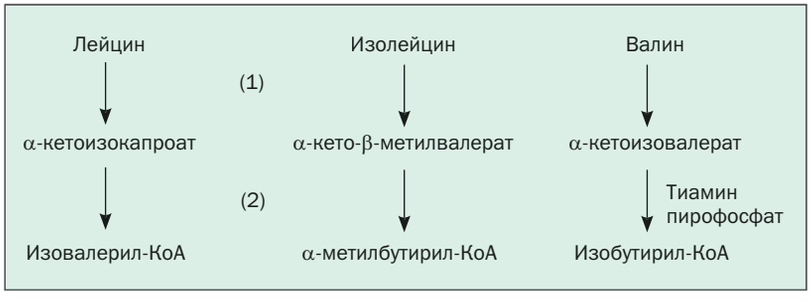


РИС. 53.3 Метаболизм аминокислот с разветвленными цепями. (1) Аминотрансферазы, (2) дегидрогеназный комплекс α-кетокислот

Обеспечение адекватной калорийности и белкового компонента питания при **ограничении лейцина** является важнейшей составляющей лечения острого и хронического течения болезни. Обычный катаболический стресс, например инфекция или роды у беременной женщины с лейцинозом, может вызвать клиническое обострение. Наиболее тяжелым осложнением метаболической декомпенсации становится отек мозга. Он требует лечения в отделении интенсивной терапии. Эффективным лечением лейциноза является трансплантация печени.

НАРУШЕНИЯ ВЫВЕДЕНИЯ АММИАКА

Наследственные дефициты ферментов были описаны для каждой стадии синтеза мочевины (рис. 53.4). Сейчас неонатальный скрининг не выявляет все нарушения цикла мочевины. В США наиболее часто встречаются дефицит орнитин карбамоилтрансферазы (ОКТ) и аргининсукцинат-лиазы (АСЛ).

Дефицит ОКТ является Х-сцепленным. Патогенные варианты имеют широкий диапазон: от полной делеции гена до замены единичного нуклеотида. Если фермент не функционален, у больных мальчиков активность ОКТ отсутствует, и они чаще всего умирают вскоре после рождения. Девочки гетерозиготны и вследствие лионизации могут иметь значительный дефицит фермента; болезнь может проявиться в любой период жизни. Клиническая картина варьирует: от летального исхода у мальчиков (кома, энцефалопатия) до клинической нормальности у значительного процента девочек. Встречаются также случаи позднего дебюта у мужчин. У девочек проявления включают повторяющиеся эпизоды рвоты, летаргию, судороги, задержку развития, психозы и временами спутанность сознания. Больные девочки могут спонтанно отказаться от белковой пищи.

Тесты, подтверждающие дефицит ОКТ, включают профиль аминокислот в плазме, который может показать сниженные концентрации цитруллина и аргинина и повышенные — глутамата и аланина. Профиль органических кислот в моче демонстрирует повышенную экскрецию оротовой кислоты после белковой нагрузки или одновременном введении аллопуринола. Доступно тестирование на патогенные варианты, делецию и секвенирование всей кодирующей области гена ОКТ.

Дефицит АСЛ является аутосомно-рецессивным; у большинства детей в США он выявляется в процессе неонатального скрининга как результат повышения уровня цитруллина. Диагноз подтверждается повышенным уровнем аргинин-янтарной кислоты в моче.

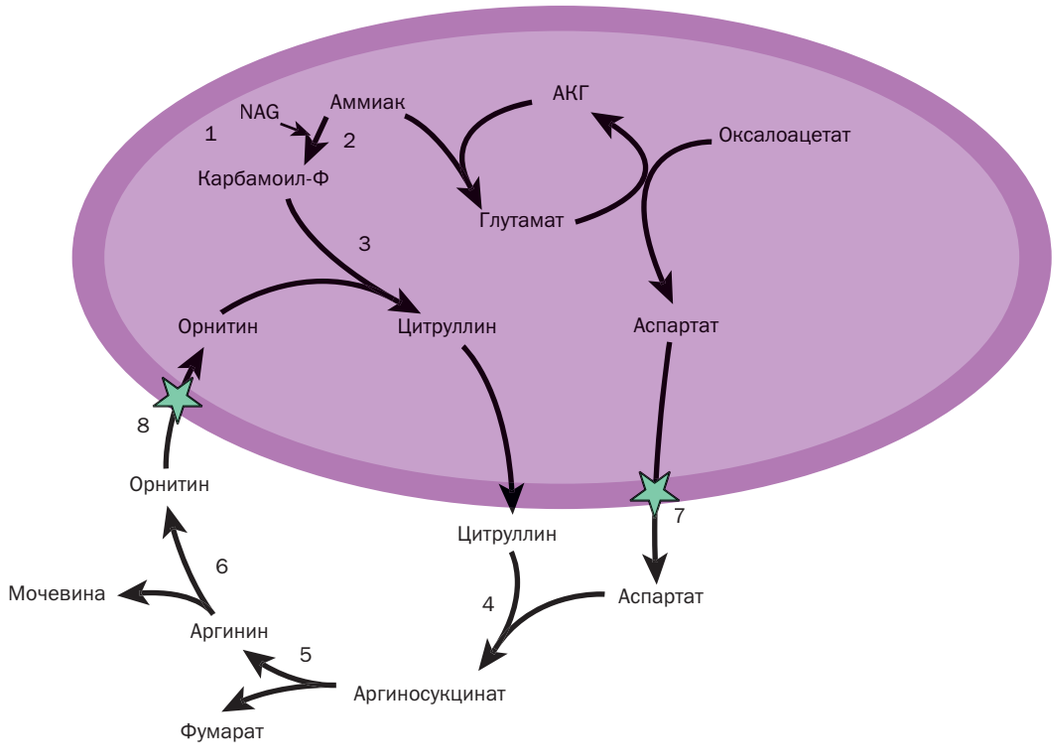


РИС. 53.4 Цикл мочевины. Участки ферментных дефектов. (1) N-ацетилглутаматсинтаза (NAG), (2) карбамоилфосфатсинтетаза, (3) орнитин карбамоилтрансфераза, (4) аргининосукцинат синтетаза, (5) аргининсукцинат-лиаза, (6) аргиназа, (7) цитрин, (8) орнитин транслокатор (звезда). АКГ — альфа-кетоглутарат

Лечение гипераммониемии

Во время эпизодов симптоматической гипераммониемии снижают потребление белка и внутривенно вводят глюкозу в количестве, достаточном для подавления катаболизма эндогенных белков. Аммиак может выводиться с помощью агентов альтернативного пути, **бензоата натрия и фенилацетата натрия**, которые экскретируются с мочой в качестве конъюгатов глицина и глутамина. Дефицит аргинина восполняется. При очень высоких уровнях аммиака (> 1000 мкМ) или рефрактерности к терапии требуется непосредственное выведение аммиака с помощью гемодиализа или гемофильтрации (но не перитонеального диализа). Необходим тщательный мониторинг неврологического статуса и немедленное лечение при отеке мозга. Несмотря на успешное лечение гипераммониемических кризов, долговременный прогноз для мальчиков с тяжелым неонатальным дефицитом ОКТ и всех детей с тяжелым дефицитом АСЛ является осторожным. Ранняя трансплантация печени увеличила выживаемость, особенно у мальчиков с тяжелым дефицитом ОКТ.

Ограничение белков до необходимого дневного минимума — основа лечения всех нарушений цикла мочевины. Кристаллические незаменимые аминокислоты могут вводиться в количествах, минимально необходимых для поддержания синтеза белков. Аргинин является незаменимой аминокислотой, и если его синтез через цикл мочевины серьезно нарушен, необходимы добавки аргинина или цитруллина за исключением случаев дефицита аргиназы. Поддерживающая терапия фенилбутиратом (который метаболизируется в фенилацетат) предотвращает накопление аммиака.

НАРУШЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ТРАНСПОРТА, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТРАНСПОРТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПОЧКАХ И КИШЕЧНИКЕ

Цистинурия представляет собой нарушение почечно-канальцевого транспорта цистина, лизина, аргинина и орнитина. Хотя при некоторых генетических формах затрагивается и кишечный транспорт, симптомы в основном обусловлены нарушениями транспорта в почках. Концентрация цистина превышает его растворимость и приводит к образованию почечных камней. Оценка и диагноз основаны на экскреции аминокислот в моче. Информативным может быть ДНК-анализ. **Лечение** заключается в повышении растворимости цистина с помощью включения его в комплексы с такими соединениями, как пеницилламин.

Кишечный транспорт триптофана нарушается при **синдроме Хартнупа**; результатом этого нарушения являются пеллагра-подобные симптомы. Диагноз основан на исследовании аминокислот в моче. Лечение триптофаном улучшает клинические результаты.

ГЛАВА 54

Нарушения, связанные с органическими кислотами

Нарушения метаболизма органических кислот

Нарушения метаболизма органических кислот связаны с блокированием путей аминокислотного катаболизма, что

приводит к накоплению отдельных органических кислот в крови и моче. Лечение направлено на конкретное нарушение и включает ограничение субстратов-предшественников и назначение ферментных кофакторов, если это возможно. Прогноз при пропионовой или метилмалоновой ацидемии, начавшейся в неонатальный период, обычно неблагоприятный, однако на него может повлиять частота и тяжесть кризов, и, если диагноз ставится до развития первого симптоматического эпизода, прогноз улучшается. Трансплантация печени у некоторых пациентов показала обнадеживающие результаты. Подтверждающее тестирование включает профиль органических кислот в моче и профиль аминокислот в плазме. Более специфическое тестирование требует измерения уровня ферментов в соответствующих тканях. Если результаты теста указывают на определенное заболевание, анализ ДНК может выявить патогенный вариант.

ПРОПИОНОВАЯ И МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИИ

Пропионовая и метилмалоновая ацидемии являются результатом сбоев в серии реакций, называемой пропионатным метаболическим путем (рис. 54.1). Нарушения отдельных этапов этого пути приводят к **кетозу** и **гиперглицинемии**. Пропионовая и метилмалоновая ацидемии диагностируются при неонатальном скрининге методами тандемной масс-спектрометрии. **Клинические проявления** обоих этих нарушений у новорожденных включают тахипноэ, рвоту, летаргию, кому, перемежающийся кетоацидоз, гиперглицинемию, нейтропению, тромбоцитопению, гипераммониемию и гипогликемию. Если эти нарушения не диагностируются при неонатальном скрининге, у детей наблюдаются перемежающиеся эпизоды метаболического ацидоза. Кризы случаются в периоды катаболического стресса, например при повышении температуры, рвоте и диарее; они также могут произойти без определенного провоцирующего события. Во время периодов нейтропении повышается риск серьезных бактериальных инфекций. Часто наблюдается «неспособность к процветанию» (Failure to Thrive) и нарушения развития.

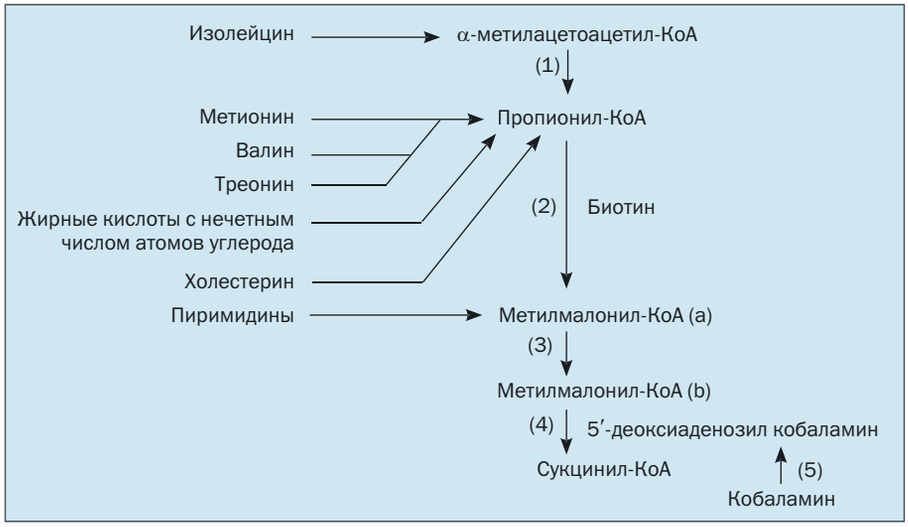


РИС. 54.1 Метаболический путь пропионата. (1) β-кетотиолаза, (2) пропионил-КоА-карбоксилаза, (3) метилмалонил-КоА-изомераза, (4) метилмалонил-КоА-мутаза, (5) метаболический путь кобаламина

Пропионовая ацидемия связана с дефицитом пропионил-КоА-карбоксилазы, фермента, имеющего две пары идентичных субъединиц. Все формы пропионовой ацидемии наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обусловлены патогенными вариантами одной из субъединиц**. Метилмалоновая ацидемия** — это результат дефицита метилмалонилмутазы, который может быть вызван патогенными вариантами гена самого белка или одного из этапов синтеза кобаламина (B_{12}), который является кофактором для этого фермента. Комплекс дефектов метаболизма кобаламина приводит к другим формам метилмалоновой ацидемии, некоторые из которых связаны с гипергомоцистинемией. В некоторых случаях помогает **лечение** высокими дозами гидроксокобаламина (активной формы витамина B_{12}).

Лечение пропионовой ацидемии и B_{12}-нечувствительных форм метилмалоновой ацидемии включает ограничение белков в рационе и медицинское питание с исключением определенных аминокислотных предшественников пропионил-КоА (изолейцина, валина, метионина и треонина). Часто необходимы добавки карнитина, поскольку он теряется с мочой в виде ацилкарнитинов. Кишечные бактерии вырабатывают значительные количества пропионата, таким образом, антибактериальное лечение, сокращающее популяцию этих бактерий, благоприятно влияет на пропионовую ацидемию и метилмалоновую ацидемию, нечувствительную к витамину B_{12}.

ИЗОВАЛЕРИАНОВАЯ АЦИДЕМИЯ

Изовалериановая ацидемия является результатом блокирования катаболизма лейцина. Ее клинические проявления подобны тем, что развиваются при нарушениях метаболизма пропионата. Сильный аромат изовалериановой кислоты приводит к **сладкому запаху ног** у больных младенцев. Терапия включает ограничение лейцина и назначение глицина в качестве альтернативного пути для связывания изовалериановой кислоты (рис. 54.2) и экскреции ее с мочой.

ГЛУТАРОВАЯ АЦИДЕМИЯ I

Глутаровая ацидемия I является результатом нарушений конечного этапа катаболизма лизина. Это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом глутарил-КоА-дегидрогеназы (рис. 54.3). **Клинические проявления** включают **макроцефалию** (хотя окружность головы может быть и нормальной), заметную при рождении. До появления неонатального скрининга более 70% детей имели метаболические инсультоподобные эпизоды, связанные с инфарктом базальных ганглиев и **дистонию**, которая обычно развивается после эпизодов интеркуррентной болезни, хотя может быть отражением родового стресса или дородовых травм. Лечение включает диету с ограничением белков и медицинское питание с исклю-

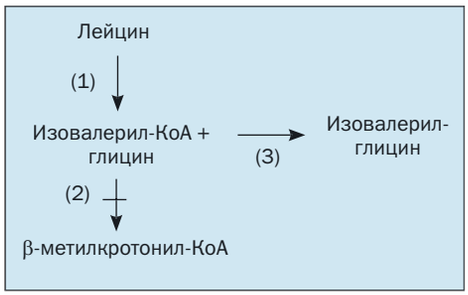


РИС. 54.2 Метаболизм при изовалериановой ацидемии. (1) Катаболический путь лейцина (трансаминирование и декарбоксилирование), (2) изовалерил-КоА-дегидрогеназа, (3) глицин-ацилтрансфераза. КоА — кофермент А

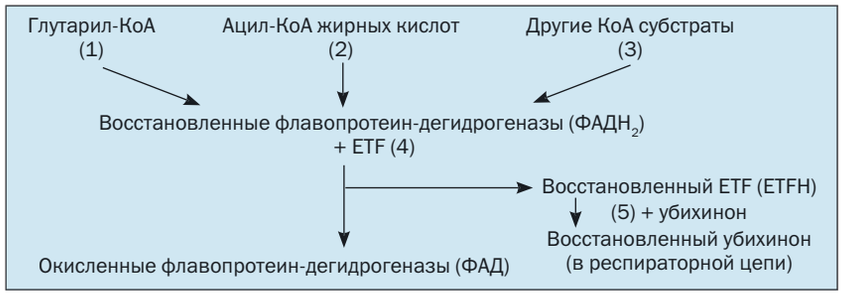


РИС. 54.3 Схема метаболизма флавопротеинов в связи с глутаровой ацидурией типов I и II. (1) Глутарил-КоА-дегидрогеназа (дефицит при глутаровой ацидурии типа I), (2) Ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, (3) другие флавопротеин-дегидрогеназы, (4) ETF (дефицит приводит к глутаровой ацидурии типа II), (5) ETF-убихинон оксидоредуктаза (дефицит приводит к глутаровой ацидурии типа II). КоА — кофермент А, ETF — электронпереносящий флавопротеин

чением лизина, а также активное лечение интеркуррентных заболеваний. Несмотря на лечение, примерно у одной трети детей развиваются неврологические симптомы.

ДЕФИЦИТ БИОТИНИДАЗЫ И ГОЛОКАРБОКСИЛАЗЫ

Биотин — это витамин, который ковалентно связан со многими карбоксилазами и не может перерабатываться в организме в связанной форме. Наследственная недостаточность биотина значительно повышает потребность в его поступлении с пищей. У лиц с наследственным дефицитом биотина симптомы развиваются при обычном рационе питания. Клинические признаки могут появиться у новорожденных, но иногда развиваются в позднем младенческом возрасте: все зависит от степени дефицита.

Клинические проявления дефицита биотина разнообразны (судороги, гипотония, нейросенсорная глухота, алопеция, кожная сыпь, метаболический ацидоз, иммунодефициты) и зависят от того, какие ферменты и в каких тканях в наибольшей степени лишены биотина. Карбоксилирование является ключевой реакцией в метаболизме органических кислот; большинство пациентов с дефицитом биотинидазы экскретируют аномальные количества некоторых органических кислот, среди которых наиболее важен β-метилкротонилглицин. Помимо дефицита биотинидазы, наследственный дефицит голокарбоксилазы синтетазы вызывает тяжелое заболевание и аналогичную картину органической ацидурии. Оба заболевания хорошо поддаются лечению высокими дозами биотина (5–20 мг/день). Подтверждающее тестирование включает количественное измерение активности биотинидазы.

ГЛАВА 55

Нарушения метаболизма жирных кислот

Нарушения окисления жирных кислот

Жирные кислоты образуются в результате гидролиза триглицеридов и катаболизма жиров. Катаболизм жирных кислот (рис. 55.1) осуществляется в результате ступенчатого окислительного отщепления ацильных 2-углеродных фрагментов в виде ацетильных групп (каждая в форме ацетил-кофермента-А [КоА]). Реакции катализируются группой ферментов, специфичных в отношении длины цепей и других свойств жирных кислот: ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинными цепями (*англ.* VLCAD), гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с длинными цепями (*англ.* LCHAD), или трифункциональный белок, ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD) и ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с короткими цепями (SCAD).

Дефицит MCAD является самой распространенной врожденной ошибкой β-окисления. Гипокетотическая гипогликемия часто проявляется в виде заболевания, напоминающего синдром Рейе с гипогликемией и повышением уровня печеночных ферментов. Так же происходит жировая инфильтрация печени. Истинная печеночная недостаточность встречается редко. Эпизоды могут повторяться у пациента или в семье. Описаны случаи **синдрома внезапной младенческой смерти** детей с врожденным дефицитом MCAD, возможно, вызванные гипогликемией. **Лечение** требует избегать пропусков приема пищи и обеспечивать надлежащую калорийность при повышении температуры и других видах метаболического стресса. При рвоте часто требуется парентеральное (внутривенное) введение декстрозы.

Дефицит VLCAD и LCHAD (трифункционального белка) приводит к выраженной миопатии и кардиомиопатии. Кардиомиопатия быстро обратима при соблюдении надлежащей диеты. Дефицит LCHAD сопровождается ретинопатией в более позднем детском возрасте. Все расстройства β-окисления сопровождаются дефицитом карнитина из-за активного выведения с мочой эфиров карнитина не полностью окисленных жирных кислот. Измерение уровня карнитина в плазме полезно для мониторинга этого дефицита, который приводит к слабости и боли в мышцах; у некоторых наблюдается миоглобинурия.

Дефицит **гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы**, хотя и не является нарушением β-окисления, значительно снижает способность печени адаптироваться к голоданию, нарушая кетогенез (рис. 55.1). Клинические проявления такие же как при дефиците MCAD, за исключением того, что недостаток карнитина менее выражен.

Диагноз нарушений β-окисления устанавливается на основе клинической картины и **гипокетотической гипогликемии**. Диагностическим являются аномальные профили

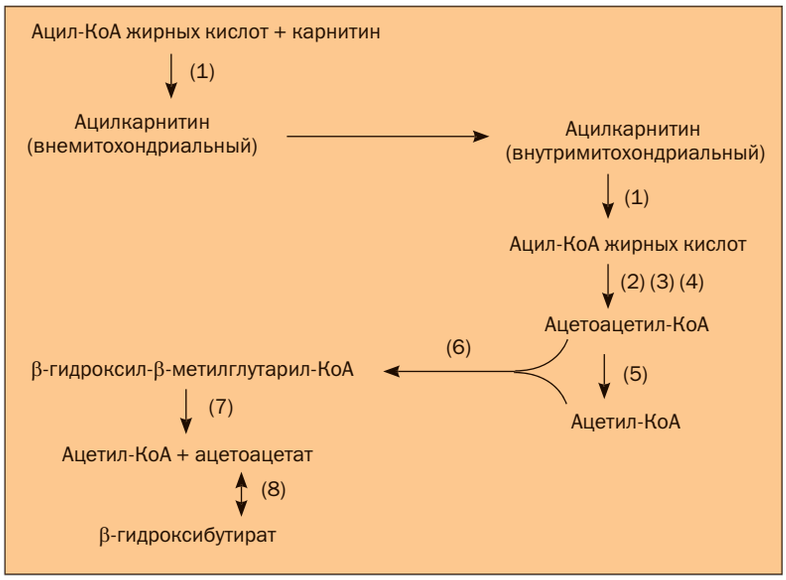


РИС. 55.1 Схема катаболизма жирных кислот и образования кетоновых тел. (1) Карнитин ацил-КоА-дегидрогеназа; (2) ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с длинными цепями (трифункциональный белок); (3) ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной цепи; (4) ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с короткими цепями; (5) β-кетитиолаза; (6) β-гидроксил-β-метилглутарил-КоА-синтаза; (7) β-гидроксил-β-метилглутарил-КоА-лиаза; (8) β-гидроксибутират дегидрогеназа. КоА — кофермент А

органических кислот и ацилглицина в моче наряду с профилями ацилкарнитина и свободных жирных кислот в плазме. Для подтверждения требуется измерение уровня ферментов и/или ДНК-тест. Профиль ацилкарнитинов в культуре кожных фибробластов может быть полезным, если другие методы не дали однозначного подтверждения диагноза. При дефиците MCAD значительный процент случаев обусловлен одним патогенным вариантом — c. 985 A→G, особенно у детей из Северной Европы. Лечение включает регулярное питание, а также обеспечение адекватного количества жидкости и калорий в периоды метаболического стресса, например при высокой температуре. При дефиците MCAD следует избегать триглицеридов со средней длиной цепи. При нарушениях метаболизма длинноцепочечных жирных кислот употребление жирных кислот со средней длиной цепи улучшает энергообмен в мышцах.

ГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ II ТИПА

Глутаровая ацидурия II типа (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ) является клиническим заболеванием, вызванным дефектом переноса электронов от флавин-аденин динуклеотидов к электронно-транспортной цепи (электронпереносящего флавопротеина [ETF] или ETF-дегидрогеназы); этот дефект приводит к дефициту многочисленных ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот (рис. 55.1). Не следует путать это заболевание с глутаровой ацидемией (см. главу 54). Если фермент нефункциональный, обычно присутствуют врожденные аномалии, включая почечные кисты, лицевые мальформации, стопу-качалку и гипоспадии. При тяжелом поражении у детей развивается некетотическая гипогликемия, метаболический ацидоз, ноги приобретают сладкий запах вскоре после рождения; такие дети часто умирают в неонатальный период. В менее тяжелых случаях у ребенка эпизодически проявляются симптомы, напоминающие синдром Рейе. При этом сложном мультисистемном заболевании может присутствовать выраженная скелетная и сердечная миопатия. Дебют в более позднем детском возрасте проявляется повторяющимися эпизодами гипогликемии и миопатии. **Лечение** у младенцев с полной недостаточностью ферментов неэффективно. При более легких формах необходимо избегать голодания; при метаболическом стрессе важно обеспечивать достаточное количество калорий. В некоторых случаях эффективно назначение рибофлавина. Глутаровая ацидурия II типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические тесты обычно выявляют аномальные профили органических кислот и ацилкарнитина. Диагноз может быть подтвержден аномальными результатами анализа окисления жирных кислот или результатами ДНК-теста.

ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА

Карнитин является важнейшим кофактором транспорта длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану (рис. 55.1). У человека он синтезируется из лизина; он также присутствует в красном мясе и молочных продуктах. Дефицит карнитина может быть первичным (вызванным недостаточным поступлением, синтезом или транспортом карнитина) или вторичным (вызванным экскрецией повышенных количеств карнитина в виде карнитил-эфиров у пациентов с другими врожденными ошибками метаболизма; лечением препаратами вальпроевой кислоты, которая образует комплексы с карнитином; или заместительной почечной терапией). Первичный системный дефицит карнитина является редким и связан с неадекватной почечной реабсорбцией карнитина из-за наличия патогенных вариантов натрий-зависимых транспортеров карнитина. Он хорошо лечится восполнением дефицита карнитина. Существует множество примеров вторичного дефицита карнитина при органических ацидуриях; наиболее выражен дефицит карнитина при нарушениях пропионатного пути и β-окисления жирных кислот с длинными и средними цепями. Клинические проявления дефицита карнитина включают гипокетотическую гипогликемию, летаргию, вялость, мышечную слабость, кардиомиопатию и внезапную смерть.

ГЛАВА 56
Лизосомные и пероксисомные болезни

Пероксисомные болезни

Пероксисомы — это субклеточные органеллы, участвующие в метаболизме и биосинтезе желчных кислот, мембранных фосфолипидов и β-окислении жирных кислот с длинными цепями. Заболевания вызваны нарушением функции пероксисомных ферментов и аномальным пероксисомным биогенезом. **Клинические симптомы** разнообразны и включают

отставание в развитии, **дисморфизмы** скелета и головы. Синдром Цельвегера, неонатальная адренолейкодистрофия и младенческая болезнь Рефсума являются примерами нарушения биогенеза пероксисом. **Синдром Цельвегера** представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание (1 : 100 000 рождений), называемое также *цереброгепаторенальным* синдромом. Пероксисомы фактически отсутствуют, как и нормальные пероксисомные функции, включая окисление жирных кислот с очень длинными цепями. Признаки болезни включают очень высокий лоб, плоские надбровные дуги, широкие роднички, гепатомегалию и гипотонию. Часто встречаются и другие отклонения. Рано проявляются «неспособность к процветанию» (Failure to Thrive), судороги и нистагм; смерть обычно наступает на первом году жизни. Болезнь Рефсума, неонатальная адренолейкодистрофия и малоновая ацидурия являются примерами дефицита одного пероксисомного фермента. Диагностическое тестирование включает измерение содержания жирных кислот с очень длинными цепями и пипеколиновой кислоты в моче. Для некоторых заболеваний, особенно обусловленных одним из генов *PEX,* доступно молекулярное тестирование. Большинство из этих заболеваний неизлечимы, однако пересадка костного мозга может помочь при Х-сцепленной адренолейкодистрофии (Х-АЛД), если операция проведена до появления симптомов.

Х-АЛД добавлена к рекомендованной скрининговой панели. Это заболевание (1 : 20 000 мальчиков) вызвано дефектом пероксисомного мембранного белка. У мальчиков с патогенными вариантами гена различают три основных фенотипа: церебральная форма с дебютом в детстве, адреномиелонейропатия (АМН) и болезнь Аддисона. Примерно 20% женщин-носительниц имеют легкую форму фенотипа АМН. Мужской фенотип нельзя предсказать ни на основе анализа уровня жирных кислот с очень длинными цепями, ни на основе генотипа. Детская церебральная форма является тяжелым прогрессирующим заболеванием, которое начинается с симптомов невнимательности и прогрессирует до полного слабоумия в течение 6 месяцев. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) может рассматриваться на ранних стадиях церебральной формы у мальчиков с подтвержденным на МРТ вовлечением мозга. Из-за значительного риска трансплантация ГСК не рекомендуется пациентам с вовлечением мозга по данным МРТ, но с минимальными нейропсихологическими изменениями (IQ > 80) и нормальными результатами неврологического осмотра. Терапия кортикостероидами может быть жизненно важной для пациентов с признаками только АМН или только болезни Аддисона. Наиболее чувствительными индикаторами дисфункции надпочечников являются повышенные уровни АКТГ в плазме и нарушенный ответ кортизола на АКТГ-стимуляцию.

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Лизосомы — это субклеточные органеллы, содержащие ферменты, необходимые для деградации сложных **гликозаминогликанов**, также называемых мукополисахаридами. Гликозамины являются макромолекулами, выполняющими ряд важных функций в клетках. Генетические нарушения развиваются в результате неправильного образования самих лизосом, дефицита гидролитических ферментов, нарушений механизмов защиты внутрилизосомных ферментов от гидролитического разрушения, или транспорта материалов в лизосомы и удаления метаболитов из лизосом. Эти материалы накапливаются в клетках и в итоге приводят к их разрушению, особенно в нервной системе. Клинические симптомы разнообразны и отражают специфику лизосомных функций в тканях и скорость метаболизма соединений, цикл которых нарушается (таблица 56.1). Некоторые нарушения становятся очевидными только во взрослом возрасте. Накопление метаболитов в солидных органах приводит к гепатоспленомегалии. В некоторых случаях поражаются многие ткани, но не мозг; у некоторых больных поражается только мышечно-скелетная система. Многие из таких нарушений характеризуются задержкой развития, помутнением роговицы, ограничением подвижности суставов. Накопление в тканях верхних и нижних дыхательных путей приводит к нарушению дыхательной функции. При некоторых лизосомных нарушениях развивается неиммунная водянка плода.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Большинство случаев болезни Помпе (см. главу 52) и мукополисахаридоз I типа (МПС1) обнаруживаются при скрининговых тестах крови новорожденных в тех штатах, где используется данный тест. Однако это тестирование дает высокий процент ложноположительных результатов. Диагностическое тестирование включает измерение содержания гликозаминогликанов в моче и специальный анализ на активность лизосомных ферментов в белых клетках крови. Если тест мочи оказывается положительным, он помогает непосредственно измерить содержание отдельных ферментов. Если тест отрицательный, это не исключает лизосомную болезнь накопления; если клинические признаки указывают на лизосомную болезнь, следует провести другие тесты. При болезнях с известными патогенными вариантами молекулярное тестирование подтверждает диагноз и является важным способом прояснить статус ребенка с положительным скрининговым тестом. Точный диагноз, тестирование на определение носителя гена и оценка членов семьи, находящихся в группе риска, часто требуют комплексного подхода. Установление точного диагноза приобретает все большую важность, поскольку лечение некоторых болезней лизосомного накопления наиболее эффективно, если начато рано.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Для некоторых лизосомных болезней существует лечение, направленное на конкретное метаболическое нарушение. При отдельных заболеваниях, например при болезни Гоше, пероральные препараты могут успешно снижать накопление метаболитов, не катализируемых в лизосомах. В некоторых случаях наиболее эффективным механизмом восстановления лизосомной функции является трансплантация костного мозга (стволовых клеток). В других случаях недостаток гидролитического фермента можно восполнить его посто-

ТАБЛИЦА 56.1 Лизосомные болезни накопления

БОЛЕЗНЬ (ЭПОНИМ)	ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА	КЛИНИЧЕСКИЙ ДЕБЮТ	МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДИЗОСТОЗ	РОГОВИЦА	СЕТЧАТКА	ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКА	ЦНС	НАКОПЛЕНИЕ В МОЧЕ	БКК / КОСТНЫЙ МОЗГ	КОММЕНТАРИИ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ (МПС)											
МПС I (Гурлер)	α-L-идоронидаза	1 г.	Да	Замутнена	—	Увеличены	Глубокая потеря функций	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	Кифоз, РУСП	Да: Шейе и Гурлер — Шейе
МПС II (Хантера)	Идуронат-2-сульфатаза	1–2 г.	Да	Ясная	Дегенерация, папилледема	Увеличены	Медленная потеря функции	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	Х-сцепленный	Да
МПС III (Санфилиппо)	Один из ферментов деградации гепаран-сульфата	2–6 лет	Легкий	Ясная	—	Печень + увеличена	Быстрая потеря функции	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	—	Б/х несколько типов
МПС IV (Моркио)	Галактозо-6-сульфатаза или β-галактозидаза	2 г.	Нет, карликовость, деформации	Слегка замутнена	—	—	Норма	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	—	Да
МПС VI (Марото — Лами)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	2 г.	Да	Замутнена	—	Нормальный размер	Норма	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	—	Да
МПС VII (Слая)	β-глюкуронидаза	Разный неонатальный	Да	+ замутнена	—	Увеличены	+ поражена	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	Неиммунная водянка	Да
ЛИПИДОЗЫ											
Глюкозил церамидный липидоз (Гоше 1)	Глюкоцереброзидаза	Любой возраст	Нет	Ясная	Норма	Увеличены	Норма	Нет	Клетки Гоше в к/м	Переломы костей	Как правило, вариабельны
Глюкозил церамидный липидоз 2 (Гоше 2)	Глюкоцереброзидаза	Внутриутробный — 2 г.	Нет	Ясная	Норма	Увеличены	Глубокая потеря функций	Нет	Клетки Гоше в к/м	—	Да
Сфингомиелиновый липидоз A (Ниманна — Пика A)	Сфингомиелиназа	1-й мес.	Нет	Ясная	Вишнево-красные пятна (50%)	Увеличены	Глубокая потеря функций	Нет	Пенные клетки в к/м	—	Нет
Сфингомиелиновый липидоз B (Ниманна — Пика B)	Сфингомиелиназа	1-й мес. или позже	Нет	Ясная	Норма		Норма	Нет	Пенные клетки в к/м	—	Да
Болезнь Ниманна — Пика C	Транспорт лизосомного холестерола (ген NPC1)	Внутриутробный — до подросткового	Нет	Ясная	Норма	Увеличены	Вертикальная офтальмоплегия, дистония, каталепсия, судороги	Нет	Пенные клетки и голубые гистиоциты в к/м	Патогенез отличается от типов A и B	Летальна при дебюте от неонатального до подросткового

GM2 ганглиозидоз (Тея — Сакса)	Гексозаминидаза А	3–6 мес.	Нет	Ясная	Вишнево-красные пятна	Норма	Глубокая потеря функций	Нет	Норма	Вариант болезни Санд-хоффа	Да
Генерализованный ганглиозидоз GM1	β-галактозидаза	От рождения до 1 мес.	Да	Ясная	Вишнево-красные пятна	Увеличены	Глубокая потеря функций	Нет	Включения в БКК	—	Да
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	1–2 г.	Нет	Ясная	Норма	Норма	Глубокая потеря функций	Нет	Норма	—	Да
Болезнь Фабри	α-галактозидаза А (цереброзидаза)	Детство, подростковый	Нет	Помутнение при щелевой лампе	—	Печень может быть увеличена	Норма	Нет	Норма	Х-сцепленная	Нет
Галактозилцерамидный липидоз (Краббе)	Галактоцереброзид-β-галактозидаза	Первые месяцы жизни	Нет	Ясная	Атрофия зрительного нерва	Норма	Глубокая потеря функций	Нет	Норма	Не лизосомное накопление	Да
Болезнь Вольмана	Кислая липаза	Неонатальный	Нет	Ясная	Норма	Увеличены	Глубокая потеря функций	Нет	Включения в БКК	Недавно одобрена новая терапия	Да
Липогрануломатоз Фарбера	Кислая церамидаза	1–4 мес.	Нет	Обычно ясная	Вишнево-красные пятна	Могут быть увеличены	Норма или нарушение	Обычно нет	—	Артрит, узелки	Да
МУКОЛИПИДОЗЫ (МЛ) И КЛИНИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ											
Сиалидоз II (ранее МЛ I)	Нейраминидаза	Неонатальный	Да	Помутнение	Вишнево-красные пятна	Увеличены	Да	Олигосахариды	Вакуолизированные лимфоциты	—	Да (см. галактосиалидоз)
Сиалидоз I (ранее МЛ I)	Нейраминидаза	Обычно после 10 лет	Нет	Мелкие помутнения	Вишнево-красные пятна	Норма	Миоклонус, судороги	Олигосахариды	Обычно нет	Синдром вишнево-красных пятен / миоклонуса	Разная тяжесть
Галактосиалидоз	Отсутствие PP/CathA приводит к потере нейраминидазы β-галактозидазы	Обычно после 10 лет	Часто	Помутнение	Вишнево-красные пятна	Иногда увеличены	Миоклонус, судороги, умственная отсталость	Олигосахариды	Пенные лимфоциты	Дебют от 1 до 40 лет	Врожденная и младенческая формы как сиалидоз II типа
МЛ II (I-клеточная болезнь)	Маннозилфосфотрансфераза	Неонатальный	Да	Помутнение	—	Печень часто увеличена	Глубокая потеря функций	Олигосахариды	Нет	Гиперплазия десен	Нет
МЛ III (псевдо-Гурлер полидистрофия)	Маннозилфосфотрансфераза	2–4 г.	Да	Позднее помутнение	Норма	Нормальный размер	Умеренная потеря функций	Олигосахариды	Нет	—	Нет

ТАБЛИЦА **56.1** Лизосомные болезни накопления (*окончание*)

БОЛЕЗНЬ (ЭПОНИМ)	ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА	КЛИНИЧЕСКИЙ ДЕБЮТ	МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДИЗОСТОЗ	РОГОВИЦА	СЕТЧАТКА	ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКА	ЦНС	НАКОПЛЕНИЕ В МОЧЕ	БКК / КОСТНЫЙ МОЗГ	КОММЕНТАРИИ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
Множественный дефицит сульфатазы	Многие сульфатазы	1–2 г.	Да	Обычно ясная	Обычно норма	Увеличены	Глубокая потеря функций	Кислые мукополисахариды	Тельца Альдер — Рейли (БКК)	Ихтиоз	Да
Аспартилгликозаминурия	Аспартилглюкозаминидаза	6 мес.	Легкий	Ясная	Норма	Раннее поражение печени	Глубокая потеря функций	Аспартилглюкозамин	Включения в лимфоцитах	Катаракты	Нет
Маннозидоз	α-маннозидаза	1-й мес.	Да	Замутнена	—	Печень увеличена	Глубокая потеря функций	Обычно нет	Включения в лимфоцитах	Катаракты	Да
Фукозидоз	α-фукозидаза	1-й мес.	Да	Ясная	Возможна пигментация	Обычно увеличены	Глубокая потеря функций	Олигосахариды	Включения в лимфоцитах	—	Да
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФЕКТАМИ ЛИЗОСОМНОГО ПРОТЕОЛИЗА											
Нейрональный цероидный липофусциноз (Баттена)	Нарушения лизосомного протеолиза	6 мес. — 10 лет, взрослая форма	Нет	Норма	Возможен коричневый пигмент	Норма	Атрофия зрительного нерва, судороги, деменция			Постоянная клиническая картина, время варьирует	Этиология зависит от возраста
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФЕКТАМИ СИНТЕЗА ЛИЗОСОМНОЙ МЕМБРАНЫ											
Кардиомиопатия, миопатия, умственная отсталость, болезнь Данона	Lamp-2 (структурный белок лизосом	5–6 лет	Нет	Норма	Норма	Гепатомегалия	Задержка развития, судороги			Х-сцепленная детская болезнь, только у мальчиков	Различное время появления признаков
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛИЗОСОМНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ											
Нефропатический цистиноз	Дефект транспорта цистина из лизосом в цитоплазму	6 мес. — 1 г.	Нет	Кристаллы цистина	Пигментная ретинопатия	Часто гепатомегалия	Норма	Генерализованная аминоацидурия	Повышенный цистин в БКК	Эффективно лечение цистеамином	Да
Болезнь Салла	Дефект транспорта сиаловой кислоты из лизосом в цитоплазму	6–9 мес.	Нет	Норма	Норма	Норма	Отставание в развитии, атаксия, нистагм, экзотропия	Сиаловая ацидурия	Возможны вакуолизированные лимфоциты	У некоторых замедлен рост	Летальная младенческая форма

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, РУСП — рекомендованная универсальная скрининговая панель, БКК — белые клетки крови. CathA —катепсин А, PP — протективный протеин. б/х — биохимически, к/м — костный мозг.

янным приемом, что позволит разрушать накапливающиеся вещества. Заболевания, вызванные дефицитом α-L-идуронидазы (МПС1, синдром Гурлер, синдром Шейе и их варианты), отвечают на терапию внутривенной человеческой рекомбинантной α-L-идуронидазой (ларонидазой). Другие нарушения, для которых доступна ферментная терапия, включают МПС VI (синдром Марото — Лами), болезнь Гоше, болезнь Фабри и МПС II (синдром Гурлер). Трансплантация стволовых клеток или генная терапия *ex vivo* применяются или изучаются для использования при следующих заболеваниях: МПС типа IH (синдром Гурлер), МПС типа VI (синдром Марото — Лами), МПС типа VII (синдром Слая), метахроматическая лейкодистрофия, альфа-фукозидоз, альфа-маннозидоз, болезнь Гоше и болезнь Ниманна — Пика типа B. Выбор подходящей терапевтической стратегии должен обсуждаться специалистом по конкретному заболеванию с пациентом или его родственниками (опекунами). Тем не менее во многих случаях лечение может быть только поддерживающим, с тщательным наблюдением за респираторным статусом и физиотерапией. Из-за быстро меняющегося арсенала диагностических и терапевтических опций при подозрении на такой диагноз следует проконсультироваться со специалистом. Решение относительно лечения принимается семьей с учетом потенциальной пользы и бремени терапии; решение должно быть принято до начала неврологических симптомов, которые обычно не поддаются коррекции вышеуказанными методами.

ГЛАВА 57

Митохондриальные болезни

Митохондриальные функции

Митохондрии представляют собой очень сложные органеллы, находящиеся практически во всех клетках тела. Они выполняют различные функции, в том числе внутриклеточное регулирование напряжения кислорода, и играют ключевую роль в программируемой клеточной смерти. С точки зрения биохимии митохондрии являются энергетическими станциями клетки. В самом деле в митохондриях происходит β-окисление (см. главу 55), цикл Кребса и часть цикла мочевины (рис. 53.4). Эта сложность функций требует участия более 1000 белков, локализованных в митохондриях. Только 13 из них кодируются митохондриальной ДНК (мтДНК), остальные кодируются в ядре (на хромосомах) и требуют импорта в митохондрии. Кроме того, мтДНК нуждается в собственном наборе белков для поддержания своих функций, транскрипции и трансляции.

Митохондриальные болезни обычно определяются как дефекты в способности генерировать энергию в результате окислительного фосфорилирования и образования аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью переноса электронов, образовавшихся в результате гликолиза и цикла Кребса в каскад, который генерирует НАДН и $ФАДН_2$ (рис. 57.1);

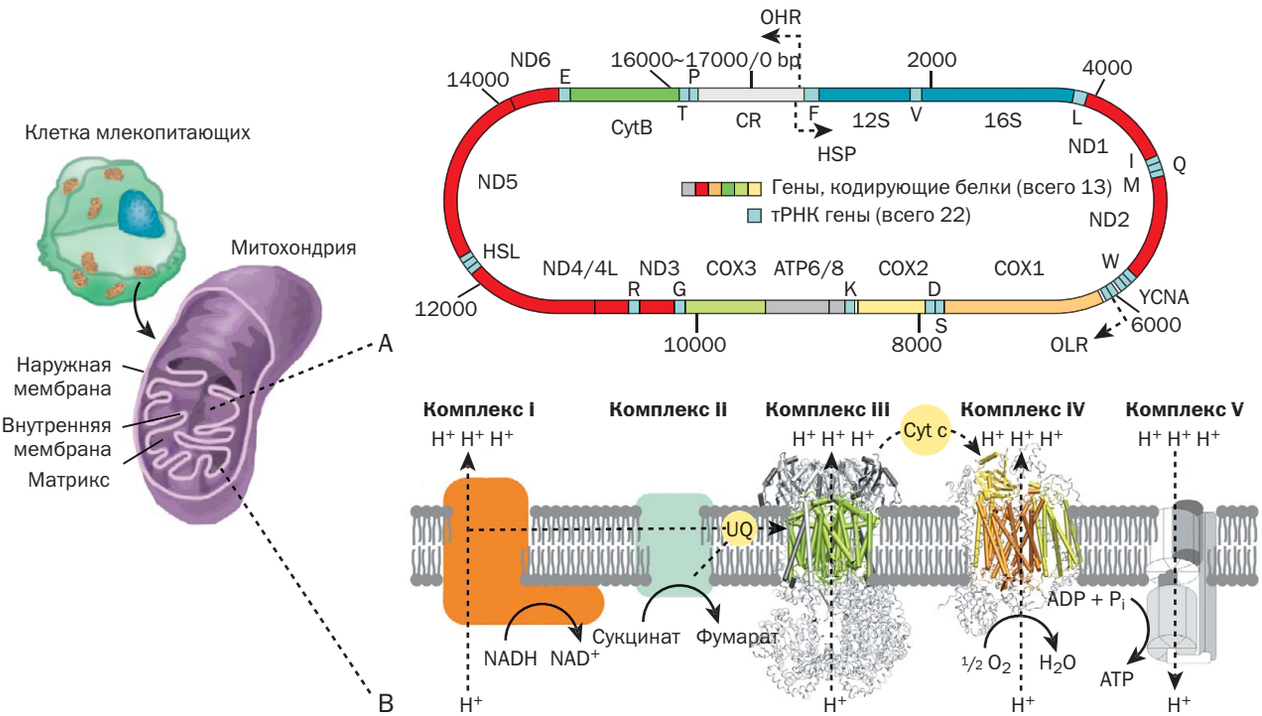


РИС. 57.1 Митохондриальный геном и его протеин-кодирующий генный комплекс, участвующий в окислительном фосфорилировании. (A) Схематическое представление генов генома млекопитающих (около 7000 пар оснований). Гены внешнего круга транскрибируются с легкой цепи. Локализация тРНК (красные квадраты) соответствует каноническому плацентарному расположению. (B) Упрощенное представление механизма митохондриального окислительного фосфорилирования. Комплекс I (NADH дегидрогеназа) и II (сукцинатдегидрогеназа) получают электроны либо от NADH, либо от $FADH_2$. Электроны переносятся между комплексами молекулами-носителями — коферментом Q/убихиноном (UQ) и цитохромом C (CYC). Потенциальная энергия этого электронного переноса используется для закачивания протонов против градиента из митохондриального матрикса в межмембранное пространство (комплексы I и III [цитохром bc] и IV [CYC оксидаза]). Синтез АТФ с помощью комплекса V (АТФ синтазы) запускается при прохождении протонов по градиенту концентрации и осуществляется в митохондриальном матриксе. *HSP* — предполагаемый промотор тяжелой цепи; *IM* — межмембранное пространство; *MM* — митохондриальный матрикс; *OHR* — начало репликации тяжелой цепи; *OLR* — начало репликации легкой цепи. (Источник: Da Fonseca RR, Johnson WE, O'Brien SJ et al. The adaptive evolution of the mammalian mitochondrial genome. *BMC Genomics*; 2008; 9: 119.)

они также известны как нарушения фосфорилирования или нарушения дыхательной цепи. Чем больше орган зависит от выработки энергии, тем более выражены симптомы митохондриальной дисфункции в этом органе. Некоторые белки экспрессируются только в определенных тканях, и их дефекты будут приводить к дифференциации картины болезни. Все митохондриальные нарушения в совокупности встречаются с частотой 1 : 2500.

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Признаки и симптомы митохондриальных нарушений различны: они зависят от того, какой орган испытывает энергетический дефицит. Нарушение функций митохондрий в мышцах приводит к мышечной утомляемости и слабости. Миопатия является довольно распространенной, и при биопсии мышечной ткани могут быть видны **рваные красные волокна**. Может развиваться **рабдомиолиз**. Дисфункция мозга проявляется судорогами, потерей интеллектуальной функции, головными болями или признаками инсульта. Может развиться спастическая параплегия. Для некоторых нарушений характерны атаксия и симптомы, связанные с базальными ганглиями. Может страдать зрительная функция и движения глазных мышц, развивается **прогрессирующая наружная офтальмоплегия**, которая практически служит диагностическим признаком нарушения окислительного фосфорилирования. Часто встречается кардиомиопатия с нарушениями сердечного ритма. Поражение печени может проявляться нарушениями ее синтетической функции и глобальной печеночной недостаточностью. Диабет свидетельствует о вовлечении поджелудочной железы. Развивается дисфункция почечных канальцев и почечная недостаточность. Желудочно-кишечные симптомы включают как диарею, так и запор, трудно поддающиеся лечению. При **болезни Альпера** (церебральная дегенерация и поражение печени) и **болезни Лея** (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия) наблюдаются аналогичные повреждения, но в совершенно разных участках мозга. Поскольку признаки и симптомы связаны с различными органами и не являются специфическими, митохондриальные болезни трудно заподозрить, пока болезнь не достигнет поздних стадий. И наоборот, поскольку не существует надежных тестов, позволяющих исключить митохондриальные нарушения, необходима высокая степень уверенности, чтобы поставить ребенку диагноз митохондриальной болезни.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Дефекты митохондриальной дыхательной цепи могут вызвать **лактатацидоз**. Учитывая сложность дыхательной цепи, неудивительно, что описанные дефекты варьируют в зависимости от причины, интенсивности и пораженных тканей. Расщепление глюкозы до углекислого газа и воды (с пировиноградной кислотой в качестве промежуточного продукта) (рис. 57.2) происходит как часть энергетического цикла во многих тканях. Сбой окислительного метаболизма

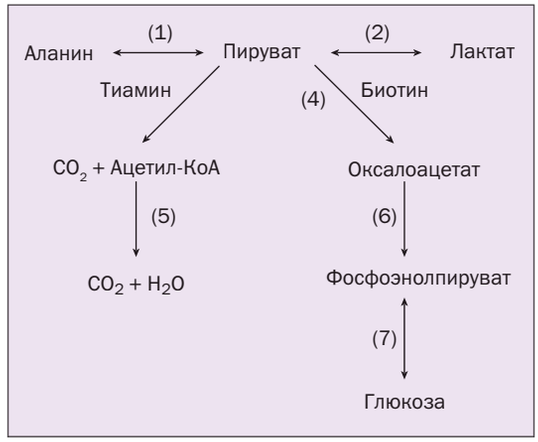


РИС. 57.2 Метаболизм пирувата и лактата. (1) Аланин аминотрансфераза, (2) лактатдегидрогеназа, (3) пируватдегидрогеназа, (4) пируваткарбоксилаза, (5) цикл Кребса, (6) фосфоенолпируват карбоксикиназа, (7) обратный гликолиз. Коэнзим А

в митохондриях приводит к накоплению пировиноградной кислоты. Поскольку лактатдегидрогеназа присутствует повсеместно, а равновесие, катализируемое этим ферментом, склоняется в сторону лактата, а не пирувата, накопление пирувата приводит к лактатацидозу. Наиболее частой причиной такого ацидоза становится терминальная кислородная недостаточность органа, вызванная гипоксией или плохой перфузией. Лактатацидоз также развивается в результате нарушений отдельных реакций пировиноградной кислоты. В печени пировиноградная кислота подвергается карбоксилированию с образованием оксалоацетата при участии фермента пируваткарбоксилазы; дефицит этого фермента вызывает тяжелый лактатацидоз. Во многих тканях лактат катаболизируется с образованием ацетил-кофермента А (КоА) при помощи пируватдегидрогеназного комплекса; дефицит пируватдегидрогеназы также вызывает лактатацидоз. Поскольку эти реакции важны для глюконеогенеза, гипогликемия может быть признаком этих нарушений, составляющих формы **первичного лактатацидоза**. Они часто присутствуют в первые дни и недели жизни и представляют собой летальный ацидоз, не поддающийся лечению. Измерение содержания некоторых ферментов этого метаболического пути может помочь в постановке диагноза. Для этого требуются белые клетки крови или биопсия ткани.

ГЕНЕТИКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Митохондриальные функции осуществляются белками, которые кодируются как ядерными, так и митохондриальными генами. Эти ферменты исключительно сложны, а некоторые имеют большой размер. Митохондриальный геном кодирует 13 субъединиц ферментов, участвующих в митохондриальном окислительном фосфорилировании. Более 85 аутосомных генов кодируют остальные субъединицы этих ферментов. У детей только около 15% случаев митохондриальных болезней вызваны патогенными вариантами мтДНК; остальные обусловлены патогенными вариантами ядерных генов. Наиболее частыми случаями в нескольких крупных сериях были патогенные варианты, которые приводили к снижению способности мтДНК поддерживать

собственные функции. Крупные популяционные исследования показывают, что около 2% населения являются носителями патогенных вариантов ДНК-полимеразы гамма (*POLG)* и дезоксигуанозин киназы *(DGUOK).* Большинство нарушений наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Некоторые являются Х-сцепленными или вызваны патогенными вариантами мтДНК, наследуемыми от матери, например митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом (*англ.* MELAS) и митохондриальная энцефалопатия с рваными красными волокнами (*англ.* MERRF) или делециями, как при наследуемом по материнской линии синдромом диабета и глухоты (*англ.* MIDD).

ЛЕЧЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Восполнение энергетического дефицита и доставка лекарственных препаратов и кофакторов в определенный участок в митохондрии трудноосуществим. Тем не менее используется ряд стратегий, включающих разумную физиотерапию и упражнения с адекватным отдыхом, адекватным питанием и восполнением недостающих кофакторов. Для большинства митохондриальных нарушений специальное лечение ограничено. Часто используют витаминные кофакторы дыхательной цепи, такие как рибофлавин и фармацевтические формы кофермента Q. Если поражение ограничено одним органом, может помочь трансплантация. Установление членов семьи, входящих в группу риска, способствует ранней диагностике и лечению нарушений.

Рекомендуемая литература

Ah Mew N, Lanpher BC, Gropman A, et al. Urea cycle disorders consortium urea cycle disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; April 29, 2003: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/. (Updated April 9, 2015).

Bali DS, Chen YT, Austin S, et al. Glycogen storage disease type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; April 19, 2006: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/. (Updated August 25, 2016).

Carrillo N, Adams D, Venditti CP. Disorders of intracellular cobalamin metabolism. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; February 25, 2008: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/. (Updated November 21, 2013).

Clarke LA. Mucopolysaccharidosis type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; October 31, 2002: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/. (Updated February 11, 2016).

Matern D, Rinaldo P. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; April 20, 2000: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/. (Updated March 5, 2015).

Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; March 26, 1999: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/. (Updated April 9, 2015).

Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington; January 30, 2006: 1993–2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/. (Updated May 9, 2013).

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 51

Метаболическая оценка

- Каждая из врожденных ошибок метаболизма (ВОМ) в отдельности встречается нечасто, но в совокупности они вносят значительный вклад в заболеваемость.
- ВОМ являются частыми причинами сепсис-подобных симптомов, умственной отсталости, судорог, внезапной младенческой смерти и неврологических нарушений.
- Идентифицировано 89 ВОМ, для которых существует терапия, направленная на причину заболеваний, основным проявлением которых является умственная отсталость.
- Генетические метаболические нарушения являются результатом дефицита фермента, его кофакторов или биохимических транспортеров, что приводит к дефициту определенного белка, накоплению токсических продуктов или к сочетанию этих процессов.
- Гипогликемические или токсические метаболические нарушения следует подозревать в случае наличия у новорожденных таких симптомов, как летаргия, слабый мышечный тонус, плохое сосание, гипотермия, раздражительность или судороги.
- У всех детей с измененным уровнем сознания, раздражительностью, неврологическими нарушениями или сепсис-подобными симптомами следует определить уровень глюкозы, уровень аммиака в плазме и анионную разницу.
- Выраженный кетоз не характерен для новорожденных и указывает на возможное нарушение метаболизма органических кислот.
- В целом диагностическое тестирование у новорожденных наиболее эффективно, когда концентрация метаболитов в крови и моче наивысшая. Это совпадает с периодами катаболического стресса, например во время эпизодов интеркуррентного заболевания или после длительного голодания.
- В периоды отсутствия выраженного катаболического стресса у детей с нарушениями цикла мочевины, болезнью «кленового сиропа» или дефектами окисления жирных кислот анализы крови и мочи могут быть в норме.
- Респираторный алкалоз часто наблюдается на ранних стадиях гипераммониемического криза и может привести к дыхательной недостаточности при повышении уровня аммиака.
- Общее клиническое лабораторное тестирование может выявить метаболические нарушения и уточнить диагноз у детей с подозрением на ВОМ.
- В США большинству детей с метаболическими нарушениями, поддающимися лечению, диагноз ставится на основе аномальных результатов скрининга новорожденных.
- Рекомендованная универсальная скрининговая панель устанавливается Федеральным консультативным комитетом по наследственным нарушениям у младенцев и детей. Чтобы добавить новый тест к скрининговой панели, необходимо доказать его пользу в снижении младенче-

ской и детской смертности или улучшении долговременного нейрокогнитивного прогноза.
- Для многих метаболических нарушений принципиально важен правильный выбор времени для взятия образца и правильное проведение анализа.
- Для того чтобы система скрининга новорожденных работала эффективно, важно незамедлительно сообщить о результатах теста семье пациента и назначить терапию.
- Скрининговые тесты новорожденных имеют разную специфичность; некоторые дают процент ложноположительных результатов, близкий к 90%, поэтому важно выполнить подтверждающие тесты.
- Терапия метаболических нарушений направлена на уменьшение потребления определенных продуктов, ведущих к накоплению токсических соединений, например ограничение потребления белков для предотвращения накопления фенилаланина при фенилкетонурии. Кроме того, накоплению токсических веществ могут препятствовать некоторые лекарственные препараты (например, миглустат при болезни Гоше). Терапия может также обеспечить дополнительную доставку в организм кофакторов, усиливающих остаточную ферментную функцию (например, тетрагидробиоптерин при фенилкетонурии).
- При большинстве метаболических расстройств, вызванных накоплением токсичных малых молекул, катаболизм повышает скорость продукции этих молекул. Следовательно, адекватное и иногда превышающее физиологические потребности восполнение источников энергии (например, парентеральное введение декстрозы) используется в периоды катаболического стресса, чтобы привести пациента в анаболическое состояние, при котором вырабатывается меньше токсических продуктов.
- При многих метаболических нарушениях необходимо дополнительное введение в организм соединений, которые в других ситуациях не были бы необходимыми (тирозин при фенилкетонурии).
- При отдельных метаболических заболеваниях первичная патология связана с дефицитом важнейших соединений (например, неспособность к глюконеогенезу ведет к гипогликемии при голодании). При таких нарушениях необходимо постоянное восполнение дефицита отсутствующих компонентов для предотвращения вторичных повреждений.
- Терапия некоторых нарушений связана с восполнением отсутствующего фермента. Это может ферментозаместительная терапия, трансплантация органа (например, печени при дефиците орнитин транскарбамилазы) или клеточная терапия (пересадка стволовых гемопоэтических клеток при мукополисахаридозе I типа).

ГЛАВА 52
Нарушения метаболизма углеводов

- Гликогеновая болезнь I типа проявляется гипогликемией, гепатомегалией, лактатацидозом и гипертриглицеридемией.
- Ферментозаместительная терапия улучшает клинические исходы при болезни Помпе (гликогеноз II типа), которая приводит к кардиомиопатии.
- У пациентов с галактоземией развивается печеночная недостаточность, дисфункция почечных канальцев, катаракты и сепсис, вызванный *Escherichia coli.*

ГЛАВА 53
Аминокислотные нарушения

- Фенилкетонурия является аутосомно-рецессивным заболеванием и приводит к тяжелой умственной отсталости; при рождении пациенты выглядят нормальными.
- Тирозинемия проявляется тяжелой дисфункцией печени, коагулопатией, гипогликемией и нарушением функции почечных канальцев.
- Гомоцистинурия напоминает заболевания соединительной ткани; симптомы включают смещение хрусталика, длинные тонкие пальцы, сколиоз и артериальный и венозный тромбоз.
- Болезнь «кленового сиропа» проявляется через 1–4 недели после рождения. Признаки включают отказ от кормления, рвоту, кому и гипотонию, чередующуюся со спазмами мышц-разгибателей.

ГЛАВА 54
Нарушения, связанные с органическими кислотами

- Симптомами пропионовой и метилмалоновой ацидемии являются тахипноэ, рвота, летаргия, кома, нейтропения, тромбоцитопения, кетоз, гипогликемия и гиперглицинемия.
- Проявления глутаровой ацидемии I типа включают макроцефалию, дистонию и метаболические инсульты.

ГЛАВА 55
Нарушения метаболизма жирных кислот

- Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD) является самым распространенным нарушением окисления жирных кислот и проявляется гипокетотической гипогликемией, внезапной смертью и Рейе-подобным синдромом.
- Глутаровая ацидемия II типа проявляется врожденными аномалиями, некетотической гипогликемией и миопатией.

ГЛАВА 56
Лизосомные и пероксисомные болезни

- Пероксисомные нарушения связаны с задержкой развития, дисморфизмами скелета и кожи.

ГЛАВА 57
Митохондриальные болезни

- Большинство митохондриальных болезней вызвано мутациями ядерных генов.
- Мутации митохондриальной ДНК наследуются по материнской линии.
- Митохондриальные нарушения приводят к миопатии, кардиомиопатии, дисфункции ЦНС или гепатопатии с или (иногда) без лактатацидоза.

ФЕТАЛЬНАЯ И НЕОНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Кларенс У. Гоуен-мл.

ГЛАВА 58

Оценка матери, плода и новорожденного

ОЦЕНКА МАТЕРИ

Беременность, связанная с перинатальной заболеваемостью и смертностью, называется беременностью высокого риска. Установление беременностей высокого риска является важнейшим компонентом медицинской помощи детям, поскольку такие беременности могут привести к внутриутробной смерти плода, внутриутробному ограничению роста, врожденным аномалиям, чрезмерному росту, асфиксии и травме во время родов, недоношенности (менее 38 недель гестации) или переношенности (более 42 недель), заболеваниям новорожденных, долговременным рискам развития церебрального паралича и интеллектуальных нарушений и хроническим последствиям интенсивной терапии новорожденных. От 10 до 20% женщин могут быть подвержены риску в тот или иной период беременности. Хотя некоторые нарушения впервые выявляются во время родов и не могут быть предсказаны заранее, более 50% случаев перинатальных заболеваний и смертей являются результатом проблем, которые можно установить до родов. После того как беременность высокого риска установлена, следует принять меры для предотвращения осложнений, обеспечения интенсивного наблюдения беременности и надлежащего лечения матери и будущего ребенка.

Анамнез, включающий предшествующие недоношенные беременности, внутриутробную смерть плода, многоплодную беременность, внутриутробное ограничение роста, врожденные мальформации, неонатальную смерть с установленной или неустановленной причиной (например, В-стрептококковый сепсис), родовые травмы, преэклампсию, множественные беременности (5 и более) или кесарево сечение, ассоциируется с дополнительным риском при последующих беременностях.

Осложнения беременности, увеличивающие риск неблагоприятного исхода, могут быть вызваны причинами, связанными как с матерью, так и с плодом. Осложнения включают предлежание плаценты (placenta previa); отслойку плаценты; преэклампсию; диабет; маловодие или многоводие; многоплодную беременность; резус-сенсибилизацию; аномальные уровни неконъюгированных эстриолов, хорионического гонадотропина или альфа-протеина; аномальные результаты ультразвукового исследования плода; водянку плода (hydrops fetalis); материнские травмы или операции; неправильное предлежание плода (ягодичное); употребление матерью назначенных врачом или запрещенных веществ; длительные схватки; плодово-тазовую диспропорцию; выпадение пуповины; дистресс плода; длительный или преждевременный разрыв плодных оболочек; короткий цервикальный канал (менее 25 мм) и наличие плодного фибронектина в цервикальном секрете до 35-й недели беременности (предиктор преждевременных родов); инфекции шейки матки и вагинозы; врожденные инфекции плода, в том числе краснуха, цитомегаловирус, простой герпес, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), токсоплазмоз, сифилис и гонорея.

Материнские осложнения, связанные с повышенным риском для матери и плода, в том числе риском смерти, включают диабет, хроническую гипертензию, врожденные заболевания сердца (особенно шунтирование крови справа налево и комплекс Эйзенменгера), гломерулонефрит, коллагеновые сосудистые заболевания (особенно системную красную волчанку с антифосфолипидными антителами или без), заболевания легких (муковисцидоз), тяжелую анемию (серповидно-клеточную анемию), гипертиреоз, тяжелую миастению, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, врожденные ошибки метаболизма (материнскую фенилкетонурию) и злокачественные опухоли.

Акушерские осложнения часто связаны с повышенным риском для плода или новорожденного. Влагалищные кровотечения в первом или в начале второго триместра беременности могут быть вызваны угрозой или реальным спонтанным абортом и связаны с повышенным риском врожденных мальформаций или хромосомных нарушений. Безболезненные кровотечения из влагалища, не связанные с родовой деятельностью и случающиеся в конце второго или (с большей вероятностью) в третьем триместре, часто являются результатом **предлежания плаценты**. Кровотечение развивается, когда масса плаценты давит на внутренний маточный зев; это может привести к геморрагическому шоку у матери, требующему переливания крови. Кровотечение также может привести к преждевременным родам. Болезненное влагалищное кровотечение часто является результатом ретроплацентарного кровотечения или **отслойки плаценты**. Дополнительными факторами являются возраст матери и количество родов, хроническая гипертензия, употребление матерью кокаина, ранний разрыв плодных оболочек, многоводие, близнецовая беременность и пре-

эклампсия. Асфиксия плода может развиться, если ретроплацентарная гематома вызывает отделение плаценты и, как следствие, нарушение оксигенации плода. Оба типа кровотечений связаны с фетальной кровопотерей. Неонатальная анемия чаще встречается при предлежании плаценты.

Аномальные количества амниотической жидкости (маловодие или многоводие) связаны с повышенным риском для плода и новорожденного. **Маловодие** (олигогидрамнион) (УЗИ индекс амниотической жидкости ≤ 2 см) связано с внутриутробным ограничением роста и серьезными врожденными аномалиями, в особенности с аномалиями почек и хромосомными синдромами. Билатеральная агенезия почек приводит к сниженной продукции амниотической жидкости и особому деформирующему синдрому (**синдром Поттера**), признаки которого включают стопу-качалку; характерное сплющенное лицо; низко посаженные уши; ладьевидный живот; уменьшение размера грудной стенки, сопровождающееся гипоплазией легких и часто пневмотораксом. Внутриматочная компрессия при недостатке амниотической жидкости задерживает рост легких, и пациенты с такой патологией чаще умирают от респираторной недостаточности, чем от почечной. Синдром фето-фетальной трансфузии при близнецовой беременности (донор) и осложнения, связанные с подтеканием амниотической жидкости, также приводят к маловодию. Олигогидрамнион повышает риск фетального дистресса во время родов (воды, окрашенные меконием и разнообразные децелерации); риск может быть снижен амниоинфузией физиологического раствора.

Многоводие (полигидрамнион) может быть острым и связано с преждевременными родами, дискомфортом для матери и респираторными нарушениями. Однако чаще многоводие является хроническим и связано с диабетом, иммунной и неиммунной водянкой плода, многоплодной беременностью, трисомией по 18-й или 21-й хромосомной паре и серьезными врожденными аномалиями. Анэнцефалия, гидроцефалия и менингомиелоцеле связаны со сниженным заглатыванием амниотической жидкости плодом. Атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки, так же, как и расщепление нёба, препятствуют заглатыванию и нарушают желудочно-кишечную динамику жидкости. Другие причины многоводия включают синдромы Верднига — Гоффмана и Беквита — Видеманна, беременность сиамскими близнецами, хилоторакс, кистозные аденоматоидные мальформации легких, диафрагмальную грыжу, гастрошизис, сакральную тератому, плацентарную хориоангиому и миотоническую дистрофию. **Водянка плода** может быть результатом несовместимости по группе крови или резус-фактору и анемии, вызванной внутриутробным гемолизом эритроцитов плода материнскими иммуноглобулин-сенсибилизированными антителами, проникающими сквозь плаценту. Водянка характеризуется отеком мозга, асцитом, гипоальбуминемией, и застойной сердечной недостаточностью. Причины **неиммунной водянки** включают аритмии плода (суправентрикулярную тахикардию, врожденную блокаду сердца), фетальную анемию (угнетение костного мозга, неиммунный гемолиз, фето-фетальную трансфузию), тяжелые врожденные мальформации, внутриутробные инфекции, врожденную нейробластому, врожденные ошибки метаболизма (болезни накопления), фетальный гепатит, нефротический синдром и легочную лимфангиэктазию. Синдром фето-фетальной трансфузии (реципиент) также ассоциируется с многоводием. Часто причины многоводия неизвестны. В тяжелых случаях рекомендуется постельный режим, прием индометацина или ступенчатый амниоцентез.

Преждевременный разрыв плодных оболочек в отсутствие родовой деятельности и длительный разрыв плодных оболочек (более 24 часов) связан с повышенным риском инфекций матери и плода (хориоамнионит) и преждевременными родами. В период, непосредственно следующий за рождением, наиболее опасными бактериями, вызывающими сепсис, являются стрептококки группы B и *Escherichia coli*. Реже встречается инфекция *Listeria monocytogenes. Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis*; анаэробные бактерии влагалищной флоры также могут стать возбудителями инфекции амниотической жидкости. При кожных симптомах, а также при известных контактах можно заподозрить инфекцию метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus.* Риск серьезных инфекций плода повышается с увеличением времени между разрывом оболочек и родами (латентный период), особенно если это время превышает 24 часа. Риск неонатального сепсиса может быть снижен внутриродовым введением антибиотиков.

Многоплодная беременность является беременностью повышенного риска и связана с многоводием, преждевременными родами, внутриутробным ограничением роста, аномальным предлежанием (ягодичным), врожденными мальформациями (кишечная атрезия, порэнцефалия и общая пупочная артерия), внутриутробной смертью, асфиксией плода при родах и синдромом фето-фетальной трансфузии (СФФТ).

СФФТ ассоциируется с высокой смертностью и наблюдается только у монозиготных близнецов с общей плацентой и артериовенозным сообщением между кровеносной системой обоих плодов. Плод на артериальной стороне шунта служит донором крови, что приводит к анемии, задержке роста и маловодию для этого плода. Реципиент, близнец с венозной стороны, крупнее или имеет непропорциональный размер, плетору и полицитемию; может также иметь полигидрамнион. Разница в весе 20% и в содержании гемоглобина 5 г/дл может указывать на диагноз. Ультразвуковое исследование во втором триместре выявляет непропорциональный объем амниотической жидкости с олигурией/маловодием и гиперволемией/полиурией/многоводием с растянутым мочевым пузырем с водянкой или без нее, а также с сердечной недостаточностью. Лечение включает попытки устранить артериовенозное сообщение (с помощью лазера). Порядок рождения близнецов также влияет на осложнения, увеличивая риск ягодичного предлежания, асфиксии, родовой травмы и респираторного дистресс-синдрома для близнеца, родившегося вторым.

В целом близнецовая беременность встречается с частотой 1 : 80; 80% близнецовых беременностей являются дизиготными. Тип близнецов определяется по расположению плацент, полу, строению плодных оболочек, и при необходимости — с помощью анализа тканей, группы крови и ДНК.

Токсемия беременности, или **преэклампсия/эклампсия**, является нарушением с неизвестной, возможно, сосудистой этиологией, которое приводит к материнской гипертензии, ма-

точно-плацентарной недостаточности, ограничению внутриутробного роста плода, внутриутробной асфиксии, судорогам и смерти матери. Токсемия чаще развивается у нерожавших женщин и женщин с близнецовой беременностью, хронической гипертензией, ожирением, заболеваниями почек, токсемией в семейном анамнезе или сахарным диабетом. Преэклампсия, или синдром HELLP (гемолиз, повышенные печеночные ферменты, низкий уровень тромбоцитов), является более тяжелым и часто связан с врожденными ошибками окисления жирныхкислотуплода(длинноцепочечнойгидроксиацил-КоА-дегидрогеназой комплекса трифункционального белка).

ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ

Наивысшая детская смертность приходится на поздний фетальный и ранний неонатальный период. **Перинатальной смертью** считается смерть с 20-й недели гестации до 28-го дня после рождения; она выражается числом смертей на 1000 младенцев, родившихся живыми. Внутриутробная смертность составляет 40–50% перинатальных смертей. **Мертворожденными** считаются дети, родившиеся без сердцебиения; они не дышат, лишены тонуса, бледные и синюшные. У многих мертворожденных детей имеются признаки мацерации; у них бледная шелушащаяся кожа, мутная роговица; мягкое содержимое черепа.

Смертность во время рождения выражается числом смертей на 1000 живорожденных младенцев. Неонатальная смертность включает всех младенцев, умерших с первого по 28-й день после рождения. Современные технологии интенсивной терапии позволяют многим новорожденным с угрожающими жизни заболеваниями пережить неонатальный период только для того, чтобы умереть от основного заболевания или осложнений терапии после 28-го дня жизни. Эта отложенная смертность и смертность, вызванная приобретенными заболеваниями, приходится на **постнатальный период**, который начинается после 28 дней и продолжается до конца первого года жизни.

Младенческая смертность охватывает неонатальный и постнатальный периоды. В США она снизилась до 5,8 : 1000 в 2015 году. Для младенцев афроамериканского происхождения она составляет 11 : 1000. Наиболее распространенные причины перинатальной и неонатальной смертности приведены в таблице 58.1. В целом наиболее важными причинами неонатальной смертности являются врожденные аномалии и заболевания, связанные с недоношенностью.

Младенцы с **низким весом при рождении** (НВР), определяемым как вес менее 2500 г, составляют непропорционально большую долю неонатальной и младенческой смертности. Хотя младенцы с НВР составляют только 6–7% родившихся детей, на эту категорию приходится более 70% неонатальных смертей. Внутриутробное ограничение роста — самая частая причина НВР в развивающихся странах, тогда как в развитых странах основной причиной является недоношенность.

Младенцы с **очень низким весом при рождении** (ОНВР), определяемым как вес менее 1500 г, составляют около 1% родившихся и 50% умерших в неонатальный период. У младенцев с НВР вероятность умереть в неонатальный период в 40 раз выше, а у младенцев с ОНВР в 200 раз выше по сравнению с младенцами, весящими при рождении 2500 г и больше. Доля младенцев, родившихся с низким весом, не уменьшилась за последние годы, и НВР является одной из основных причин того, что младенческая смертность в США достаточно высока по сравнению с другими крупными индустриальными странами.

Материнские факторы, связанные с НВР, вызванным недоношенностью или внутриутробным ограничением роста, включают предыдущие роды с НВР, низкий социоэкономический статус, низкий уровень образования, отсутствие дородового медицинского наблюдения, возраст младше 16 и старше 35 лет, короткий интервал между беременностями, курение, алкоголизм и наркоманию, физический (длительное время на ногах) или психологический (слабая социальная поддержка) стресс, незамужний статус, низкий вес до беременности (менее 45 кг), плохой набор веса во время беременности (менее 4,5 кг) и афроамериканское происхождение. У афроамериканок дети с низким и очень низким весом рождаются вдвое чаще, чем у белых женщин. Неонатальная и младенческая смертность среди афроамериканских детей таже вдвое выше. Расовые различия только частично объясняются бедностью.

ТАБЛИЦА 58.1 Основные причины перинатальной и неонатальной смертности

ПЛОД
Отслойка плаценты
Хромосомные аномалии
Врожденные мальформации (сердце, ЦНС, почки)
Водянка плода
Внутриутробная асфиксия*
Внутриутробная инфекция*
Болезнь матери (хроническая гипертензия, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет)
Многоплодная беременность*
Плацентарная недостаточность*
Выпадение пуповины
НЕДОНОШЕННЫЕ МЛАДЕНЦЫ
Респираторный дистресс-синдром/бронхолегочная дисплазия (хроническая болезнь легких)*
Выраженная недоношенность*
Врожденные аномалии
Инфекции
Внутрижелудочковое кровотечение*
Некротизирующий энтероколит
ДОНОШЕННЫЕ МЛАДЕНЦЫ
Асфиксия при родах*
Родовая травма
Врожденные аномалии*
Инфекции*
Макросомия
Пневмония, вызванная аспирацией мекония
Персистирующая легочная гипертензия

* *Часто.*
Сокращение: ЦНС — центральная нервная система.

ОЦЕНКА ПЛОДА

Размеры плода можно точно определить с помощью ультразвука. **Рост** оценивается по высоте стояния дна матки, которая определяется посредством двуручного исследования живота беременной. Межвисочный диаметр головы, длина бедра и окружность живота измеряются с помощью ультразвука. Эти измерения позволяют прогнозировать вес будущего ребенка. Отклонения от нормальной кривой роста плода связаны с высоким риском.

Внутриутробное ограничение роста — это состояние, при котором рост плода останавливается и со временем начинает составлять менее 5-го процентиля для данного гестационного возраста или при котором плод растет медленно и его абсолютные размеры остаются ниже 5-го процентиля. Ограничение роста может быть вызвано факторами, снижающими врожденный ростовой потенциал, например фетальной краснухой, первичной карликовостью, хромосомными аномалиями или врожденными мальформациями. Сниженная фетальная продукция инсулина или инсулиноподобного фактора роста I также связана с ограничением роста плода. Причины, обусловленные состоянием плаценты, включают виллит (врожденную инфекцию), опухоли плаценты, хроническую отслойку плаценты, синдром фето-фетальной трансфузии и плацентарную недостаточность. К материнским причинам относятся тяжелые заболевания периферических сосудов, снижающие кровоснабжение матки (хроническая гипертензия, диабетическая васкулопатия и преэклампсия/эклампсия), недостаточность питания, злоупотребление алкоголем и наркотиками, курение и ограниченный размер матки (отмечаемый в основном у женщин с низким ростом и малым весом до беременности), а также незначительный набор веса во время беременности. Исходы внутриутробного ограничения роста зависят от причины и наличия послеродовых осложнений (таблица 58.2). Плод, испытывающий хроническую гипоксию в результате маточно-плацентарной недостаточности, имеет повышенный риск развития таких коморбидных состояний, как родовая асфиксия, полицитемия и гипогликемия. Плод со сниженной тканевой массой вследствие наличия хромосомных, метаболических и других аномалий, связанных с врожденными синдромами, обычно имеет неблагоприятный прогноз, который зависит от конкретного синдрома. Дети, родившиеся от низкорослых или плохо питавшихся во время беременности матерей, обычно впоследствии догоняют своих сверстников в росте.

Размер плода не всегда коррелирует с его функциональной и структурной зрелостью. Определение **зрелости плода** является ключевым при решении вопроса о родоразрешении в случае болезни матери или ребенка. Гестационный возраст плода можно точно определить по дате последней менструации матери. Основными клиническими вехами для определения гестационного возраста являются первые звуки сердцебиения, выслушиваемые с помощью фетоскопа (на 18–20-й неделе) или с помощью допплеровского исследования (на 12–14-й неделе), и убыстрение движений плода, определяемое на 18–20-й неделе. Однако эти признаки не всегда дают точное представление о зрелости плода, особенно в ситуациях высокого риска, таких как преждевременные роды или диабетическая беременность.

ТАБЛИЦА 58.2 Проблемы, связанные с ограничением внутриутробного роста и малым размером плода для данного гестационного возраста

ПРОБЛЕМА*	ПАТОГЕНЕЗ
Внутриутробная смерть плода	Плацентарная недостаточность, гипоксия, ацидоз, инфекции, летальные аномалии
Нестабильность температуры	Холодовой стресс, ↓ жировых запасов, гипоксия, гипогликемия
Перинатальная асфиксия	↓ маточно-плацентарной перфузии во время схваток с или без хронической фетальной гипоксии-ацидоза; синдром аспирации мекония
Гипогликемия	↓ тканевых запасов гликогена, ↓ глюконеогенеза, гиперинсулинизм, ↑ потребности в глюкозе или из-за гипоксии, гипотермия, относительно большой размер мозга
Полицитемия/повышенная вязкость крови	Фетальная гипоксия с ↑ продукции эритропоэтина
Снижение потребления кислорода/гипотермия	Гипоксия, гипогликемия, эффект голодания, недостаточные запасы подкожного жира
Дисморфология	Синдромы, связанные с аномалиями; хромосомные и генетические нарушения; деформации, вызванные маловодием
Легочное кровотечение	Гипотермия, полицитемия, гипоксия

* При недоношенности (менее 37 недель) существуют другие проблемы, связанные с рисками для данного гестационного возраста.
Модифицировано из *Carlo WA. The high-risk infant. In Kliegman RM, Stanton BF, StGeme JW et al. eds* Nelson Textbook of Pediatrics; 19th ed. Philadelphia, Elsevier Science; 2011.

Сурфактант, сочетание поверхностно-активных веществ и белков, вырабатывается созревающими легкими плода и секретируется в амниотическую жидкость. Количество сурфактанта в амниотической жидкости отражает наличие поверхностно-активных веществ в легких плода и может служить предиктором **зрелости легких**. Поскольку фосфатидилхолин, или лецитин, является основным компонентом сурфактанта, определение содержания лецитина в амниотической жидкости используется для определения зрелости легких. Концентрация лецитина увеличивается с гестационным возрастом, начиная с 32–34-й недели.

Методы оценки **состояния здоровья плода** до начала родов направлены на выявление плода с высоким риском родовой асфиксии или плода, который уже находится под угрозой из-за маточно-плацентарной недостаточности. **Окситоциновый тест** стимулирует маточные сокращения путем инфузии дозы окситоцина, достаточной, чтобы вызвать три сокращения за 10-минутный период. Развитие периодической брадикардии у плода, которая не совпадает по фазе с маточными сокращениями (поздняя децелерация), свидетельствует о положительном результате теста и, соответственно, высоком риске для плода.

Нестрессовый тест оценивает ответ сердца плода на его движения. Увеличение частоты сердцебиения более чем на 15 ударов в минуту в течение 15 секунд является обнадеживающим. Если два таких эпизода происходят в течение 30 минут, результат теста оценивается как реактивный (по сравнению с нереактивным), и, следовательно, плод не находится в группе риска. Дополнительными признаками

хорошего состояния плода являются дыхательные движения, выраженные движения тела, тонус и наличие карманов с амниотической жидкостью размером более 2 см, выявляемых на ультразвуковом исследовании. **Биофизический профиль** включает результат нестрессового теста и эти четыре параметра, давая наиболее точную оценку состояния плода.

Допплеровское исследование аорты плода или пуповинных артерий позволяет выявить сниженный или обратный диастолический кровоток, связанный с повышенным сопротивлением периферических сосудов, гипоксию плода с ацидозом и плацентарную недостаточность. **Кордоцентез** (чрескожное взятие образца пуповинной крови) дает информацию о парциальном давлении кислорода, pH, содержании лактата и гемоглобина, что позволяет выявить гипоксию, ацидоз и анемию плода, которые связаны с высоким риском внутриутробной смерти и родовой асфиксии. Кордоцентез также используется для определения группы крови, содержания тромбоцитов, наличия микробов, титра антител и быстрого кариотипирования.

При беременности с высоким риском сердцебиение плода во время схваток, а также маточные сокращения должны постоянно контролироваться. Аномалии сердечного ритма плода могут включать исходную тахикардию (> 160 ударов/мин в результате анемии, использования β-симпатомиметиков, высокой температуры у матери, гипертиреоза, аритмии или фетального дистресса), исходную **брадикардию** (< 120 ударов/мин как результат фетального дистресса, полной блокады сердца или использования местных анестетиков) или сниженную вариабильность сердечного ритма (уплощенная кривая, которая может быть результатом сна плода, тахикардии, использования атропина, седативных средств, недоношенности или фетального дистресса). Периодические изменения сердечного ритма, связанные с внутриматочным давлением, помогают определить наличие гипоксии и ацидоза, вызванных маточно-плацентарной недостаточностью или пониженным давлением у матери (поздние децелерации или децелерации II типа), или компрессией пуповины (вариабельные децелерации). При наличии тяжелых децелераций (поздних или повторяющихся длительных и вариабельных) следует измерить содержание газов в крови, взятой из скальпа плода, для оценки **фетального ацидоза**. Если pH скальпа менее 7,20, это указывает на гипоксические нарушения у плода; значения pH от 7,20 до 7,25 являются пограничными и требуют проведения повторного анализа.

Аномалии плода могут быть выявлены с помощью ультразвука. Особое внимание следует уделить визуализации мочеполового тракта, головы (наличие анэнцефалии или гидроцефалии), шеи (толщина шейной прозрачности) и спины (расщепление позвоночника [spina bifida]), скелета, желудочно-кишечного тракта и сердца. Для выявления пороков сердца должны быть визуализированы все четыре камеры и основные артерии.

Синдром хромосомных аномалий часто связан с положительными результатами «четверного теста» (низкое содержание неконгюгированных эстриолов, низкий уровень материнского сывороточного альфа-фетопротеина, высокий уровень ингибина А и повышенный плацентарный хорионический гонадотропин). Генетические и хромосомные нарушения плода также могут быть диагностированы с помощью анализа внеклеточной ДНК плода, присутствующей в материнской крови. При выявлении аномалий плода немедленная терапия или роды в отделении интенсивной терапии новорожденных могут спасти жизнь ребенку.

ОЦЕНКА НОВОРОЖДЕННОГО

Перед родами необходимо иметь тщательно собранный анамнез (таблица 58.3). Знание материнских факторов риска позволит акушерской бригаде прогнозировать развитие событий после рождения ребенка. Анамнез схваток и родов может выявить факторы, потенциально приводящие к осложнениям для матери или новорожденного, даже если беременность не относилась к группе высокого риска. Готовность к возможной реанимации новорожденного из-за фетального дистресса увеличивает шансы на ее успех.

Во время родов происходит переход от **фетальной к неонатальной физиологии**. Транспорт кислорода через плаценту приводит к созданию градиента между материнским и фетальным парциальным давлением кислорода (Pao_2) Хотя оксигенированная кровь плода имеет низкий уровень Pao_2 по сравнению с Pao_2 взрослых и детей, плод не является анаэробным. Потребление кислорода плодом аналогично показателям новорожденного, несмотря на то что температура среды и уровень активности у плода и новорожденного отличаются. Содержание кислорода в крови плода почти равно его содержанию у младенцев и более старших детей, поскольку фетальная кровь значительно богаче гемоглобином.

Фетальный гемоглобин (две альфа- и две гамма-цепи) имеет большее сродство к кислороду, чем гемоглобин взрослых, что облегчает транспорт кислорода через плаценту. Фетальная кривая диссоциации оксигемоглобина сдвинута влево по отношению к кривой взрослых (рис. 58.1); при том же уровне Pao_2 фетальный гемоглобин больше насыщен кислородом. Поскольку фетальный гемоглобин функционирует на крутой нижней части кривой насыщения (Pao_2 20–30 мм рт. ст.), отдача кислорода тканям является доста-

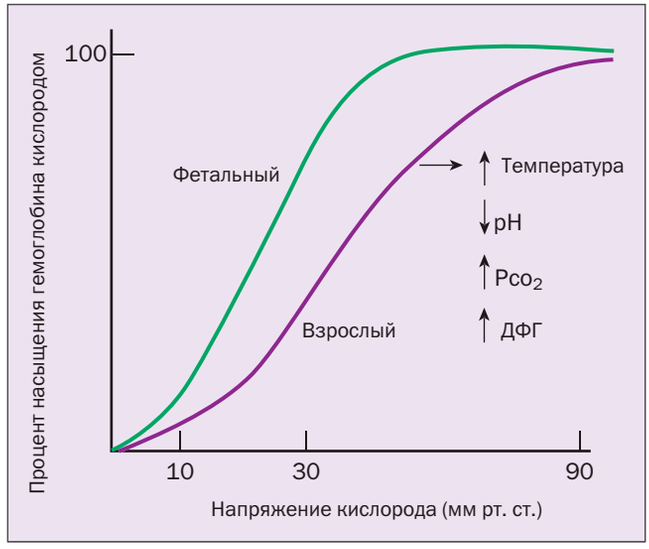


РИС. 58.1 Кривые диссоциации оксигемоглобина. Положение взрослой кривой зависит от связывания взрослого гемоглобина с 2,3-дифосфоглицератом (ДФГ), температуры, Pco_2 и концентрации ионов водорода

ТАБЛИЦА 58.3 Составляющие перинатального анамнеза

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ	НАСТОЯЩАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ
Возраст	Текущий гестационный возраст плода
Раса	Методы оценки гестационного возраста
Инфекции, передаваемые половым путем, гепатит, СПИД	Наблюдение плода (окситоциновый тест, нестрессовый тест, биофизический профиль)
Наркотики, курение, употребление алкоголя, кокаина, опиатов	УЗИ (аномалии, водянка)
Иммунный статус (сифилис, краснуха, гепатит В, ВИЧ, группа крови	Анализ амниотической жидкости (соотношение Л/С)
Вредные факторы на работе	Маловодие/многоводие
ЗАБОЛЕВАНИЯ В АНАМНЕЗЕ	Влагалищное кровотечение
Хроническая гипертензия	Преждевременные роды
Заболевания сердца	Преждевременный (длительный) разрыв плодных оболочек (длительность)
Сахарный диабет	Преэклампсия
Заболевания щитовидной железы	Инфекции мочеполового тракта
Гематологические/злокачественные заболевания	Хронические инфекции (простой герпес, стрептококк В)
Коллагеновые/сосудистые заболевания (СКВ)	Прием лекарств/наркотиков
Генетический анамнез — врожденные ошибки метаболизма, кровотечения во время беременности, желтуха	Острые заболевания/инфекции
Прием лекарственных препаратов	Фетальная терапия
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТИ	СХВАТКИ И РОДЫ
Аборты/мертворождения	Длительность схваток
Внутриутробная смерть плода	Предлежание плода (теменное, ягодичное)
Врожденные мальформации	Вагинальные роды или кесарево сечение
Некомпетентная шейка матки	Спонтанные схватки или индуцированные окситоцином (питоцином)
Вес ребенка при рождении	Применение щипцов
Недоношенность	Наличие жидкости, окрашенной меконием
Близнецы	Повышение температуры у матери/амнионит
Резус-сенсибилизация/желтуха новорожденных	Характер сердцебиения плода (дистресс)
Водянка	pH скальпа
Бесплодие	Анальгезия, анестезия в родах
	Результат по шкале Апгар/методы реанимации
	Оценка гестационного возраста

Сокращения: СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, СКВ — системная красная волчанка, УЗИ — ультразвуковое исследование, Л/С — лецитин/сфингомиелин.

точной; а при более высоких концентрациях кислорода, присутствующих в плаценте, гемоглобин усиленно насыщается кислородом. В последнем триместре беременности продукция фетального гемоглобина снижается, а взрослого повышается, и к 3–6 месяцам жизни у младенца присутствует только взрослый гемоглобин. В это время фетальная кривая диссоциации оксигемоглобина сливается со взрослой.

Порция хорошо оксигенированной пуповинной венозной крови, возвращаемой в сердце из плаценты, перфузирует печень. Оставшаяся кровь шунтируется в обход печени (через **венозный проток**) и поступает в нижнюю полую вену. Эта оксигенированная кровь в полой вене составляет 65–70% венозного возврата в правое предсердие. Разделительный гребень правого предсердия (евстахиева заслонка) направляет одну треть этой крови через открытое овальное окно в левое предсердие, откуда она затем перекачивается левым желудочком в коронарный, церебральный кровоток и кровоток верхних конечностей. Венозный возврат из верхней части тела, соединяясь с оставшимися двумя третями крови из полой вены в правом предсердии, направляется в правый желудочек. Эта смесь низкооксигенированной венозной крови из верхней и нижней части тела попадает в легочную артерию. Только 8–10% этой крови поступает в легочную циркуляцию; оставшиеся 80–92% выброса из правого желудочка обходят легкие через **открытый артериальный проток** и поступают в нисходящую аорту. Количество крови, поступающей в легочную циркуляцию, незначительно, поскольку сужение сосудов, вызванное гипертрофией медиальных мышц легочных артериол, и жидкость, находящаяся в легких плода, повышают сопротивляемость кровотоку. Тонус легочной артерии также реагирует на гипоксию, гиперкапнию и ацидоз вазоконстрикцией; эта реакция еще больше усиливает сопротивление легочных сосудов. Артериальный проток у плода остается некрытым из-за низкого Pao_2 и расширяющего действия простагландинов. Во внутриутробный период доминирующим желудочком является правый, выброс которого составляет 65% суммарного желудочкового выброса, представляющего собой достаточно

большой объем (450 мл/кг/мин) по сравнению с объемом, перекачиваемым правым желудочком у более старших младенцев (200 мл/кг/мин).

Переход от фетального к неонатальному типу кровообращения включает устранение плацентарного кровотока с низким сопротивлением, начало дыхания, снижение сосудистого сопротивления в легочной циркуляции (малом круге кровообращения) и закрытие внутриутробных шунтов. Пережатие пуповины устраняет плацентарный кровоток с низким сопротивлением и увеличивает давление в большом круге кровообращения. Уменьшение венозного возврата из плаценты снижает давление в правом предсердии. Когда младенец начинает дышать, воздух вытесняет жидкость из легких, поддерживая функциональную остаточную емкость. Жидкость выходит из легких частично через трахею; она либо проглатывается, либо выдавливается во время влагалищных родов. Оставшаяся жидкость абсорбируется легочной лимфатической и венозной системой.

Большинству здоровых младенцев требуется небольшое давление для спонтанного открытия легких после рождения (5–10 см H_2O). С началом дыхания резистентность легочных сосудов ослабевает, частично как результат механики дыхания, частично в результате повышения напряжения кислорода артериальной крови. Увеличивающийся кровоток в легкие повышает объем легочного венозного возврата в левое предсердие; давление в левом предсердии теперь превышает давление в правом, и овальное окно закрывается. По мере нарастания кровотока в малом круге и повышения напряжения кислорода в артериальной крови артериальный проток начинает сужаться. У доношенных младенцев артериальный проток закрывается в течение первого дня жизни. Окончательное закрытие протока требует тромбообразования и фиброза; этот процесс может занять несколько недель. У недоношенных младенцев артериальный проток менее чувствителен к напряжению кислорода, и при наличии повышенного уровня циркулирующих простагландинов он может остаться открытым. Это распространенная проблема у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом.

Вентиляция, оксигенация и нормальные уровни pH и Pco_2 немедленно уменьшают констрикцию легочной артерии, вызывая расслабление гладких мышц. Ремоделирование гипертрофированной медиальной мышцы начинается в момент рождения и продолжается в течение следующих трех месяцев, приводя к дальнейшему уменьшению резистентности легочных сосудов и дальнейшему увеличению легочного кровотока. Стойкая или осложненная легочная вазоконстрикция, вызванная ацидозом, гипоксией, гиперкапнией, гипотермией, полицитемией, асфиксией, шунтированием крови из легких или гипоплазией легочной паренхимы, приводит к **персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН)**. Неспособность полностью заместить жидкость в легких воздухом является причиной респираторного дистресса (**транзиторное тахипноэ новорожденных**).

Уход в родовой палате и реанимация

Закапывание в оба глаза нитрата серебра (1%) без последующего промывания является эффективной терапией для предотвращения неонатальной гонококковой офтальмии, которая может привести к тяжелому панофтальмиту и в итоге к слепоте. Нитрат серебра может вызвать химический конъюнктивит со слизисто-гнойными выделениями и неэффективен против *C. trachomatis*. Во многих больницах для профилактики неонатальной гонококковой и хламидиевой инфекции глаз используют капли с эритромицином.

Бактериальная колонизация новорожденного может начаться еще во внутриутробный период при разрыве плодных оболочек. У многих младенцев колонизация бактериями материнского мочеполового тракта (стрептококк B, стафилококк, *E. coli*, клостридии) начинается после рождения. Антисептическая обработка кожи и пуповины является стандартной практикой во многих роддомах и помогает предотвращать распространение патогенных бактерий от одного младенца к другому. Результатом колонизации вирулентными штаммами *S. aureus* могут быть стафилококковое буллезное импетиго, омфалит, диарея и системные заболевания. Мазь, содержащая три антибиотика (полимиксин B, неомицин и бацитрацин), или бацитрацин используются для обработки пуповины, чтобы предотвратить колонизацию грамположительными бактериями. Для борьбы с эпидемиями инфекций *S. aureus* в роддомах используются строгие меры санитарного контроля (когортирование, мытье рук, мониторинг колонизации).

Для предотвращения геморрагических заболеваний новорожденных проводится **профилактика витамином K** (внутримышечно). Перед выпиской младенцам делается прививка против гепатита B и проводятся скрининговые тесты (таблицы 58.4 и 58.5).

Фетальная или неонатальная гипоксия, гиперкапния, недостаточный сердечный выброс и метаболический ацидоз могут быть результатом многих состояний плода, плаценты или матери. **Гипоксически-ишемическое повреждение мозга**, вызванное асфиксией во внутриутробном периоде или после рождения, является следствием сниженного газообмена через плаценту или легкие. Асфиксия, связанная с выраженной брадикардией или сердечной недостаточностью, сокращает или прекращает приток крови к тканям, что приводит к ишемии. Фетальная и неонатальная системы кровообращения реагируют на снижение доступности кислорода шунтированием крови, преимущественно к мозгу, сердцу и надпочечникам от кишечника, почек, легких и кожи.

Метаболический ацидоз, развивающийся во время асфиксии, вызван сочетанием слабого сердечного выброса из-за гипоксической депрессии функции миокарда, системной гипоксии и анаэробного метаболизма в тканях. При тяжелой или длительной внутриутробной или неонатальной асфиксии поражаются многие жизненно важные органы (таблица 58.6).

Многие состояния, способствующие **фетальной или неонатальной асфиксии**, представляют собой те же медицинские или акушерские проблемы, которые связаны с беременностью высокого риска (таблица 58.7). Заболевания матери, нарушающие маточно-плацентарную перфузию (хроническая гипертензия, преэклампсия и сахарный диабет), повышают риск внутриутробной асфиксии плода. Эпидуральная анестезия и синдром компрессии полой вены могут вызвать у матери гипотензию, снижающую маточную перфузию. Обезболивающие препараты, которые мать получает во время родов, проникают сквозь плаценту и угнетают дыхательный центр плода, что приводит к апноэ во время родов.

ТАБЛИЦА 58.4 Основные нарушения, рекомендованные для скрининга Американской коллегией медицинской генетики

НАРУШЕНИЕ	АКРОНИМ (АНГЛ.)	ПЕРВИЧНЫЙ МАРКЕР
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МЕТОДАМИ ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ		
Нарушения обмена органических кислот		
Дефицит бета-кетотиолазы (дефицит митохондриальной ацетоацетил-КоА тиолазы)	BKT	C5:1/C5OH
Дефекты кобаламина A, B	CBL (A,B)	C3
Изовалериановая ацидемия*	IVA	C5
Глутаровая ацидемия I	GA-I	C5DC
Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы*	HMG	C5OH/C5-3M-DC
Множественный дефицит карбоксилазы	MCD	C3/C5OH
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы	3MCC	C5OH
Метилмалоновая ацидурия (мутаза)*	MMA	C3
Пропионовая адидемия	PA	C3
Дефекты окисления жирных кислот		
Дефицит карнитина (дефекты транспорта карнитина)	CUD	C0
Дефицит длинноцепочечной гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы*	LCHAD/D	C16OH/C18:1OH
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы	MCAD/D	C8
Дефицит трифункционального белка*	TFP	C16OH/C18:1OH
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью	VLCAD/D	C14:1/C14
Нарушения метаболизма аминокислот		
Аргинин-янтарная ацидурия (дефицит аргиносукцинат лиазы)*	ASA	ASA
Цитруллинемия I (дефицит аргиносукцинат синтазы)*	CIT-I	Цитруллин
Фенилкетонурия	PKU/ФКУ	Фенилаланин
Болезнь «кленового сиропа» (лейциноз)*	MSUD	Лейцин
Гомоцистинурия	HCY	Метионин
Тирозинемия тип I	TYR-I	Тирозин
ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА		
Дефицит биотинидазы	BIOT	Активность биотинидазы
Галактоземия*	GALT	Общая галактоза, активность GALT
ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ		
Врожденная гиперплазия надпочечников*	CAH	17-гидроксипрогестерон
Врожденный гипотиреоз	CH	T_4, ТТГ
ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ		
Серповидноклеточная анемия	HbSS	Hb варианты
Серповидноклеточная болезнь	HbS/C	Hb варианты
Гемоглобин S/β-талассемия	HbS/betaTh	Hb варианты
ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ		
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	CF	Иммунореактивный трипсиноген
Слух	HEAR	

* Может остро проявляться в первую неделю жизни.
Источник: *Sahai I, Levy H. Newborn screening*. In *Gleason S, Devasker D, eds*. Avery's Diseases of the Newborn. *9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012*.

Фетальные состояния, приводящие к асфиксии, обычно не проявляются до родов, т. е. до того момента, когда ребенок должен начать самостоятельно дышать. Кроме того, верхние и нижние дыхательные пути должны быть проходимыми. В альвеолах не должно быть посторонних веществ (мекония, остатков амниотической жидкости и инфекционных экссудатов), которые повышают сопротивление дыхательных путей, снижают эластичность легких и приводят к респираторному дистрессу и гипоксии. Некоторые дети с сильной степенью недоношенности и массой тела при рождении менее 1000 г не могут расправить легкие даже при отсутствии другой патологии. Их податливая грудная стенка и дефицит сурфактанта приводят к нарушенному газообмену, ретракциям, гипоксии и апноэ.

Новорожденные (а иногда и недоношенные младенцы) парадоксально реагируют на гипоксию, развивая апноэ, а не тахипноэ, как это бывает у взрослых. Эпизоды внутриутробной асфиксии также могут угнетать центральную

ТАБЛИЦА 58.5 Аномальные результаты скрининга новорожденных: возможные последствия и необходимые действия

РЕЗУЛЬТАТ СКРИНИНГОВОГО ТЕСТА	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
↑ Фенилаланин	ФКУ, не-ФКУ гиперфенилаланинемия, дефект птерина, галактоземия, транзиторная гиперфенилаланинемия	Повторный анализ крови
↓ T_4, ↑ ТТГ	Врожденный гипотиреоз, воздействие йода	Повторный анализ крови, тест тиреоидной функции; начать лечение тироксином
↓ T_4, ТТГ норма	Материнский гипертиреоз, дефицит тироксин-связывающего глобулина, вторичный гипотиреоз, врожденный гипотиреоз с отсроченным повышением ТТГ	Повторный анализ крови
↑ Галактозо-(1-Ф)-трансфераза	Галактоземия, болезнь печени, восстанавливающие вещества, вариант с дефицитом повторов (Дуарте), транзиторное	Клиническая оценка, анализ мочи на кровь; при положительном тесте на восстанавливающие вещества использовать безлактозные смеси
↓ Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	Галактоземия, вариант с дефицитом трансферазы (Дуарте), транзиторное	Клиническая оценка, анализ мочи на восстанавливающие вещества, повторный анализ крови; при положительном тесте на восстанавливающие вещества использовать безлактозные смеси
↑ Метионин	Гомоцистинурия, изолированная дисфункция печени, тирозинемия тип I, транзиторная гиперметионинемия	Повторный анализ крови и мочи
↑ Лейцин	Болезнь «кленового сиропа», транзиторное повышение	Клиническая оценка, анализ мочи на кетоны, кислотно-щелочной баланс, исследование аминокислот; при положительном тесте на кетоны в моче немедленное помещение в ОИТН
↑ Тирозин	Тирозинемия тип I или II, транзиторная тирозинемия, болезнь печени	Повторный анализ крови
↑ 17α-гидроксипрогестерон	Врожденная гиперплазия надпочечников, недоношенность, транзиторное (остаточная фетальная кора надпочечников), неонатальный стресс, легкий забор образца	Клиническая оценка, включая исследование гениталий, сывороточные электролиты, повторный анализ крови
S-гемоглобин	Серповидноклеточная болезнь, серповидноклеточный признак	Электрофорез гемоглобина
↑ Трипсиноген	Кистозный фиброз, транзиторное, аномалии кишечника, перинатальный стресс, трисомия 13 и 18, почечная недостаточность	Повторный анализ крови; возможно, анализ пота; ДНК-тест
↑ Креатининфосфаткиназа	Мышечная дистрофия Дюшенна, другие виды мышечной дистрофии, родовая травма, инвазивные процедуры	Повторный анализ крови
↓ Биотинидаза	Дефицит биотинидазы	Тест на сывороточную биотинидазу, терапия биотином
↓ G6PD	Дефицит G6PD	Полный анализ крови, билирубин
↓ α_1-антитрипсин	Дефицит α_1-антитрипсина	Подтверждающий тест
Антитела к *токсоплазме* (IgM)	Врожденный токсоплазмоз	Консультация инфекциониста
Антитела к ВИЧ (IgG)	Материнский ВИЧ, возможно, СПИД	Консультация инфекциониста
↑ Органические кислоты	Дефекты окисления жирных кислот (дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы)	Специальный анализ (тандемная масс-спектрометрия), частое кормление

Сокращения: ФКУ — фенилкетонурия, T_4 — тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон, G6PD — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ОИТН — отделение интенсивной терапии новорожденных, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.
Источник: *Kim SZ, Levy HL. Newborn screening*. In *Taeusch HW, Ballard RA, eds*. Avery's Diseases of the Newborn. *7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998*.

ТАБЛИЦА 58.6 Эффекты асфиксии

СИСТЕМА	ЭФФЕКТ
ЦНС	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ
Сердечно-сосудистая	Ишемия миокарда, плохая сократимость, недостаточность трикуспидального клапана, гипотензия
Дыхательная	Персистирующая легочная гипертензия, респираторный дистресс-синдром
Почки	Острый канальцевый и кортикальный некроз
Надпочечники	Кровоизлияния в надпочечники
ЖКТ	Перфорация, изъязвления, некроз
Метаболическая	Неадекватное содержание АДГ, гипонатриемия, гипогликемия, гипокальциемия, миоглобинурия
Покровная	Некроз подкожной жировой клетчатки
Кровь	Диссеминированное сосудистое свертывание

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомалация, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, АДГ — антидиуретический гормон.

ТАБЛИЦА 58.7 Причины родовой асфиксии

ТИП АСФИКСИИ	ПРИМЕР
ВНУТРИУТРОБНАЯ	
Гипоксически-ишемическая	Маточно-плацентарная недостаточность, отслойка плаценты, пролапс пуповины, гипотензия матери, неизвестная причина
Анемия-шок	Предлежание сосудов, предлежание плаценты, кровотечение во время беременности, эритробластоз
ИНТРАНАТАЛЬНАЯ	
Связанная с родовой травмой	Плодово-тазовая диспропорция, плечевая дистоция, ягодичное предлежание, повреждение спинного мозга
Гипоксически-ишемическая	Компрессия пуповины, тетаническое сокращение матки, отслойка плаценты
ПОСЛЕРОДОВАЯ	
Связанная с ЦНС	Прием лекарств матерью, травма, предшествующие эпизоды фетальной гипоксии-ацидоза
Связанная с врожденным нейромышечным заболеванием	Врожденная тяжелая миастения, миопатия, миотоническая дистрофия
Инфекционная	Пневмония с легочной консолидацией, шок
Связанная с патологией дыхательных путей	Атрезия хоаны, тяжелый обструктивный зоб или опухоль, гортанные пленки (laryngeal webs)
Легочная	Сильная недоношенность, пневмоторакс, плевральный выпот, диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких
Почечная	Гипоплазия легких, пневмоторакс

Сокращение: ЦНС — центральная нервная система.

ТАБЛИЦА 58.8 Шкала Апгар

	БАЛЛЫ		
ПРИЗНАК	**0**	**1**	**2**
ЧСС	0	< 100 ударов/мин	> 100 ударов/мин
Дыхание	Отсутствует	Слабый крик	Сильный крик
Мышечный тонус	Отсутствует	Некоторое сгибание конечностей	Хорошо согнуты руки и ноги
Рефлекторное раздражение	Отсутствует	Слабое движение	Крик, отдергивание
Цвет тела	Синюшный	Розовое тело, синюшные конечности	Розовый

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

нервную систему новорожденных. Если сердцебиение плода возобновляется после улучшения маточно-плацентарной перфузии, фетальная гипоксия и ацидоз могут разрешиться. Тем не менее, если их воздействие на респираторный центр более серьезное, новорожденный может не начать дышать после рождения и испытать еще один эпизод асфиксии.

Исследование по методу Апгар с использованием шкалы, позволяющей быстро оценить физиологические ответы на процесс родов, является хорошим методом для определения необходимости в реанимации (таблица 58.8). Через 1 и 5 минут после рождения каждый из пяти физиологических параметров оценивается специалистом. Здоровые доношенные дети с нормальной сердечно-легочной адаптацией должны иметь показатель 8–9 баллов через 1 и 5 минут. Сумма баллов по шкале Апгар от 4 до 7 требует более пристального обследования, чтобы понять, может ли улучшиться состояние новорожденного и убедиться, что у него нет каких-либо патологических состояний, способствующих столь низким баллам.

По определению, баллы от 0 до 3 по шкале Апгар соответствуют либо остановке сердца и дыхания, либо состоянию тяжелой брадикардии, гиповентиляции или угнетению центральной нервной системы. В большинстве случаев низкие баллы связаны с затруднениями при начале самостоятельного дыхания, а не с первичной сердечной патологией. В дополнение к сумме баллов от 0 до 3 у большинства младенцев с асфиксией, достаточно тяжелой, чтобы вызвать неврологические повреждения, также развиваются фетальный ацидоз (pH < 7), судороги, кома, гипотония и полиорганная дисфункция. Низкие результаты по шкале Апгар могут быть вызваны фетальной гипоксией или другими факторами, приведенными в таблице 58.7. Большинство младенцев отвечают на кислородную поддержку в виде маски или эндотрахеальной интубации и не требуют экстренной медикаментозной терапии.

Реанимация новорожденного с низкими баллами по шкале Апгар осуществляется так же, как реанимация более старших детей, но у новорожденных упрощенный подход *ABCD* требует некоторой квалификации (рис. 58.2). В подходе *ABCD* **A** означает **проходимость дыхательных путей** (*англ.* airway), т. е. освобождение их от амниотической жидкости или мекония с помощью отсасывания. **A** также является напоминанием о необходимости хорошо знать все особенности беременности и родов. Например, наличие диафрагмальной грыжи в сочетании с низким показателем Апгар указывает на то, что требуется немедленная эндотрахеальная интубация. Если используется маска и дыхательный мешок, газ попадает в легкие и желудок, поэтому последний может давить на грудную клетку, затрудняя дыхание. При водянке плода с плевральным выпотом для установления нормального дыхания может понадобиться двусторонний торакоцентез для эвакуации плеврального выпота.

B означает **дыхание** (*англ.* breathing). Если у новорожденного развились апноэ или гиповентиляция, синюшность, необходимо начать искусственную вентиляцию. Она должна выполняться с использованием точно подогнанной по размеру маски, соединенной с анестезирующим мешком и манометром, чтобы не допустить подачи газа под очень высоким давлением; через маску подается 100%-ный кислород. Если таким образом не удается оживить ребенка, используют эн-

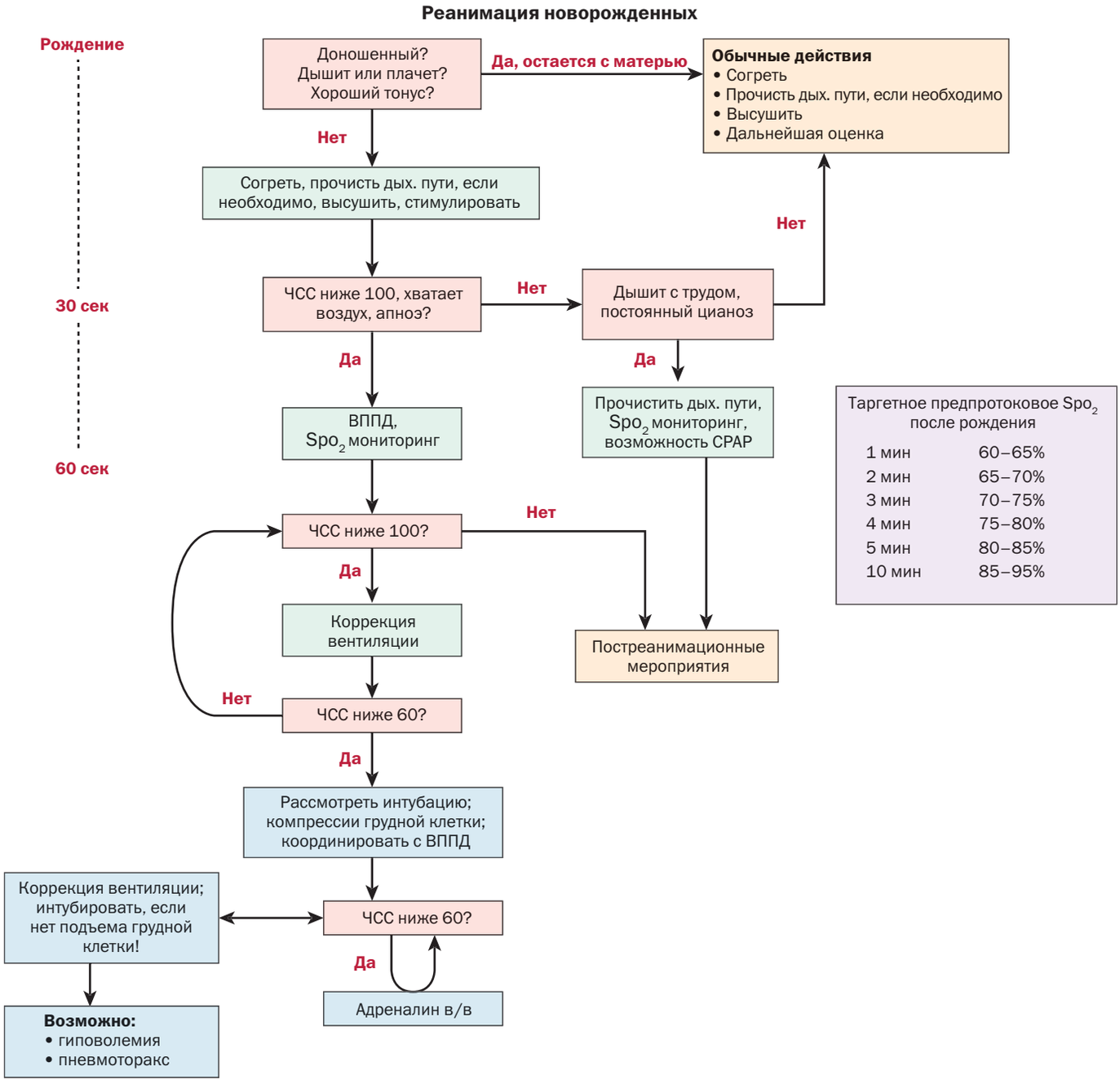


РИС. 58.2 Новое клиническое руководство и алгоритм неонатальной реанимации. CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях, в/в — внутривенно, ЧСС — частота сердечных сокращений, ВППД — вентиляция с постоянным положительным давлением, Spo_2 — насыщение крови кислородом. (Источник: *Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K et al*. Special report-neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association — guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2010; 126[5]: e1400 — e1413. Erratum in Neoreviews 2011; 128 [1]: 176.

дотрахеальную трубку, соединенную с анестезирующим мешком и манометром; через нее подается 100%-ный кислород. Создаваемое давление должно изначально составлять 20–25 см H_2O, частота — 40–60 вдохов/мин. Адекватный ответ на вентиляцию включает видимые подъемы грудной клетки; возвращение дыхательных звуков; цвет кожи, свидетельствующий о хорошей оксигенации; восстановление нормального сердечного ритма (120–160 ударов/мин), нормальное содержание CO_2 в конце выдоха, а затем увеличение мышечной активности, бодрствование. Обычно восстановление после остановки сердца включает, в первую очередь, возвращение к нормальному сердечному ритму, исчезновение цианоза и заметное улучшение перфузии. Однако после восстановления сердечного выброса и коррекции ацидоза младенец может еще долгое время оставаться атоничным, с эпизодами апноэ.

Если в амниотической жидкости присутствует меконий, необходимо ненадолго отложить дыхательные мероприятия, чтобы избежать попадания мекония в легкие и последующей тяжелой аспирационной пневмонии. Если меконий замечен в амниотической жидкости, необходимо очистить ротоглотку младенца, как только показалась голова. После рождения ребенка с угнетенным дыханием необходимо еще

раз провести отсасывание содержимого ротовой полости, так чтобы были видны голосовые связки; затем ребенок должен быть интубирован.

C означает **кровообращение** (*англ.* circulation) и непрямой массаж сердца. Если после начала искусственной вентиляции брадикардия сохраняется и присутствует асистола или не прощупывается периферийный пульс, выполняется непрямой массаж сердца (120 компрессий/мин; соотношение компрессий и вдохов должно составлять 3:1). Непрямой массаж сердца обычно не требуется, так как в большинстве случаев бывает достаточно вентиляции.

D означает **использование лекарств** (*англ.* drugs). При отсутствии ответа на вентиляцию (брадикардия сохраняется, присутствует асистола), назначают адреналин. Адреналин (1:10 000), 0,1–0,3 мл/кг вводится через катетер в пуповинную вену или через эндотрахеальную трубку. Однако при введении адреналина через эндотрахеальную трубку результат часто оказывается непредсказуемым. Перед тем как назначить препараты при наличии электрической активности сердца и слабом пульсе, важно убедиться в отсутствии **пневмоторакса**. Трансиллюминация грудной клетки ярким светом с обеих сторон и со стороны грудины указывает на пневмоторакс, если одна сторона проводит больше света, чем другая. Над областью пневмоторакса дыхательные звуки могут быть снижены; кроме того, напряженный пневмоторакс может привести к сдвигу сердечных тонов.

Если центральная нервная система новорожденного угнетена из-за назначения матери обезболивающего, используют 0,1 мг/кг налоксона (Наркана), который вводится младенцу внутривенно или эндотрахеально. Перед назначением этого препарата следует строго выполнить все реанимационные действия ABC. Налоксон не следует давать ребенку, если известно, что его мать употребляет наркотики или находится на метадоновой программе, поскольку у новорожденного могут развиться тяжелые абстинентные судороги.

Клинические исследования показали, что терапевтическая **гипотермия** (33–34 °C) в течение 72 часов может эффективно снижать тяжесть повреждения мозга у детей, родившихся после 35-й недели гестации и страдающих от умеренного или тяжелого гипоксически-ишемического повреждения мозга при родах. Гипотермия мозга, искусственно вызванная охлаждением всего тела или только охлаждением головы, обеспечивает нейропротективный эффект против энцефалопатии, обусловленной гипоксической ишемией.

Физикальный осмотр и оценка гестационного возраста

Первый физикальный осмотр может представлять собой общую оценку здорового ребенка или осмотр, проводимый с целью подтверждения диагноза или определения причины различных проявлений неонатальных заболеваний. Проблемы, вызванные переходом от фетальной к неонатальной жизни, могут быть очевидны еще в родовой палате или в течение первого дня жизни. Физикальный осмотр может выявить проблемы, связанные с родами, такие как асфиксия, воздействие препаратов или родовая травма. Первый осмотр является важным для диагностики врожденных мальформаций и деформаций (таблица 58.9). Выраженные врожденные мальформации могут присутствовать у 1–3% новорожденных.

Внешний осмотр

Такие признаки, как цианоз, раздувание ноздрей, межреберные ретракции и «ворчащие» звуки, свидетельствуют о проблемах с легкими. Меконий на пуповине, ногтях и коже указывает на фетальный дистресс и возможность аспирационной пневмонии. Уровень спонтанной активности, пассивный мышечный тонус, характер плача и апноэ — это те признаки, которые используются для оценки состояния нервной системы.

Витальные признаки

После внешнего осмотра следует оценить витальные признаки, особенно частоту сердечных сокращений (норма 120–160 ударов/мин), частоту дыхания (норма 30–60 дыхательных движений/мин), температуру (обычно измеряется ректально, позже — в подмышечной впадине) и давление (обычно только у больных детей). Измеряются длина тела, вес, окружность головы; результаты сравниваются с таблицами, чтобы

ТАБЛИЦА 58.9 Врожденные аномалии, угрожающие жизни

НАЗВАНИЕ	ПРОЯВЛЕНИЯ
Атрезия хоаны (стеноз)	Респираторный дистресс в родовой палате, апноэ; невозможность ввести назогастральный зонд через ноздри
Синдром Пьера Робина	Микрогнатия, расщепление нёба, обструкция дыхательных путей
Диафрагмальная грыжа	Ладьевидный живот, кишечные звуки выслушиваются в левой части груди, сердце сдвинуто вправо, респираторный дистресс, полигидрамнион
Трахеопищеводный свищ	Полигидрамнион, аспирационная пневмония, повышенное слюноотделение, невозможность ввести назогастральный зонд в желудок
Обструкция кишечника, заворот кишок, атрезия пищевода, атрезия подвздошной кишки	Полигидрамнион; рвота, окрашенная желчью; вздутие живота
Гастрошизис, омфалоцеле	Полигидрамнион, кишечная обструкция
Агенезия почек/синдром Поттера	Олигогидрамнион, анурия, легочная гипоплазия, пневмоторакс
Гидронефроз	Абдоминальные массы с двух сторон
Дефекты нервной трубки: анэнцефалия, менингомиелоцеле	Полигидрамнион, повышенный α-фетопротеин, сниженная фетальная активность
Синдром Дауна (трисомия 21)	Гипотония, врожденный порок сердца, атрезия пищевода
Проток-зависимый врожденный порок сердца	Цианоз, сердечный шум, шок

определить, является рост нормальным, ускоренным или замедленным для данного гестационного возраста.

Гестационный возраст

Гестационный возраст определяется по различным физическим признакам (рис. 58.3) и нейромышечным характеристикам (рис. 58.4), которые различаются в зависимости от возраста плода и его зрелости. **Физические критерии** меняются с увеличением гестационного возраста, например увеличивается жесткость ушной раковины, размер грудных желез; уменьшается количество тонких волос лануго на спине; снижается прозрачность кожи. **Неврологические критерии** также меняются с увеличением гестационного возраста: увеличивается гибкость ног, бедер, рук; повышается тонус мышц-сгибателей шеи; снижается гипермобильность суставов. Эти признаки определяются в течение первого дня жизни и оцениваются в баллах. Сумма баллов коррелирует с гестационным возрастом, который обычно определяется с точностью до 2 недель (рис. 58.5).

Оценка гестационного возраста позволяет выявлять аномальные паттерны роста и прогнозировать осложнения, связанные со слишком маленьким или слишком большим размером для данного гестационного возраста (рис. 58.6). Дети, родившиеся с весом выше 90-го процентиля, считаются **большими для данного гестационного возраста**. Связанные с этим риски включают все риски для детей, чьи матери страдают диабетом, а также риски, связанные с переношенностью. Дети, родившиеся с весом ниже 10-го процентиля (некоторые кривые роста используют показатель < 2 стандартных отклонений, или 5-й процентиль), считаются **маленькими для данного гестационного возраста** (внутриутробное ограничение роста). Связанные с этим проблемы, помимо перечисленных в таблице 58.2, включают врожденные мальформации.

Кожа

Следует отметить бледность кожи, плетору, желтуху, цианоз, пятна мекония, петехии, экхимозы, врожденные невусы и неонатальную сыпь. Вазомоторная нестабильность в сочетании с мраморной кожей, телеангиэктазия, флебэктазия (перемежающаяся пятнистость с выступающими венами) и акроцианоз (синюшные ступни и кисти рук) характерны для недоношенных детей. Акроцианоз может отмечаться и у здоровых доношенных детей в первые дни жизни.

Кожа покрыта пушком лануго, который исчезает к 40-й неделе беременности. **Пучки волос** вдоль пояснично-крестцового отдела позвоночника указывают на дефект спинного мозга. **Творожистая смазка** (vernix caseosa), мягкий белый слой, покрывающий кожу недоношенных детей, исчезает к окончанию срока беременности. У переношенных детей кожа часто шелушащаяся, похожая на пергамент. Монголоидные пятна представляют собой преходящие темно-синие или черные пятна на нижней части спины и ягодицах, они присутствуют у 90% младенцев афроамериканского, индейского и азиатского происхождения. **Простой невус** (*лососевое пятно*), или розовая макулярная гемангиома, встречается довольно часто, обычно в дальнейшем исчезает и отмечается на

Физическая зрелость	−1	0	1	2	3	4	5
Кожа	Липкая, рыхлая, прозрачная	Студенистая, красная, прозрачная	Гладкая розовая, заметны вены	Поверхностное шелушение или сыпь, вены выражены слабо	Трескающаяся бледные участки, редкие вены	Пергаментная, с трещинами, вены не видны	Грубая, трескающаяся, морщинистая
Лануго	Нет	Редкое	Обильное	Редеющее	Голые участки	В основном отсутствует	
Подошвенные складки	Пятка-палец 40–50 мм: −1 Менее 40 мм: −2	Менее 50 мм, складок нет	Красные, слабо выраженные	Только передняя поперечная складка	Складки на передних 2/3 подошвы	Складки по всей подошве	
Грудная железа	Незаметна	Едва заметная	Плоская ареола без соска	Зернистая ареола, сосок 1–2 мм	Выступающая ареола, сосок 3–4 мм	Полностью сформированная ареола, сосок 5–10 мм	
Глаза/уши	Веки сомкнуты, неплотно (−1), плотно (−2)	Веки открыты, ушная раковина плоская, неэластичная	Ушная раковина слегка изогнута, мягкая, слегка эластичная	Ушная раковина хорошо изогнута, мягкая, эластичная	Ушная раковина полностью сформирована, плотная, очень эластичная	Толстый хрящ, плотное ухо	
Гениталии мужские	Мошонка плоская, гладкая	Мошонка пустая без морщин	Яички — в верхнем канале, редкие складки	Яички опускаются, немногочисленные складки	Яички опущены, выраженные складки	Яички подвешены, глубокие складки	
Гениталии женские	Клитор выступает, половые губы плоские	Клитор выступает, малые половые губы заметны	Клитор выступает, увеличивающиеся малые половые губы	Большие и малые половые губы выступают одинаково	Большие половые губы больше, чем малые	Большие половые губы полностью закрывают клитор и малые половые губы	

РИС. 58.3 Физические критерии оценки зрелости и гестационного возраста. Расширенная новая шкала Баллард включает новорожденных с глубокой недоношенностью и обновлена для повышения точности определения гестационного возраста более зрелых младенцев. (Источник: Ballard JL, Khoury JC, Wedig K et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119: 417–423.)

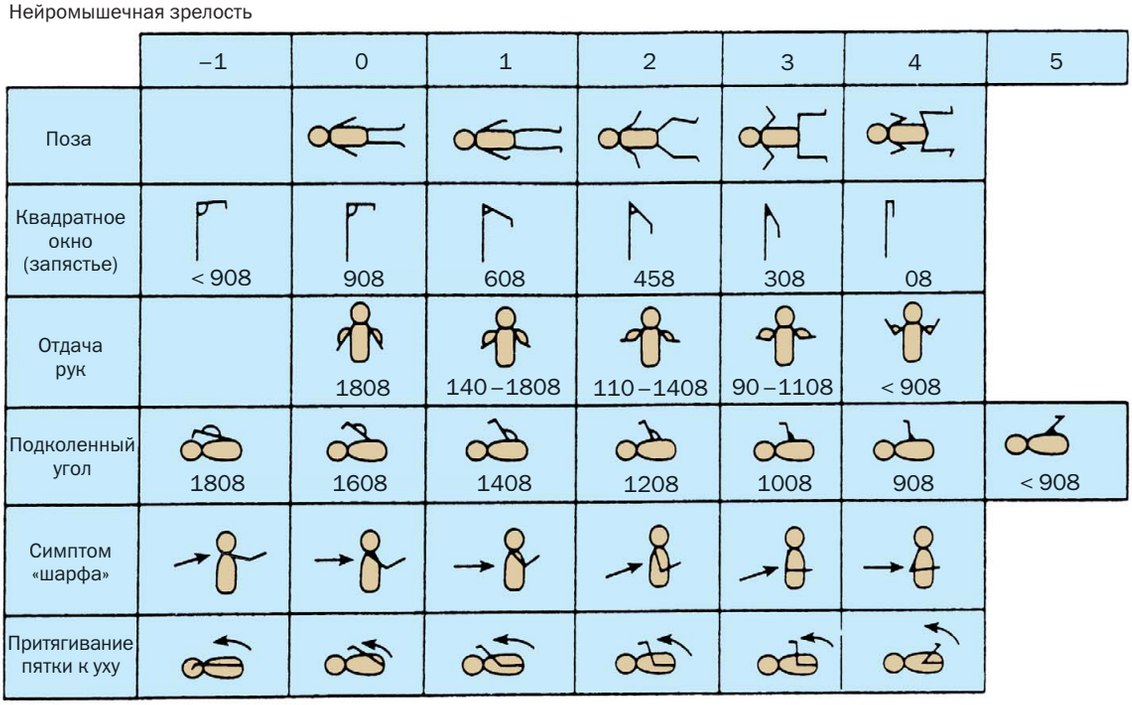


РИС. 58.4 Нейромышечные критерии оценки зрелости и гестационного возраста. Расширенная новая шкала Баллард включает новорожденных с глубокой недоношенностью и обновлена для повышения точности определения гестационного возраста более зрелых младенцев. (Источник: Ballard JL, Khoury JC, Wedig K et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119: 417–423.)

лбу, веках и задней стороне шеи. **Пламенный невус**, или **винное пятно**, отмечается на лице и требует оценки на наличие синдрома Стерджа — Вебера (тригеминальный ангиоматоз, судороги и ипсилатеральные внутричерепные кальцификаты [симптом трамвайных рельсов]).

Врожденные меланоцитарные невусы представляют собой пигментные пятна разного размера, отмечающиеся у 1% новорожденных. **Гигантские пигментные невусы** встречаются редко и имеют тенденцию к малигнизации. **Капиллярные гемангиомы** представляют собой приподнятые красные пятна, а **кавернозные гемангиомы** — голубоватые массы, расположенные глубже. Оба типа увеличиваются в размере после рождения, затем инволюционируют и исчезают, когда ребенок достигает возраста 1–4 лет. Если эти опухоли имеют достаточно большой размер, они могут вызывать сердечную недостаточность с высоким выбросом или захват тромбоцитов и кровотечение. **Токсическая эритема** — часто встречающаяся у новорожденных эритематозная папуло-везикулярная сыпь; в везикулярной жидкости присутствуют эозинофилы. **Пустулезный меланоз**, чаще встречающийся у младенцев афроамериканского происхождения, может присутствовать при рождении и состоит из мелких сухих пузырьков на пигментированной коричневой макулярной основе. Токсическая эритема и пустулезный меланоз являются доброкачественными образованиями, но могут маскировать более серьезные состояния, такие как везикулярная сыпь при диссеминированном простом герпесе или буллезные высыпания при импетиго, вызванном *S. aureus.* Для дифференциальной диагностики этих сыпей могут понадобиться мазок Цанка, окрашивание по Граму, окрашивание по Райту, прямое флуоресцентное окрашивание антител, полимеразная цепная реакция на выявление ДНК герпес-вируса и бактериальные посевы. Другими часто встречающимися характеристиками сыпей являются **милии** (бело-желтые эпидермальные кисты волосяных фолликул, обычно на носу) и **красная потница** (вызванная обструкцией потовых желез. Отек может присутствовать у недоношенных младенцев, но также может быть признаком водянки плода, сепсиса, гипоальбуминемии или нарушений в лимфатической системе.

Череп

Череп может быть вытянутым или деформированным после длительных родов; это проходит через 2–3 дня. Пальпация швов позволит определить их ширину и наличие преждевременного закрытия шва, или краниосиностоза. Передний и задний роднички должны быть мягкими и не выпуклыми; передний больше заднего. Большой родничок связан с гидроцефалией, гипотиреозом, рахитом и другими заболеваниями. Мягкие участки на некотором расстоянии от родничков представляют собой **краниотабес**; на ощупь они напоминают шарики для пинг-понга. Краниотабес может быть результатом внутриутробной компрессии. Череп следует тщательно осмотреть на предмет травм или ран в местах прикрепления внутренних фетальных электродов или в местах взятия проб со скальпа для измерения pH, так как в этих местах могут развиться абсцессы.

Лицо, глаза и рот

Лицо осматривают для выявления дисморфизмов (эпикантус, гипертелоризм, преаурикулярные свищи, низко посаженные уши, длинный губной желобок, расщелина губы или нёба). Асимметрия лица может быть результатом паралича седьмого нерва; патологический наклон головы — результатом кривошеи.

Оценка зрелости

Баллы	Недели
–10	20
–5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
40	40
45	42
50	44

РИС. 58.5 Оценка зрелости, рассчитываемая на основе сложения баллов по шкале физической и неврологической зрелости, соответствующая гестационному возрасту. (Источник: Ballard JL, Khoury JC, Wedig K et al. New Ballard Score, Expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119: 417–423.)

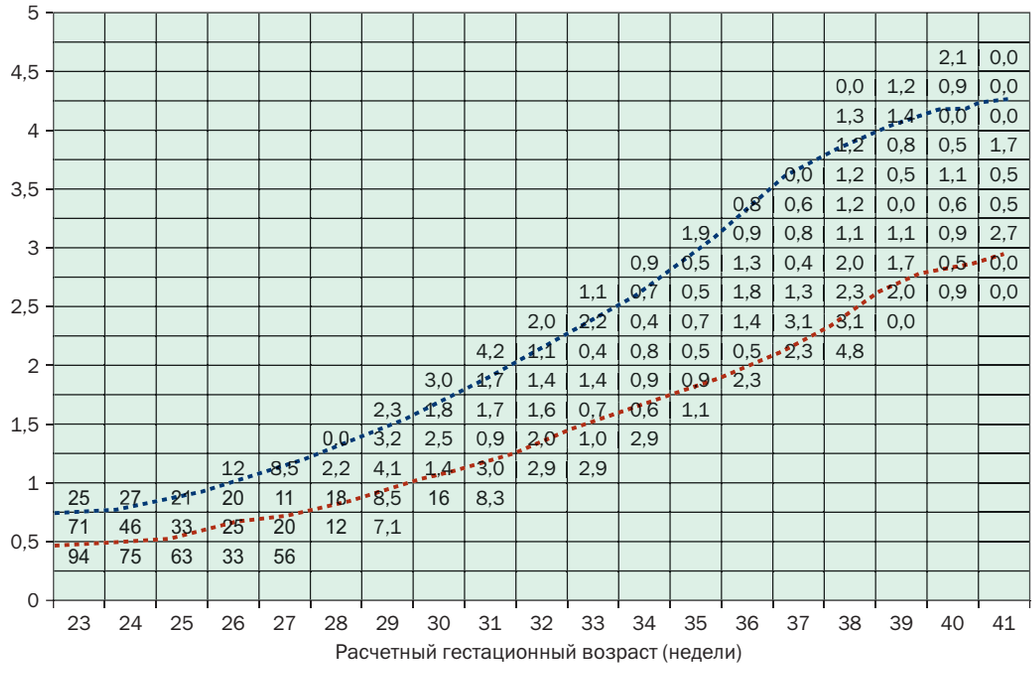


РИС. 58.6 Показатели смертности в зависимости от веса при рождении и рассчитанного гестационного возраста. Прерывистые линии показывают 10-й и 90-й процентиль веса. Линии сетки показывают гестационный возраст и вес с шагом 250 г. Числа в квадратах сетки представляют собой процент смертей среди младенцев, родившихся с данным весом на данной неделе гестации. (Источник: Nhomas P, Peabody J, Turnier V, et al. A new look at intrauterine growth and impact of race, attitude and gender. *Pediatrics*. 2000; 106: E21.)

Глаза должны открываться самопроизвольно, особенно в вертикальном положении. До 28-й недели гестации веки могут быть сомкнуты. Колобома, мегалокорнеа и микрофтальмия могут указывать на наличие других мальформаций или внутриутробных инфекций. Помутнение роговицы более 1 см в диаметре может наблюдаться при врожденной глаукоме, дисгенезии увеального тракта и болезнях накопления. Кровоизлияния в конъюнктиву или сетчатку являются довольно распространенными и обычно не имеют клинического значения. Реакция зрачка на свет присутствует с 28-й недели гестации. **Красный рефлекс** сетчатки выявляется легко. Белый рефлекс, или **лейкокория**, является аномальным и может быть результатом катаракты, глазной опухоли, тяжелого хориоретинита, персистирующей гиалоидной артерии стекловидного тела или ретинопатии недоношенных.

Рот необходимо осмотреть на наличие натальных зубов, расщелины мягкого и твердого нёба и язычка, микрогнатии. Расщепленный язычок может указывать на расщелину подслизистой оболочки. Белые, сияющие, множественные транзиторные эпидермальные кисты с включениями (жемчужины Эпштейна) на твердом нёбе являются нормой. Твердые массы размером с марбл [маленький цветной шарик] на слизистой оболочке щек обычно представляют собой транзиторный идиопатический жировой некроз. **Барабанные перепонки** тусклые, серые, непрозрачные и неподвижные в первые 4 недели. Эти признаки не следует путать со средним отитом.

Шея и грудная клетка

Шея выглядит короткой и симметричной. Аномалии включают срединные свищи и массы, образованные кистами щитоязычного протока или зобом, а также боковые кисты и свищи, которые являются результатом неправильного развития жаберных щелей. Могут присутствовать кистозные гигромы и гемангиомы. Укорочение грудинноключичнососцевидной мышцы из-за фиброзной надмышечной опухоли вызывает поворот головы и асимметрию лица (неонатальная кривошея). Кривошею также вызывают повреждения шейного отдела позвоночника и мальформация Арнольда — Киари. Отек и боковые кожные складки указывают на синдром Тёрнера. Следует прощупать обе ключицы, чтобы исключить их перелом.

Осмотр **грудной клетки** включает выявление асимметрии, вызванной отсутствием грудной мышцы, и оценку грудной железы для определения гестационного возраста и исключения абсцесса. И у мальчиков, и у девочек может наблюдаться набухание грудных желез и выделение молока; не следует пытаться выдавить молоко. **Лишние соски** могут присутствовать с обеих сторон и указывать на аномалии почек.

Легкие

Обследование легких включает оценку частоты, глубины и характера межреберных или грудинных ретракций. Дыхательные звуки должны быть одинаковыми с обеих сторон, и после 1–2 часов жизни не должны выслушиваться хрипы. Сниженные или отсутствующие дыхательные звуки с одной стороны грудной клетки указывают на пневмоторакс, коллапс легкого, плевральный выпот или диафрагмальную грыжу. Дифференцировать эти нарушения можно по сдвигу выслушиваемых сердечных тонов: они смещаются в сторону, противоположную напряженному пневмотораксу или диафрагмальной грыже и по направлению к коллабированному легкому. Подкожная эмфизема на шее или грудной клетке также свидетельствует о пневмотораксе или пнев-

момедиастинуме, а по кишечным звукам, выслушиваемым в грудной клетке, и ладьевидному животу можно предположить наличие диафрагмальной грыжи.

Сердце

Положение сердца у младенцев более срединное, чем у старших детей. В первые сутки жизни первый сердечный тон может быть нормальным, а второй — нерасщепленным. Сниженное расщепление второго сердечного тона отмечается при персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН), транспозиции крупных сосудов и легочной атрезии. Сердечные шумы у новорожденных часто выслушиваются сразу после рождения и в первые сутки жизни. В большинстве случаев эти шумы временные и связаны с закрытием артериального протока, периферическим стенозом легочной артерии или небольшим дефектом межжелудочковой перегородки. Пульс должен прощупываться на верхних и нижних конечностях (над плечевой и бедренной артериями). Следует измерить давление на верхних и нижних конечностях у всех пациентов с сердечной недостаточностью и сердечными шумами. Градиент между давлением в верхних и нижних конечностях более 10–20 мм рт. ст. может указывать на коарктацию аорты.

Живот

Печень может пальпироваться на 2 см ниже правого реберного края. Селезенка пальпируется реже. Печень слева свидетельствует о транспозиции внутренних органов и синдроме асплении. Обе почки должны прощупываться в первый день жизни при осторожной глубокой пальпации. Первое мочеиспускание происходит в первые сутки у более 95% здоровых доношенных младенцев.

Абдоминальные массы обычно представляют собой гидронефроз или поликистозную дисплазию почек. Реже они указывают на кисты яичников, удвоение кишечника, нейробластому или мезобластную нефрому. Пальпируемые массы должны быть немедленно исследованы с помощью ультразвука. Вздутие живота может быть вызвано кишечной обструкцией, например атрезией подвздошной кишки, мекониевым илеусом, заворотом средней части кишечника, неперфорированным анусом или болезнью Гиршпрунга. Мекониевый стул наблюдается в первые 48 часов у 99% доношенных новорожденных. Анальное отверстие должно быть открытым. Неперфорированный анус не всегда виден, поэтому первое ректальное измерение температуры следует проводить очень осторожно. Мускулатура живота может отсутствовать, как при синдроме подрезанного живота (prune-belly syndrome), или быть очень слабой, приводящей к диастазу прямых мышц. **Пупочные грыжи** часто встречаются у младенцев афроамериканского происхождения. Пуповину следует осмотреть на наличие двух артерий и одной вены, отсутствия урахуса или выпячивания органов брюшной полости, как при **омфалоцеле**. Последнее может быть связано не только с кишечными проблемами, но и с генетическими аномалиями (трисомии) и гипогликемией (синдром Беквита — Видеманна). Пупочное кровотечение может свидетельствовать о нарушениях коагуляции, а хронические выделения могут быть признаком пупочной гранулемы или, реже, дренирующейся омфаломезентериальной кисты или урахуса. Эритема вокруг пупка указывает на омфалит и может вызвать тромбофлебит воротной вены и последующую внепеченочную портальную гипертензию. Выпячивание кишечника через брюшную стенку на расстоянии 2–3 см от пупка представляет собой **гастрошизис**.

Гениталии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Неоднозначные гениталии

У доношенных младенцев яички должны быть опущены в хорошо оформленную, пигментированную и складчатую мошонку. Иногда яички находятся в паховом канале; это чаще встречается у недоношенных младенцев, так же, как и крипторхизм. Набухание мошонки указывает на грыжу, транзиторное гидроцеле, внутриутробную торсию (перекрут) яичек или, редко, на присутствие мекония в результате мекониевого илеуса и перитонита. Гидроцеле являются прозрачными и хорошо видны при трансиллюминации, в то время как торсии яичек у новорожденных могут представлять собой безболезненные темные припухлости. Отверстие уретры должно располагаться на конце полового члена. Наличие эписпадий и гипоспадий при отсутствии других признаков не должно вызывать беспокойства по поводу псевдогермафродизма. Однако если яички отсутствуют в мошонке и есть гипоспадия, можно предположить нарушение полового развития. При гипоспадии следует отложить обрезание, поскольку для исправления дефекта может потребоваться крайняя плоть. Нормальная крайняя плоть у новорожденных часто очень плотно прилегает к головке.

При осмотре женских гениталий часто обнаруживаются молочно-белые или кровянистые выделения из влагалища в результате прекращения действия материнских гормонов. На больших половых губах часто присутствует слизистый налет. Растяжение неперфорированной девственной плевы может привести к гидрометрокольпосу, который проявляется как объемное образование в нижней части живота из-за увеличения размера матки. Увеличение клитора наряду со слиянием лабиально-мошоночных складок (больших половых губ) свидетельствует об адреногенитальном синдроме или маскулинизирующем эффекте материнских гормонов.

Конечности

Осмотр конечностей включает оценку длины, симметричности, наличия гемигипертрофии, атрофии, полидактилии, синдактилии, а также таких признаков, как «обезьяньи» складки, отсутствие пальцев, перекрещивающиеся пальцы, стопа-качалка, косолапость, врожденные перетяжки, переломы и ампутации.

Позвоночник

Следует проверить наличие волосяных пучков в области крестца, дермального синуса над ягодичными складками, врожденного сколиоза (результат гемивертебры [полупозвонка]) и образований мягких тканей, таких как липомы или менингомиелоцеле.

Тазобедренный сустав

Следует проверить наличие врожденной дисплазии (вывиха). Асимметрия ягодичных складок или разная длина ног являются признаками дисплазии, однако врач должен выполнить тесты Барлоу и Ортолани, чтобы оценить стабильность тазобедренного сустава. Эти тесты определяют скольжение головки бедра из вертлужной впадины (тест Барлоу) и назад в вертлужную впадину (тест Ортолани).

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Неврологический осмотр должен включать оценку активного и пассивного тонуса, поведенческого состояния, первичных неонатальных (примитивных) рефлексов, глубоких сухожильных рефлексов, спонтанной моторной активности и функции черепных нервов (в том числе осмотр сетчатки, оценку движения глазных мышц, силы жевательной мышцы при сосании, подвижности лица, слуха и функции языка). Рефлекс Моро, присутствующий при рождении и исчезающий в возрасте 3–6 месяцев, является одним из основных рефлексов новорожденных. Он вызывается внезапным опусканием чуть приподнятой головы ребенка, лежащего на спине, который в ответ разводит руки в стороны и разжимает кулачки; за этим следует сгибание рук и плач. Хватательный рефлекс присутствует с 28-й недели гестации и исчезает к 4-месячному возрасту. Глубокие сухожильные рефлексы могут присутствовать у здоровых новорожденных детей: 5–10 рефлекторных движений стопы (ankle clonus) являются нормой. Рефлекс Бабинского (рефлекс разгибания большого пальца стопы) у новорожденных также не является патологией. Сенсорные реакции можно оценить по отдергиванию конечности, гримасам и плачу в ответ на болевые стимулы. Поисковый рефлекс (поворот головы в сторону легкой тактильной стимуляции участков около рта) присутствует к 32-й неделе гестации.

Особые состояния, требующие реанимации в родовой палате

Цианоз



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Цианоз

Акроцианоз (голубой цвет кистей и стоп в сочетании с розовым цветом остального тела) часто встречается у новорожденных и обычно является нормой. **Центральный цианоз** туловища, слизистых оболочек и языка может развиться в любой момент после рождения и всегда является признаком серьезной патологии. Цианоз отмечается при уровне неоксигенированного гемоглобина 4–5 г/дл.

Центральный цианоз может быть вызван проблемами во многих системах органов, хотя чаще всего — заболеваниями сердца и легких (таблица 58.10). Респираторный дистресс-синдром, сепсис и порок сердца — три самые распространенные причины цианоза у младенцев, поступающих в отделение интенсивной терапии новорожденных. Оценка этих и других возможных причин необходима всем новорожденным с цианозом после немедленной кислородной поддержки с или без искусственной вентиляции легких.

Угрожающие жизни врожденные мальформации

Различные врожденные аномалии могут быть причиной нарушения функций жизненно важных органов (таблица 58.9). Такие мальформации, как атрезия хоаны или другие патологии, вызывающие обструкцию дыхательных путей, могут осложнить проведение искусственной вентиляции. Внутригрудные патологии, такие как кисты или диафрагмальная грыжа, могут помешать дыханию. Другие мальформации, вызывающие обструкцию желудочно-кишечного тракта на уровне пищевода, двенадцатиперстной, подвздошной или толстой кишки, могут привести к аспирационной пневмонии, перфорации кишечника или гангрене. Гастрошизис и омфалоцеле связаны с эвентрацией органов брюшной полости. Омфалоцеле часто связано с другими мальформациями, а некроз кишечника чаще встречается при гастрошизисе.

Шок

Шок в родовой палате проявляется бледностью, удлинением времени заполнения капилляров (симптом бледного пятна), отсутствием прощупываемого пульса, гипотонией, цианозом и в итоге, остановкой сердца и дыхания. Кровопотеря до и во время родов является частой причиной шока в родовой палате. Кровопотеря может быть вызвана фетально-материнским кровотечением, предлежанием плаценты, предлежанием сосудов, синдромом фето-фетальной трансфузии или перемещением крови от плода к плаценте, как во время асфиксии (*asphyxia pallida*). Кровотечение во внутренние органы, такие как печень или селезенка, может отмечаться у крупных младенцев, а кровоизлияние в желудочки мозга может вызвать шок и апноэ у недоношенных младенцев. Анемия, гипоальбуминемия, гиповолемия и шок при рождении являются частыми проявлениями иммунной водянки, связанной с несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору.

Тяжелый внутриутробный бактериальный сепсис может проявляться шоком в родовой палате или сразу после перевода в палату для новорожденных. Обычно такие младенцы покрыты пятнами, гипотоничны, имеют выраженный цианоз и слабые периферические пульсы. У них нормальная концентрация гемоглобина, но может присутствовать нейтропения, тромбоцитопения и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Периферическая симметричная гангрена (пурпурная сыпь) часто является признаком гипотензивного шока у младенцев с тяжелой врожденной бактериальной инфекцией. Врожденная обструкция левого желудочка сердца (критический стеноз аорты или синдром гипоплазии левого сердца) также вызывает шок, хотя обычно он развивается уже не в родовой палате.

Лечение шока у новорожденных должно включать те же меры, что и более старших младенцев. Проблемы можно прогнозировать, исходя из иммунного статуса пациента, данных о наличии водянки или подозрений на внутриутробную инфекцию или аномалии. Важно обеспечить стабилизацию дыхательных путей и респираторную поддержку. Гиповолемический шок лечится несколькими болюсами (10–15 мл/кг) физиологического раствора или лактированного раствора Рингера. Если есть основания предполагать тяжелый иммунный гемолиз, в родовой палате необходимо иметь кровь для заменного переливания, которое проводится при признаках анемии и шока. Следовательно, перед

ТАБЛИЦА 58.10 Дифференциальная диагностика неонатального цианоза

СИСТЕМА/ЗАБОЛЕВАНИЕ	МЕХАНИЗМ
ЛЕГКИЕ	
Респираторный дистресс-синдром	Дефицит сурфактанта
Сепсис, пневмония	Воспаление, легочная гипертензия, ОРДС
Мекониевая аспирационная пневмония	Механическая обструкция, воспаление, легочная гипертензия
ПЛГН	Легочная гипертензия
Диафрагмальная грыжа	Гипоплазия легких, легочная гипертензия
Транзиторное тахипноэ	Задержка жидкости в легких
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ	
Порок сердца со сниженным легочным кровотоком	Шунтирование справа налево при легочной атрезии; тетрада Фалло
Порок сердца с повышенным легочным кровотоком	Смешивающие пороки, такие как единый желудочек, общий артериальный ствол
Порок сердца с застойной сердечной недостаточностью	Отек легких и плохой сердечный выброс при гипоплазии левого желудочка и коарктации аорты
Только сердечная недостаточность	Отек легких и плохая сердечная сократимость при сепсисе, миокардите, наджелудочковой тахикардии или полной блокаде сердца; недостаточность с высоким выбросом при открытом артериальном протоке или мальформациях вены Галена или других артериовенозных мальформациях
ЦНС	
Прием матерью седативных препаратов	Гиповентиляция, апноэ
Асфиксия	Угнетение ЦНС
Внутричерепное кровоизлияние	Угнетение ЦНС, судороги
Нейромышечное заболевание	Гипотония, гиповентиляция, легочная гипоплазия
ГЕМАТОЛОГИЯ	
Острая кровопотеря	Шок
Хроническая кровопотеря	Сердечная недостаточность
Полицитемия	Легочная гипертензия
Метгемоглобинемия	Низкое сродство гемоглобина к кислороду, дефект фермента эритроцитов
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ	
Гипогликемия	Угнетение ЦНС, застойная сердечная недостаточность
Адреногенитальный синдром	Шок (потеря солей)

Сокращения: ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ЦНС — центральная нервная система.

трансфузией необходимо проверить имеющуюся кровь на совместимость с кровью младенца и матери. Такие препараты, как дофамин, адреналин и кортизол, могут улучшить сердечный выброс и перфузию тканей.

Родовая травма

Родовая травма определяется как предотвратимое или неизбежное повреждение, нанесенное плоду в процессе родов. **Родовая опухоль головы** (caput succedaneum) представляет собой диффузный, часто темного цвета, отек мягких тканей скальпа, идущий вдоль средней линии и швов черепа. У младенцев с лицевым предлежанием эквивалентным является отек век и мягких тканей лица. Родовая опухоль может появляться после длительных схваток у доношенных и недоношенных младенцев. С этим часто связана деформация головы, которая может быть результатом давления теменной и лобной костей на соответствующие им швы.

Кефалгематома представляет собой субпериостальное кровоизлияние, не пересекающее линии швов, окружающих соответствующую кость. Под кефалгематомой можно заметить линейный перелом черепа. Со временем кефалгематома может консолидироваться, кальцифицироваться и образовать центральное углубление. Детям с кефалгематомой и родовой опухолью обычно не требуется отдельного лечения. Иногда у недоношенных детей может развиться обильное скальповое кровотечение. Это **подапоневротическое кровоизлияние** и кровотечение из кефалгематомы могут вызвать непрямую гипербилирубинемию, требующую фототерапии. **Кровоизлияние в сетчатку или под конъюнктиву** встречается часто, но обычно имеет небольшой размер и не требует лечения.

Травмы позвоночника и спинного мозга могут произойти в результате перерастяжения из-за запрокидывающейся головы. Травмы также могут быть следствием воздействия вращательной (C3-4) или продольной (C7-T1) силы, действующей на шею при теменном или ягодичном предлежании. Переломы позвонков случаются редко; травма может вызвать непосредственное повреждение спинного мозга, приводя к его разрыву и хроническим последствиям в виде кровотечений, отека и неврологических симптомов. Иногда во время родов можно услышать звук щелчка, указывающий скорее на разрыв, чем на смещение позвонка. Неврологические последствия включают полный периферический

паралич, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов и отсутствие ответа на болевые стимулы ниже места повреждения. Болевые стимулы могут вызвать рефлекторное сгибание ног. Дети с травмой спинного мозга вялые, у них отмечаются апноэ и асфиксия; все это может маскировать разрыв спинного мозга.

Повреждение нервов **плечевого сплетения** может произойти в результате чрезмерного вытяжения шеи и приводит к парезу или полному параличу. Самым легким повреждением (нейрапраксия) является отек; аксонотмезис является более тяжелым и представляет собой разрыв нервного волокна, не затрагивающий миелиновую оболочку; нейротмезис, или полный разрыв нерва, или отрыв нервного корешка, является наиболее тяжелым. **Паралич Эрба — Дюшенна** включает пятый и шестой шейные нервы и является самой распространенной и обычно легкой травмой. Ребенок не может отвести руку от плеча, развернуть плечо наружу или повернуть предплечье ладонью вверх. Обычно аддукция, вращение плеча вовнутрь и пронация предплечья являются безболезненными. Рефлекс Моро отсутствует на пораженной стороне, но хватательное движение кисти не нарушено. Паралич диафрагмального нерва (C3, C4 и C5) может привести к параличу диафрагмы и респираторному дистрессу. Подъем диафрагмы, вызванный поражением нерва, следует отличать от подъема, вызванного эвентрацией в результате врожденной слабости или отсутствия диафрагмальной мышцы. Паралич Клюмпке вызван повреждением седьмого и восьмого шейных нервов и первого грудного нерва, что приводит к параличу кисти и ипсилатеральному **синдрому Горнера** (птоз, миоз). Полный паралич руки, включая кисть, развивается при наиболее тяжелой форме повреждения (C5, C6, C7, C8 и T1). Лечение повреждений плечевого сплетения поддерживающее и включает придание руке положения, позволяющего избегать контрактур. Полезны упражнения с активными и пассивными движениями в допустимом диапазоне. Если дефицит сохраняется, может помочь пересадка нерва.

Повреждение лицевого нерва может быть результатом сжатия седьмого нерва между лицевой костью и тазовыми костями матери или медицинскими щипцами. Это повреждение периферического нерва характеризуется асимметричным плачущим лицом, нормальная сторона которого, включая лоб, движется обычно. Пораженная сторона вялая, глаз не закрывается, носогубная складка отсутствует, наблюдается слюноотделение из угла рта в покое. Центральное поражение лицевого нерва затрагивает только две трети лица (без лба). Полная агенезия лицевого ядра приводит к центральному параличу лица; если он двусторонний, это называется **синдромом Мёбиуса**; лицо лишено выражения.

Переломы черепа являются редкими и не требуют лечения; в редких случаях показано наблюдение в течение 1–3 месяцев, чтобы отслеживать осложнения (например, появление лептоменингеальной кисты). Вдавленные переломы не характерны, но могут случиться при родах с использованием щипцов и потребовать хирургической коррекции. Переломы **ключиц** обычно односторонние и встречаются у крупных детей после плечевой дистоции. Часто после трудных родов слышен щелчок, у ребенка наблюдается асимметричный рефлекс Моро и снижение подвижности с пораженной стороны. Прогноз хороший; многим детям лечение не требуется или ограничивается простой повязкой в виде восьмерки для иммобилизации конечности.

Переломы конечностей менее распространены, чем переломы ключиц; перелом плечевой кости случается чаще, чем перелом бедра. Лечение включает иммобилизацию и треугольную повязку для плечевой кости или тракцию ног при переломе бедра. Прогноз благоприятный.

Переломы лицевых костей встречаются редко, хотя довольно распространено смещение хрящевой части носовой перегородки из сошниковой борозды вместе с колумеллой. Клинические проявления включают затруднения при кормлении, респираторный дистресс, асимметричные ноздри и плоский, смещенный в сторону нос. Лечение включает восстановление правильного анатомического положения хряща.

Травмы органов брюшной полости (печени, селезенки или надпочечников) случаются у крупных или значительно недоношенных младенцев с тазовым предлежанием (или без) при влагалищных родах. Разрыв печени с образованием субкапсулярной гематомы может привести к анемии, гиповолемии, шоку, гемоперитонеуму и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Младенцы с анемией и шоком, у которых было подозрение на внутрижелудочковое мозговое кровоизлияние, не подтвержденное при ультразвуковом исследовании головы, должны быть обследованы на предмет наличия разрыва печени или селезенки. Надпочечниковое кровотечение может быть бессимптомным и обнаруживаться только при выявлении кальцификации надпочечников у нормальных детей. При массивном надпочечниковом кровотечении у младенца могут присутствовать выпячивания на боку, желтуха, гематурия с шоком или без.

Терморегуляция

После рождения ребенок, покрытый амниотической жидкостью, оказывается в довольно холодной среде (20–25 °C). В родовой палате температура кожи младенца снижается на 0,3 °C/мин, а внутренняя температура тела — на 0,1 °C/мин. В отсутствие внешнего источника тепла ребенок должен интенсифицировать метаболизм для поддержания температуры тела.

Потеря тепла происходит за счет четырех основных механизмов. В холодной родовой палате мокрый младенец теряет тепло преимущественно через **испарение** (кожные и респираторные потери, когда ребенок мокрый или при низкой влажности), **теплоизлучение** (отдача тепла соседним холодным твердым поверхностям) и **конвекцию** (охлаждение струей воздуха). Когда кожа ребенка сухая, важными причинами потери тепла являются теплоизлучение, конвекция и **теплопроведение** (отдача тепла предметам, находящимся в непосредственном контакте с телом). После рождения все младенцы с высоким риском должны быть немедленно обсушены, чтобы предотвратить теплопотерю через испарение. Таким детям нужно обеспечить обогрев с помощью внешних источников тепла. Здоровых доношенных детей достаточно обтереть и завернуть в одеяло.

Идеальной для младенцев является **нейтральная температурная среда**, т. е. такая окружающая температура, которая требует от младенца минимальной теплопродукции и позволяет поддерживать нормальную температуру тела. Температура нейтральной среды снижается с увеличением

гестационного или постнатального возраста. Окружающая температура ниже нейтральной приводит к повышению потребления кислорода для производства тепла, необходимого для поддержания нормальной температуры тела. Если окружающая температура и дальше снижается или потребление кислорода не может быть достаточно увеличено (из-за гипоксии, гипогликемии или лекарственных препаратов), температура тела будет снижаться.

Теплопродукция у новорожденных осуществляется преимущественно за счет несократительного («недрожащего») термогенеза в специализированных участках, содержащих бурую жировую ткань. Бурый жир является высоковаскуляризированным, содержит большое количество митохондрий в клетках и расположен вблизи крупных кровеносных сосудов, что приводит к быстрой передаче тепла в кровоток. Обычными местами накопления бурого жира являются шея, грудная клетка и межлопаточная область. Эти ткани также иннервированы симпатической нервной системой, которая служит первичным стимулом для продукции тепла клетками бурого жира. Дрожи у новорожденных не бывает.

Тяжелая **холодовая травма** у младенцев проявляется ацидозом, гипоксией, гипогликемией, апноэ, брадикардией, легочным кровотечением и розовым цветом кожи. Цвет вызван захватом оксигенированного гемоглобина кожными капиллярами. Многие из таких младенцев выглядят мертвыми, однако большинство отвечает на терапию и выздоравливает. Менее тяжелая степень переохлаждения в родовой палате может способствовать метаболическому ацидозу и гипоксии после рождения. И наоборот, гипоксия препятствует выработке тепла у переохлажденного младенца.

Лечение тяжелой гипотермии должно включать реанимационные мероприятия и быстрое согревание внутренних органов (легких и желудка) и наружных покровов. Жидкостная реанимация необходима для лечения гиповолемии, которая отмечается у многих детей при переохлаждении. Снижение внутренней температуры тела у только что родившихся младенцев (32–35 °C) часто требует только внешнего согревания (обогреватель, инкубатор, иногда и то и другое).

Повышенная температура

Температура окружающей среды выше нейтральной приводит к *тепловому стрессу* и повышению внутренней температуры тела. Для новорожденных не характерно потение; пот может быть заметен только на лбу. В ответ на умеренный тепловой стресс у ребенка повышается частота дыхания; это помогает рассеивать тепло. Слишком высокая окружающая температура может привести к тепловому удару или синдрому геморрагического шока — энцефалопатии (*англ.* HSES).

РАЗЛИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Гипокальциемия



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипокальциемия

Гипокальциемия часто встречается у больных и недоношенных детей. Уровень кальция выше в пуповинной крови, чем в материнской, из-за активной доставки кальция плоду через плаценту. Потребление кальция плодом в третьем триместре беременности достигает 150 мг/кг/час; содержание кальция в костях плода удваивается между 30-й и 40-й неделей гестации. У всех младенцев отмечается небольшое снижение кальция после рождения, достигая самого низкого уровня через 24–48 часов: это уровень, при котором начинается гипокальциемия. Содержание общего сывороточного кальция менее 7 мг/дл и ионизированного кальция менее 3–3,5 мг/дл считаются показателями гипокальциемии.

Этиология гипокальциемии варьирует в зависимости от времени начала и сопутствующих заболеваний ребенка. **Ранняя неонатальная гипокальциемия** развивается в первые три дня жизни и часто бессимптомна. Транзиторный гипопаратиреоз и сниженный паратиреоидный ответ на обычное постнатальное снижение сывороточного кальция могут быть причиной гипокальциемии у недоношенных детей и детей матерей-диабетиков. Причиной гипокальциемии у детей с синдромом Ди Джорджи является врожденное отсутствие паращитовидной железы. Гипомагниемия (< 1,5 мг/дл) может присутствовать наряду с гипокальциемией, особенно у детей, чьи матери страдают диабетом. При этом лечение только препаратами кальция не приносит облегчения, если одновременно не лечить гипомагниемию. Причинами ранней неонатальной гипокальциемии, связанной с асфиксией, могут быть терапия бикарбонатом натрия, высвобождение фосфата из некротических клеток, транзиторный гипопаратиреоз и гиперкальцитонинемия. Гипокальциемия с ранним дебютом, связанная с асфиксией, часто развивается при судорогах, вызванных гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Поздняя неонатальная гипокальциемия, или **неонатальная тетания**, часто является результатом питания молоком с высоким содержанием фосфата или неспособности экскретировать фосфор, входящий в состав готовых молочных смесей. Гиперфосфатемия (> 8 мг/дл) обычно развивается у младенцев с гипокальциемией после первой недели жизни. Дефицит витамина D и мальабсорбция также связаны с поздней неонатальной гипокальциемией.

Клинические проявления гипокальциемии и гипомагниемии включают апноэ, сокращения мышц, судороги, ларингоспазм, **признак Хвостека** (спазм лицевых мышц при похлопывании стороны лица над седьмым нервом) и **симптом Труссо** (карпопедальный спазм, вызванный частичным надуванием манжеты для измерения давления). Два последних признака не характерны для новорожденных.

Неонатальную гипокальциемию у новорожденных с высоким риском можно предупредить внутривенным или пероральным введением кальция со скоростью 25–75 мг/кг/сутки. Ранняя асимптоматическая гипокальциемия недоношенных детей и детей матерей-диабетиков часто разрешается самопроизвольно. Симптоматическая гипокальциемия лечится медленной внутривенной инфузией 10%-ного глюконата кальция 2–4 мг/кг в течение 10–15 минут, затем непрерывной инфузией элементного кальция 75 мг/кг/сутки. Если присутствует также гипомагниемия, назначаются внутримышечные инъекции 50%-ного сульфата магния 0,1 мл/кг, повторяемые каждые 8–12 часов.

Лечение поздней гипокальциемии включает немедленную терапию, как и при ранней гипокальциемии плюс питание молочными смесями с низким содержанием фосфатов.

Подкожная инфильтрация внутривенно вводимых солей кальция может вызвать некроз тканей; пероральные добавки являются гипертоническими и могут раздражать слизистую оболочку кишечника.

Неонатальная наркозависимость и синдром отмены

Младенцы могут стать пассивно физиологически зависимыми от препаратов и наркотиков, принимаемых матерью во время беременности (героин, метадон, барбитураты, транквилизаторы, амфетамины); у таких младенцев после родов развивается синдром отмены. Многие подобные беременности имеют также и другие риски, связанные с внутривенным употреблением наркотиков, например риск гепатита, СПИДа и сифилиса. Кроме того, у таких матерей повышен риск рождения младенцев с низким весом, а также риск синдрома внезапной младенческой смерти.

Опиоиды

Признаки абстинентного синдрома у новорожденных развиваются на 1–5-й день жизни при употреблении матерью героина и на 1–4-й неделе при метадоновой зависимости. Клинические проявления включают чихание, зевание, жадный аппетит, рвоту, диарею, озноб, потливость, тахипноэ, крик на высоких нотах, тремор, нервозность, плохой сон, плохое сосание и судороги. При метадоновом синдроме проявления более тяжелые. Первоначальные действия включают заворачивание в одеяло в тихой темной комнате. При постоянной гиперактивности и раздражительности, которая мешает сну и кормлению, или при наличии диареи и судорог показано фармакологическое лечение. Против судорог назначают фенобарбитал. Другие симптомы лечатся заместительными дозами наркотика (перорально морфин, метадон, бупренорфин) для успокоения ребенка. Отмену проводят постепенно в течение 1–2 месяцев.

Кокаин

Прием кокаина при беременности связан с преждевременными родами, отслойкой плаценты, неонатальной раздражительностью и сниженным вниманием. Младенцы могут быть маленькими для своего гестационного возраста и иметь малую окружность головы. Обычно лечения не требуется.

ГЛАВА 59

Заболевания матери, влияющие на новорожденного

Заболевания матери в период беременности могут повлиять на плод прямо или косвенно (таблица 59.1). Заболевания,

ТАБЛИЦА 59.1 Заболевания матери, влияющие на плод и новорожденного

БОЛЕЗНЬ МАТЕРИ	ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД/НОВОРОЖДЕННОГО	МЕХАНИЗМ
Порок сердца	Внутриутробное ограничение роста	Недостаточная доставка кислорода плоду
Сахарный диабет		
• умеренный	Крупный размер для гестационного возраста, гипогликемия	Фетальная гипогликемия — гиперинсулинемия — повышенный рост
• тяжелый	Задержка роста	Сосудистая болезнь, плацентарная недостаточность
Наркомания	Внутриутробное ограничение роста, неонатальный синдром отмены	Непосредственный эффект наркотика плюс плохое питание
Эндемический зоб	Гипотиреоз	Дефицит йода
Болезнь Грейвса	Транзиторный тиреотоксикоз	Проникновение через плаценту антител к рецепторам тиреотропина
Гиперпаратиреоз	Гипокальциемия	Материнский кальций проникает через плаценту и подавляет паращитовидную железу плода
Гипертензия	Внутриутробное ограничение роста, внутриутробная смерть	Плацентарная недостаточность, фетальная гипоксия
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Тромбоцитопения	Неспецифические антитела к тромбоцитам проникают через плаценту
Инфекции	Неонатальный сепсис (см. главу 66)	Трансплацентарная или восходящая инфекция
Изоиммунная нейтропения или тромбоцитопения	Нейтропения или тромбоцитопения	Специфические антифетальные антитела к нейтрофилам и тромбоцитам проникают через плаценту после сенсибилизации матери
Злокачественная меланома	Опухоль плода или плаценты	Метастазы
Тяжелая миастения	Транзиторная неонатальная миастения	Иммуноглобулины к ацетилхолиновым рецепторам проникают через плаценту
Миотоническая дистрофия	Неонатальная миотоническая дистрофия	Аутосомно-доминантное наследование, можно предположить на основании генетики
Фенилкетонурия	Микроцефалия, отставание в развитии, дефект желудочковой перегородки	Повышенный уровень фетального фенилаланина
Резус-конфликт или другая групповая (ABO) сенсибилизация	Анемия плода, гипоальбуминемия, водянка, неонатальная желтуха	Антитела, направленные против фетальных клеток, несущих антиген, проникают через плаценту
Системная красная волчанка	Врожденная блокада сердца, сыпь, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, кардиомиопатия, мертворождение	Антитела, направленные против клеток сердца, красных и белых клеток крови и тромбоцитов плода; волчаночный антикоагулянт

Источник: *Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and neonatal infant.* In: *Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds.* Nelson Texbook of Pediatrics. 16th ed. *Philadelphia: Saunders; 2000.*

ТАБЛИЦА 59.2 Проблемы диабетической беременности

МАТЕРИНСКИЕ
Кетоацидоз
Гипергликемия/гипогликемия
Нефрит
Преэклампсия
Ретинопатия
НЕОНАТАЛЬНЫЕ
Асфиксия при рождении
Родовая травма (макросомия, плечевая дистоция)
Врожденные аномалии (люмбосакральная дисгенезия — каудальная регрессия)
Врожденный порок сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, транспозиция крупных артерий, общий артериальный ствол, правый желудочек с двойным выходом, коартация аорты)
Гипербилирубинемия (неконъюгированная)
Гипокальциемия
Гипогликемия
Гипомагниемия
Неврологические нарушения (дефекты нервной трубки, голопрозопэнцефалия)
Органомегалия
Полицитемия (сверхвязкость крови)
Почечные нарушения (удвоение мочеточника, тромбоз почечных вен, гидронефроз, почечная агенезия)
Респираторный дистресс-синдром
Синдром малой левой толстой кишки
Транзиторное тахипноэ новорожденного

ТАБЛИЦА 59.3 Распространенные тератогены

ВЕЩЕСТВО/ПРЕПАРАТ	РЕЗУЛЬТАТ
Алкоголь	ФАС, микроцефалия, врожденные заболевания сердца
Аминоптерин	Мезомелия, дисплазия черепа
Кумарин	Гипоплазия спинки носа, точечная хондродисплазия (chondrodysplasia punctata)
Флуоксетин	Малые мальформации, низкий вес при рождении, плохая неонатальная адаптация
Антагонисты фолиевой кислоты*	Дефекты нервной трубки, сердечно-сосудистой системы, почек; расщелина нёба
Изотретиноин и витамин А	Аномалии лица и ушей, врожденный порок сердца
Литий	Аномалия Эбштейна
Метилртуть	Микроцефалия, слепота, глухота, умственная отсталость (болезнь Минаматы)
Мизопростол	Артрогрипоз
Пеницилламин	Синдром «вялой кожи» (cutis laxa)
Фенитоин	Гипоплазия ногтей, внутриутробное ограничение роста, характерное лицо
Радиоактивный йод	Фетальный гипотиреоз
Радиация	Микроцефалия
Стилбестрол	Вагинальная аденокарцинома в подростковом возрасте
Стрептомицин	Глухота
Аналоги тестостерона	Вирилизация у девочек
Тетрациклин	Гипоплазия эмали
Талидомид	Фокомелия
Толуол (злоупотребление растворителем)	ФАС-подобный синдром, преждевременные роды
Триметадион	Врожденные аномалии, характерное лицо
Вальпроат	Расщелина позвоночника (spina bifida)
Витамин D	Надклапанный аортальный стеноз

Сокращение: ФАС — фетальный алкогольный синдром.
* Триметоприм, триамтерен, фенитоин, примидон, фенобарбитал, кабамазепин.

связанные с аутоантителами могут иметь последствия для плода и новорожденного, поскольку аутоантитела обычно представляют собой иммуноглобулин G (IgG) и могут проникать сквозь плаценту в кровоток плода.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром связан с тромбофилией и самопроизвольными выкидышами. Антифосфолипидные антитела выявляются у 2–5% здорового населения, однако они также могут ассоциироваться с системной красной волчанкой (СКВ) и другими ревматическими заболеваниями. Акушерские осложнения возникают из-за протромботического эффекта антифосфолипидных антител на функцию плаценты. У матерей с антифосфолипидным синдромом диагностировались васкулопатии, инфаркты и тромбозы. Антифосфолипидный синдром может приводить к нарушениям роста плода, плацентарной недостаточности, материнской преэклампсии и преждевременным родам.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ (ИММУННАЯ) ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) встречается у 1–2 на 1000 новорожденных и представляет собой иммунный процесс, при котором антитела направлены против тромбоцитов. Тромбоцит-ассоциированные IgG могут пересекать плаценту и вызывать тромбоцитопению у плода и новорожденного. При тяжелой форме у плода высок риск внутричерепного кровоизлияния. ИТП во время беременности требует тщательного мониторинга состояния матери и плода, чтобы снизить риск угрожающего жизни кровотечения у матери и травмы плода во время родов. Постнатальный уход включает контроль количества тромбоцитов в крови новорожденного. Младенцам, у которых есть признаки кровотечения, может быть назначено переливание облученных тромбоцитов от одного донора. Может принести пользу инфузия внутривенных иммуноглобулинов. Неонатальная тромбоцитопения обычно проходит в течение 4–6 недель.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Иммунные нарушения при СКВ могут привести к выработке анти-Ro (SS-A) и анти-La (SS-B) антител, которые

ТАБЛИЦА 59.4 Вещества, воздействующие на беременную, которые могут негативно повлиять на новорожденного

ВЕЩЕСТВО	ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА
Ацебутотол	Внутриутробное ограничение роста, гипотензия, брадикардия
Ацетазоламид	Метаболический ацидоз
Адренокортикостероиды	Недостаточность коры надпочечников (редко)
Амиодарон	Брадикардия, гипотиреоз
Анестетики (летучие)	Угнетение ЦНС
Аспирин	Неонатальные кровотечения, пролонгированная беременность
Атенолол	Внутриутробное ограничение роста, гипогликемия
Травяной чай с голубым кохошем	Неонатальная сердечная недостаточность
Бромиды	Сыпь, угнетение ЦНС, внутриутробное ограничение роста
Каптоприл, эналаприл	Транзиторная анурическая почечная недостаточность, олигогидрамнион
Каудальная-парацервикальная анестезия мепивакаином (случайное введение анестетика в скальп ребенка)	Брадикардия, апноэ, конвульсии
Холинергические препараты (эдрофоний, пиридостигмин)	Транзиторная мышечная слабость
Депрессанты ЦНС (наркотики, барбитураты, бензодиазепины) во время родов	Угнетение ЦНС, гипотония
Цефалотин	Положительная реакция на прямую пробу Кумбса
Флуоксетин	Возможен транзиторный неонатальный синдром отмены, гипертонус, небольшие аномалии
Галоперидол	Синдром отмены
Гексаметония бромид	Паралитический илеус
Ибупрофен	Олигогидрамнион, ПЛГН
Имипрамин	Синдром отмены
Индометацин	Олигурия, олигогидрамнион, кишечная перфорация, ПЛГН
Внутривенные жидкости во время родов (бессолевой раствор)	Электролитные нарушения, гипонатриемия, гипогликемия
Радиоактивные йодиды	Зоб
Свинец	Снижение интеллектуальной функции
Сульфат магния	Угнетение дыхания, мекониевая пробка, гипотония
Метимазол	Зоб, гипотиреоз
Морфин и его дериваты (зависимость)	Симптомы отмены (плохое сосание, рвота, диарея, беспокойство, зевота, потягивание, одышка и цианоз, озноб и потливость, бледность, тремор, конвульсии)
Нафталин	Гемолитическая анемия (у детей с дефицитом G6PD)
Нитрофурантоин	Гемолитическая анемия (у детей с дефицитом G6PD)
Окситоцин	Гипербилирубинемия, гипонатриемия
Фенобарбитал	Кровоточащий диатез (дефицит витамина К), возможно длительное снижение IQ, седация
Примахин	Гемолитическая анемия (у детей с дефицитом G6PD)
Пропранолол	Гипогликемия, брадикардия, апноэ
Пропилтиоурацил	Зоб, гипотиреоз
Резерпин	Сонливость, заложенность носа, плохая терморегуляция
Сульфаниламиды	Препятствуют связыванию билирубина с белками; ядерная желтуха при низких уровнях сывороточного билирубина, гемолиз при дефиците G6PD
Сульфонилмочевина	Рефрактерная гипогликемия
Симпатомиметики (токолитические β-агонисты)	Тахикардия
Тиазиды	Неонатальная тромбоцитопения (редко)

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, G6PD — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных.
Источник: *Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and neonatal infant.* In: *Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds.* Nelson Texbook of Pediatrics. 16th ed. *Philadelphia: Saunders; 2000*.

способны проникать сквозь плаценту и повреждать ткани плода. Наиболее тяжелым осложнением является повреждение проводящей системы сердца, что приводит к **врожденной блокаде сердца**. Блокада, связанная с материнской СКВ, обычно является полной (3-я степень), хотя отмечались и менее тяжелые случаи. Смертность составляет примерно 20%; большинству выживших младенцев требуется установка пейсмейкеров. Может встречаться неонатальная волчанка, которая характеризуется кожными повреждениями (четко ограниченные эритематозные бляшки или центральные атрофические пятна с периферическим шелушением, особенно в области глаз, на лице и скальпе), тромбоцитопенией, аутоиммунным гемолизом и вовлечением печени.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ

Болезнь Грейвса связана с тиреоид-стимулирующими антителами. По имеющимся данным, распространенность клинического гипертиреоза при беременности составляет 0,1–0,4%; это второе наиболее распространенное эндокринное расстройство во время беременности (после диабета). Неонатальный гипертиреоз обусловлен трансплацентарным проникновением тиреоид-стимулирующих антител; гипертиреоз может развиться в течение 12–48 часов. Симптомы включают внутриутробное ограничение роста, недоношенность, зоб (может вызвать обструкцию трахеи), экзофтальм, остановившийся взгляд, краниосиностоз (обычно венечный), приливы, сердечную недостаточность, тахикардию, аритмии, гипертензию, гипогликемию, тромбоцитопению и гепатоспленомегалию. В качестве лечения назначают пропилтиоурацил, капли йода и пропранолол. Аутоиммунный неонатальный гипертиреоз обычно разрешается в течение 2–4 месяцев.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет, развивающийся во время беременности (*гестационный диабет*, отмечается у 5% женщин), или диабет, которым женщина страдала до беременности, неблагоприятно влияет на здоровье плода и новорожденного. Влияние диабета на плод зависит отчасти от тяжести диабета: возраста дебюта, длительности лечения инсулином и наличия сосудистой патологии. Плохо контролируемый диабет приводит к гипергликемии матери и плода, которая стимулирует фетальную поджелудочную железу, приводя к гиперплазии островков Лангерганса. Фетальная гиперинсулинемия, в свою очередь, приводит к усиленному синтезу жиров и белков, и плод оказывается слишком большим для своего гестационного возраста. После рождения гиперинсулинемия сохраняется, вызывая у новорожденного неонатальную гипогликемию при длительном перерыве между кормлениями. Строгий контроль материнского диабета во время беременности и предотвращение гипергликемии во время родов являются профилактическими мерами против чрезмерного роста плода и неонатальной гипогликемии. Другие проблемы, связанные с материнским диабетом, представлены в таблице 59.2.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Другие материнские заболевания, такие как тяжелые заболевания легких (муковисцидоз), порок сердца, серповидно-клеточная анемия, могут снизить доступность кислорода для плода. Тяжелая васкулопатия, связанная с гипертензией или диабетом, может привести к маточно-плацентарной недостаточности. На плод и новорожденного также могут негативно повлиять принимаемые матерью лекарства. Их эффект может оказаться тератогенным (таблица 59.3) или неблагоприятно повлиять на метаболическую, неврологическую или сердечно-сосудистую адаптацию плода к внеутробной жизни (таблица 59.4). Приобретенные инфекционные заболевания матери также негативно сказываются на здоровье плода и новорожденного.

ГЛАВА 60

Патологические состояния плода

Основными факторами, определяющими заболевания плода, являются его генотип и внутриутробная среда. В целом именно воздействие внешних факторов, а не генетика играет более важную роль в сохранении здоровья плода, хотя генетически аномальный плод может плохо развиваться или вообще погибнуть. Возможности генетической, биохимической и физической оценки плода значительно возросли с развитием таких методов, как амниоцентез, фетоскопия, взятие образца ворсин хориона и образца крови плода, генетическое тестирование фетальной ДНК, циркулирующей в материнской крови, и ультрасонография в режиме реального времени.

ВНУТРИУТРОБНОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ РОСТА И МАЛЕНЬКИЙ ДЛЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА РАЗМЕР ПЛОДА

Различные состояния матери, плаценты и самого плода могут ограничивать его рост; такой плод входит в группу риска и классифицируется как имеющий внутриутробное ограничение роста (ВУОР). Термины ВУОР и «маленький для своего гестационного возраста плод» (МГВ) не являются синонимами. ВУОР представляет собой отклонение от ожидаемого паттерна роста. Снижение фетального роста, связанное с ВУОР, является адаптацией к неблагоприятным внутриутробным условиям, которая приводит к устойчивым изменениям метаболизма, роста и развития. ВУОР часто встречается при различных материнских заболеваниях/состояниях, которые приводят к преждевременным родам. Термин МГВ описывает младенца, чей вес при рождении статистически ниже 10-го процентиля или двух стандартных отклонений от среднего веса для данного гестационного возраста. Причины МГВ могут быть патологическими, как при ВУОР, или непатологическими, когда ребенок, маленький для своего гестационного возраста, в других отношениях здоров (таблица 60.1).

Только у 50% младенцев с ВУОР это состояние выявляется до родов. Регулярное измерение высоты стояния дна матки в сочетании с данными серии ультразвуковых исследова-

ТАБЛИЦА 60.1	Причины внутриутробного ограничения роста и маленького для своего гестационного возраста размера плода
МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ	
Возраст (слишком молодой или слишком поздний)	
Курение	
Генетика (низкорослость, вес)	
Заболевания во время беременности (преэклампсия, тяжелый диабет, хроническая гипертензия, заболевания соединительной ткани)	
Инфекции (внутриматочные)	
Отсутствие медицинского наблюдения беременности	
Олигогидрамнион (маловодие)	
Плохое питание	
Раса (афроамериканки)	
ФЕТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ	
Хромосомные аномалии и нехромосомные синдромы	
Врожденные инфекции	
Врожденные ошибки метаболизма	
Многоплодная беременность	
Инсулинорезистентность или сниженная выработка инсулина или инсулиноподобного фактора роста-1	
ВЕЩЕСТВА, ПРИНИМАЕМЫЕ МАТЕРЬЮ	
Антиметаболиты (метотрексат)	
Тяжелые металлы (свинец, ртуть)	
Гидантоин	
Наркотические препараты (морфий, метадон)	
Стероиды (преднизолон)	
Вещества и нелегальные наркотики (алкоголь, кокаин)	
Варфарин	
АНОМАЛИИ ПЛАЦЕНТЫ И МАТКИ	
Отслойка плаценты	
Аномальная имплантация	
Аномалия сосудов плаценты	
Хориоангиома (плацента, окруженная валиком)	
Тромбоз фетальных сосудов	
Ишемический некроз ворсин	
Многоплодная беременность	
Истинные узлы на пуповине	
Виллит (врожденная инфекция)	

ний плода (темпы роста, объем амниотической жидкости, мальформации, аномалии и измерение маточного, плацентарного и фетального кровотока методом Допплера) может помочь в диагностике ВУОР. При подозрении или установлении диагноза ВУОР или МГВ беременность должна находиться под тщательным наблюдением (см. главу 58).

При рождении младенцы, умеренно маленькие для своего гестационного возраста, имеют не только размер меньше нормального, но и сниженное количество подкожной жировой клетчатки. Младенцы, чей размер существенно меньше среднего для данного гестационного возраста, могут выглядеть сморщенными (похожими на стариков) с неправильными пропорциями и асимметрией (слишком большая голова по сравнению с туловищем; расширенные передние роднички; маленький живот; тонкие конечности; почти отсутствующий слой подкожного жира; сухая, «избыточная» кожа; малая мышечная масса; тонкая, часто окрашенная меконием пуповина). Гестационный возраст часто трудно оценить только по физическим или неврологическим признакам. Физикальный осмотр должен установить наличие дисморфических черт лица, аномалий конечностей или других явных аномалий, которые могут указывать на врожденные мальформации, хромосомные дефекты или воздействие тератогенов. Гепатоспленомегалия, желтуха, кожные высыпания в дополнение к глазным патологиям (хориоретинит, катаракта, глаукома, мутная роговица) могут свидетельствовать о врожденной инфекции или врожденной ошибке метаболизма. У младенцев, имеющих выраженное ВУОР или МГВ, особенно в сочетании с фетальным дистрессом, при рождении могут развиться проблемы, включающие респираторный ацидоз, метаболический ацидоз, асфиксию, гипоксемию, гипотензию, гипогликемию, полицитемию, синдром аспирации мекония и персистирующую легочную гипертензию новорожденных.

Лечение младенцев с ВУОР и МГВ обычно симптоматическое и поддерживающее. Диагностическая оценка при рождении должна быть направлена на установление возможной причины ограничения роста. Последствия зависят от этиологии, тяжести и длительности отставания в росте. Смертность среди таких младенцев в 5–20 раз выше, чем среди детей, размер которых соответствует их гестационному возрасту. Постнатальный рост и развитие частично зависят от причины, постнатального питания и социального окружения. Младенцы, у которых ограничение роста вызвано врожденными инфекциями, хромосомными аномалиями или конституциональными синдромами, остаются маленькими на всю жизнь. Младенцы, рост которых остановился на поздних сроках беременности из-за размеров матки, плацентарной недостаточности или плохого питания, догоняют своих сверстников и при оптимальных условиях достигают генетически запрограммированного роста и потенциала развития.

ВОДЯНКА ПЛОДА



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия

Водянка плода может иметь иммунные и неиммунные причины. Она представляет собой избыточное накопление жидкости в коже и других компартментах тела плода, включая плевральную полость, брюшинную полость, перикардиальный мешок, а также в плаценте; это приводит к серьезным осложнениям и высокой смертности. Первоначально водянка была описана в связи с резус-/АВО изоиммунизацией. Использование иммуноглобулина Rho (D) снизило частоту изоиммунной водянки. Одновременно частота водянки, имеющей неиммунные причины, увеличилась.

Водянка плода является результатом дисбаланса между накоплением интерстициальной жидкости и сниженным удалением жидкости капиллярной и лимфатической системой. На-

копление жидкости может быть вызвано застойной сердечной недостаточностью, обструкцией лимфооттока или снижением онкотического давления плазмы (гипопротеинемические состояния). Образование отека является финальной стадией многих патологических процессов, влияющих на плод, включая сердечно-сосудистые, генетические, гематологические, метаболические нарушения; инфекции или мальформации.

Диагностические процедуры при водянке плода должны быть направлены на выявление ее причины. Материнские причины включают гипертензию, анемию, многоплодную беременность, утолщенную плаценту, многоводие; фетальные состояния, связанные с водянкой, могут включать тахикардию, асцит, отек скальпа и стенки тела, плевральный и перикардиальный выпот. Может быть показано инвазивное исследование. Амниоцентез дает возможность получить образцы амниотической жидкости для кариотипирования, посева, анализа на альфа-фетопротеин, метаболического и ферментного анализа. Чрескожное взятие образца пуповинной крови позволяет провести хромосомный анализ, гематологические и метаболические тесты и определить характер необходимого медицинского вмешательства (переливание крови при выраженной анемии плода).

Лечение водянки зависит от причины и гестационного возраста плода. Часто после родов требуется реанимация. Иногда необходимо удаление асцитической жидкости из брюшной полости или удаление плевральной жидкости для улучшения вентиляции. Глубокая анемия требует немедленного переливания упакованных эритроцитов.

Общая смертность младенцев с неиммунной водянкой составляет почти 50%. Если диагноз ставится до 24-й недели беременности и следуют преждевременные роды, выживаемость составляет только 4–6%.

ГЛАВА 61

Респираторные заболевания новорожденных

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ацидемия

Респираторный дистресс, который проявляется учащенным дыханием (тахипноэ), межреберными ретракциями, сниженным газообменом, цианозом, «хрюкающим» выдохом, раздуванием ноздрей, является неспецифическим ответом на серьезное заболевание. Дифференциальный диагноз респираторного дистресса включает легочные, сердечно-сосудистые, гематологические, анатомические и метаболические нарушения и инфекции, которые могут прямо или косвенно затронуть легкие. Дефицит сурфактанта вызывает **респираторный дистресс-синдром (РДС)**, приводящий к цианозу и тахипноэ; **инфекции** вызывают пневмонию, проявляющуюся интерстициальными или долевыми инфильтратами; **аспирация мекония** приводит к химическому пневмониту с гипоксией и легочной гипертензией; **водянка плода** вызывает анемию и гипоальбуминемию, сердечную недостаточность с высоким выбросом

ТАБЛИЦА 61.1 Причины респираторного дистресса

НЕДОНОШЕННЫЙ МЛАДЕНЕЦ
Респираторный дистресс-синдром (РДС)*
Фетальный эритробластоз
Неиммунная водянка
Легочное кровотечение
ДОНОШЕННЫЙ МЛАДЕНЕЦ
Первичная легочная гипертензия новорожденных*
Мекониевая аспирационная пневмония*
Полицитемия
Аспирация амниотической жидкости
НЕДОНОШЕННЫЙ И ДОНОШЕННЫЙ МЛАДЕНЕЦ
Бактериальный сепсис (стрептококки группы B)*
Транзиторное тахипноэ*
Спонтанный пневмоторакс
Врожденные аномалии (врожденная долевая эмфизема, кистозные аденоматоидные мальформации, диафрагмальная грыжа)
Врожденные заболевания сердца
Гипоплазия легких
Вирусные инфекции (простой герпес, цитомегаловирус)
Врожденные ошибки метаболизма

* Часто.

и отек легких; **врожденная или приобретенная гипоплазия легких** приводит к легочной гипертензии и легочной недостаточности. В клинической практике также полезно дифференцировать частые причины респираторного дистресса в соответствии с гестационным возрастом (таблица 61.1).

Помимо специальной терапии для отдельных заболеваний, поддерживающее лечение и оценка должны быть обеспечены младенцам со всеми упомянутыми выше проблемами (таблица 61.2). Мониторинг газов артериальной крови и интерпретация результатов являются важнейшими компонентами лечения респираторных нарушений.

Лечение гипоксемии требует знания нормальных значений. У доношенных младенцев уровень артериального Pao составляет 55–60 мм рт. ст. через 30 минут жизни, 75 мм рт. ст. — через 4 часа и 90 мм рт. ст. — через 24 часа. У недоношенных детей значения ниже. Уровни $Paco_2$ должны быть 35–40 мм рт. ст., а pH — 7,35–7,40. Анализ газов артериальной крови должен быть выполнен в обязательном порядке всем младенцам с выраженным респираторным дистрессом независимо от наличия цианоза. Цианоз становится очевидным, когда присутствует 5 г ненасыщенного кислородом гемоглобина; анемия может помешать распознаванию цианоза. Желтуха также может маскировать цианоз. Анализ газов капиллярной крови полезен для определения уровня pH и $Paco_2$, однако он может дать ложные низкие значения $Paco_2$. Постоянный мониторинг газов крови может быть обеспечен введением постоянного катетера в периферическую или пупочную артерию. Еще один метод мониторинга газов крови включает сочетание измерения газов в капиллярной крови с неинвазивными методами измерения содержания кислорода (пульсовая оксиметрия или чрескожная диффузия кислорода).

ТАБЛИЦА 61.2	Первоначальная оценка респираторного дистресса
ТЕСТ	**ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ**
Рентген грудной клетки	Определить ретикулярный гранулярный паттерн РДС; определить наличие пневмоторакса, кардиомегалии, угрожающих жизни врожденных аномалий
Газы артериальной крови	Определить тяжесть респираторного нарушения, гипоксемии, гиперкапнии и тип ацидоза: от степени тяжести зависит выбор стратегии лечения
Полный анализ крови	Гемоглобин/гематокрит позволяют выявить анемию и полицитемию; число лейкоцитов — нейтропению/сепсис; число тромбоцитов и мазок — ДВС
Посев крови	Выявить потенциальный патоген
Глюкоза крови	Определить наличие гипогликемии, которая может быть причиной или сопутствовать респираторному дистрессу; определить стрессовую гипергликемию
Эхокардиограмма, ЭКГ	При наличии шумов, кардиомегалии или рефрактерной гипоксии позволяет выявить структурный порок сердца или ПЛГН

Сокращения: РДС — респираторный дистресс-синдром, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ЭКГ — электрокардиография, ПЛГН — первичная легочная гипертензия новорожденных.

Метаболический ацидоз (МА), определяемый как снижение pH (< 7,25) и концентрации бикарбоната (< 18 мЭкв/л) в сочетании с нормальным или низким уровнем $Paco_2$, может быть вызван гипоксией или недостаточной перфузией тканей. МА может иметь легочное, сердечно-сосудистое, инфекционное, почечное, гематологическое, нутрициональное, метаболическое или ятрогенное происхождение. Первоначальный подход к МА включает определение причины и терапию, направленную на устранение патофизиологической проблемы. Этот подход включает ту же последовательность, что и терапия гипоксии: повышение концентрации кислорода; назальное применение постоянного положительного давления в воздушных путях; или начало механической вентиляции легких с использованием положительного давления в конце выдоха. Пациентам с низким давлением, вызванным гиповолемией, требуется жидкостная терапия или медикаментозная поддержка инотропными или вазоактивными препаратами. Если МА персистирует, несмотря на проводимую терапию, может быть назначена медленная внутривенная инфузия бикарбоната натрия (1 мЭкв/кг/доза). До начала инфузии бикарбоната натрия должны быть зафиксированы нормальные или близкие к нормальным значения Pco_2. Буферный эффект бикарбоната натрия приводит к повышению Pco_2, если не поддерживается адекватная вентиляция.

Респираторный ацидоз, определяемый как повышенный уровень Pco_2 и сниженный уровень pH без снижения концентрации бикарбоната, может быть вызван легочной недостаточностью или центральной гиповентиляцией. Большинство нарушений, вызывающих респираторный дистресс, могут привести к гиперкапнии. Лечение включает вентиляционную поддержку, но не бикарбонат натрия. Если нарушения дыхания вызваны угнетением центральной нервной системы наркотическими анальгетиками, проникающими сквозь плаценту, сначала обеспечивают искусственную вентиляцию, затем эффект наркотических анальгетиков купируют с помощью налоксона.

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ (БОЛЕЗНЬ ГИАЛИНОВЫХ МЕМБРАН)

РДС развивается после начала самостоятельного дыхания и связан с недостатком легочного сурфактанта.

Развитие легких

Выстилка альвеол на 90% состоит из клеток I типа и на 10% из клеток II типа. После 20 недель гестации клетки II типа содержат вакуолизированные, осмиофильные пластинчатые тельца, которые представляют собой упаковки поверхностно-активных веществ (рис. 61.1). Этот липопротеиновый сурфактант состоит на 90% из липидов, в основном из насыщенного фосфатидилхолина (лецитина), но также содержит фосфатидилглицерол, другие фосфолипиды и нейтральные липиды. Белки сурфактанта, SP-A, SP-B, SP-C и SP-D, упакованы в пластинчатые тельца и усиливают поверхностно-активные свойства сурфактанта и его переработку. Сурфактант

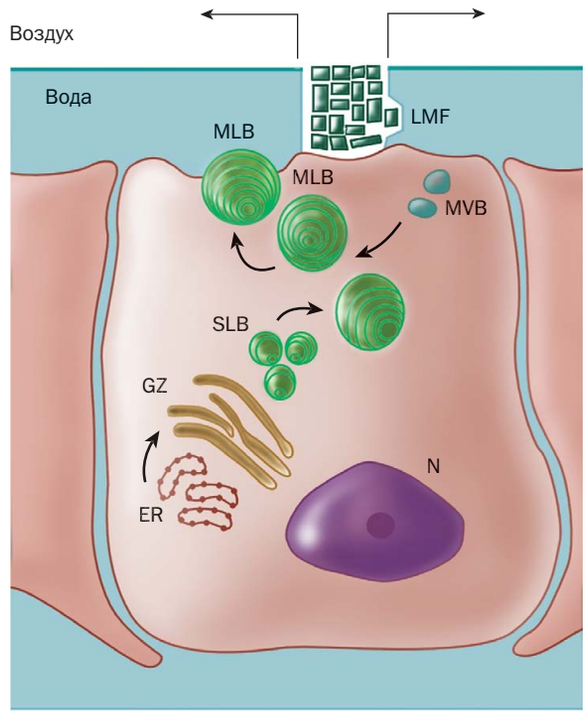


РИС. 61.1 Предполагаемый механизм синтеза, транспорта, секреции и повторного захвата сурфактанта альвеолярными клетками II типа. Фосфолипиды синтезируются в гладкой эндоплазматической сети (**ER**). Предшественник глюкозы/гликогена может быть получен из гликогена легких или циркулирующей глюкозы. Фосфолипиды и белки сурфактанта упакованы в аппарат Гольджи (**GZ**), появляются в виде малых пластинчатых телец (small lamellar bodies — **SLB**), сливаются в зрелые пластинчатые тельца (mature lamellar bodies — **MLB**), мигрируют к апикальной мембране и высвобождаются путем экзоцитоза в жидкую гипофазу ниже границы «воздух — жидкость». Плотно закрученное пластинчатое тельце раскручивается, образуя тубулярный миелин (lattice [tubular] myelin figure — **LMF**), который является непосредственным предшественником фосфолипидного монослоя на альвеолярной поверхности. Повторный захват путем эндоцитоза образует мультивезикулярные тельца (multivesicular bodies — **MVB**), которые ресинтезируют сурфактант. Ферменты, рецепторы, транспортеры и белки сурфактанта контролируются регуляторными процессами на уровне транскрипции в ядре (**N**). Кортикостероиды и тиреоидные гормоны являются регуляторными лигандами, которые могут ускорять синтез сурфактанта.

(Источник: Hansen T, Corbet A. Lung development and function. In: Taeusch HW, Ballard R, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1991: 465.)

предотвращает ателектаз, снижая поверхностное натяжение при низком объеме легких в конце выдоха, когда радиус альвеол сокращается; сурфактант также способствует эластической тяге легких, повышая поверхностное натяжение при большом объеме легких на вдохе, когда радиус альвеол увеличивается. Без сурфактанта сила поверхностного натяжения не уменьшается, и в конце выдоха развивается ателектаз, так как происходит коллапс альвеол.

Время выработки сурфактанта в количествах, достаточных для предотвращения ателектаза, зависит от повышения уровня фетального кортизола, которое начинается между 32-й и 34-й неделей беременности. К 34–36-й неделе достаточное количество поверхностно-активных веществ вырабатывается клетками II типа в легких, секретируется в просвет альвеол и экскретируется в амниотическую жидкость. Концентрация лецитина в амниотической жидкости указывает на степень зрелости легких плода. Поскольку количество лецитина трудно измерить, определяют отношение лецитина (концентрация которого увеличивается по мере созревания плода) к сфингомиелину (концентрация которого остается постоянной на протяжении беременности) (Л/С отношение). Л/С отношение, равное 2:1, обычно указывает на зрелость легких. Наличие других фосфолипидов, например фосфатидилглицерола, также является показателем зрелости легких и может использоваться в ситуациях, когда отношение Л/С является пограничным или на него влияет диабет матери, снижающий легочную зрелость. Отсутствие фосфатидилглицерола может указывать на незрелость сурфактанта.

Клинические проявления

Дефицит легочного сурфактанта (чаще всего вызванный недоношенностью) приводит к ателектазам, снижению функциональной остаточной емкости легких, артериальной гипоксемии и респираторному дистрессу. Синтез сурфактанта также сокращается в результате гиповолемии, гипотермии, ацидоза, гипоксемии и редких генетических нарушений. Эти же факторы вызывают спазм легочных артерий, который может способствовать РДС у более крупных недоношенных детей, у которых гладкая мускулатура легочных артериол достаточно развита, чтобы вызвать вазоконстрикцию. Ателектаз, вызванный дефицитом сурфактанта, приводит к тому, что альвеолы перфузируются, но не вентилируются, что, в свою очередь, ведет к легочному шунту и гипоксемии. Увеличение ателектаза препятствует расширению легких, их растяжимость снижается. Поскольку грудная стенка недоношенных младенцев очень податлива, младенцы пытаются преодолеть сниженную растяжимость легких, увеличивая давление вдоха, что приводит к ретракции грудной стенки. Последствиями сниженной растяжимости легких и ретракций грудной стенки являются плохой газообмен, увеличение физиологического мертвого пространства, гиповентиляция альвеол и гиперкапния. Цикл «гипоксия — гиперкапния — ацидоз» действует на клетки II типа, в которых снижается выработка сурфактанта, и у некоторых младенцев — на легочные артериолы, что приводит к легочной гипертензии.

Наибольшему риску РДС подвержены недоношенные младенцы с незрелым отношением Л/С. Частота РДС возрастает по мере снижения гестационного возраста. РДС развивается у 30–60% младенцев с гестационным возрастом 28–32 недели. Другие факторы риска включают рождение предыдущего недоношенного ребенка с РДС, диабет матери, гипотермию, фетальный дистресс, асфиксию, мужской пол, белую расу, роды с помощью кесарева сечения без схваток; кроме того, риск РДС выше у близнеца, родившегося вторым.

При глубокой недоношенности (26–30 недель гестации) РДС может развиться уже в родовой палате. У некоторых более зрелых младенцев (34 недели) признаки РДС могут появиться спустя 3–4 часа после рождения, поскольку первоначальные запасы сурфактанта у них быстро истощаются, и они не способны адекватно их восполнять. Проявления РДС включают цианоз, тахипноэ, раздувание крыльев носа, межреберные и грудинные ретракции и «хрюкающее» дыхание. Хрюкающие звуки вызваны закрытием голосовой щели при выдохе, что приводит к поддержанию объема легких (снижению ателектаза) и газообмена во время выдоха. Ателектазы хорошо видны на рентгеновском снимке грудной клетки, который показывает затемнение по типу матового стекла вокруг заполненных воздухом бронхов («воздушная бронхография», рис. 61.2). При тяжелом РДС на снимке визуализируется безвоздушное поле легких (белые легкие), которое делает неразличимой даже границу между ателектазированными легкими и сердцем.

В течение первых 72 часов при отсутствии лечения у младенцев нарастают дистресс и гипоксемия. Младенцам с тяжелым РДС, развитием отека, апноэ и респираторной недостаточностью требуется вентиляционная поддержка. Затем в неосложненных случаях происходит спонтанное улучшение, которое часто отмечается диурезом и заметным снижением отека. Осложнения включают пневмоторакс, незакрытый артериальный проток и бронхолегочную дисплазию. Дифференциальный диагноз РДС включает заболевания, вызывающие цианоз и респираторный дистресс (см. таблицу 58.10).

Профилактика и лечение

Стратегии предотвращения преждевременных родов включают циркляж шейки матки, постельный режим, лечение инфекций и назначение токолитических препаратов. Кроме того, предотвращение холодового стресса, асфиксии и гиповолемии у новорожденного снижает риск РДС. Если преждевременные роды неизбежны, дородовое назначение кортикостероидов (например, бетаметазона) матери (а значит, и плоду) стимулирует фетальную продукцию сурфактанта; такой подход требует множественных доз в течение по крайней мере 48 часов.

После рождения можно предотвратить развитие РДС или снизить его тяжесть внутритрахеальным введением экзогенного сурфактанта прямо в родовой палате или в течение нескольких часов после рождения. Экзогенный сурфактант может назначаться неоднократно в течение РДС пациентам, которым проводится эндотрахеальная интубация, искусственная вентиляция легких и кислородная терапия. Раннее применение назального постоянного положительного давления в дыхательных путях (*англ.* CPAP — continuous positive airway pressure) также способствует снижению тяжести РДС. Дополнительные меры включают общее поддерживающее лечение и вентиляцию (таблица 61.3).

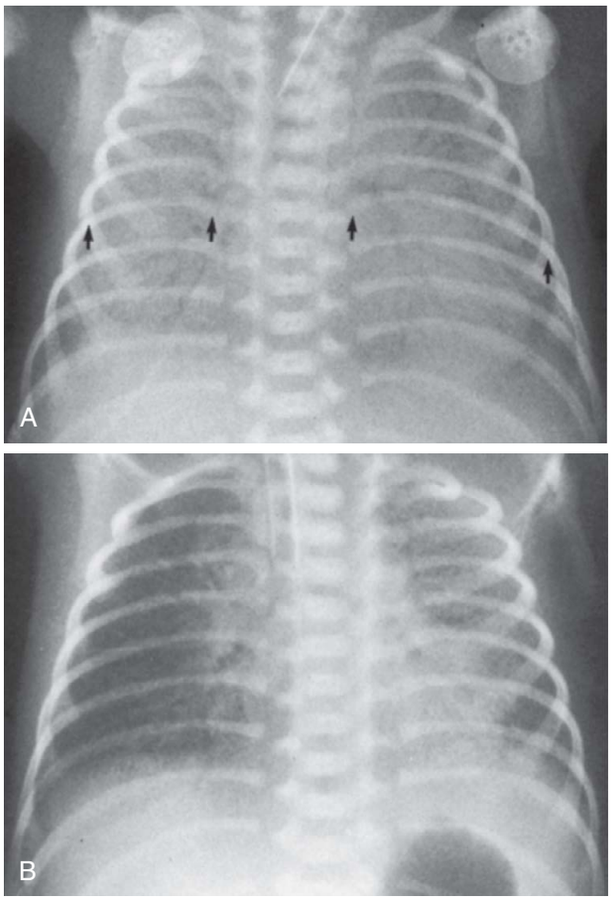


РИС. 61.2 Респираторный дистресс-синдром. Младенец интубирован, и в легких виден плотный ретикуло-нодулярный рисунок с воздушной бронхограммой (**A**). Чтобы оценить ротацию грудной клетки, длины задних ребер сравнивались слева и справа (стрелки). Поскольку младенец лежит на спине, более длинные ребра указывают, в какую сторону повернута грудная клетка. В этом случае левые ребра длиннее, и снимок показывает левую заднюю косую проекцию. Был введен сурфактант, что привело к значительному уменьшению плотности легких (**B**). Правое легкое несколько лучше аэрировано, чем левое. Неравномерное распределение осветления является обычным. (Источник: Hilton S, Edwards D. *Practical Pediatric Radiology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994.)

ТАБЛИЦА 61.3	Потенциальные причины неонатального апноэ
ЦНС	Внутричерепное кровоизлияние, препараты, судороги, гипоксия
Респираторные	Пневмония, обструктивные повреждения легких, ателектазы, глубокая недоношенность (< 1000 г), гортанный рефлекс, паралич диафрагмального нерва, тяжелый РДС, пневмоторакс
Инфекционные	Сепсис, некротизирующий энтероколит, менингит (бактериальный, грибковый, вирусный)
ЖКТ	Пероральное кормление, кишечная моторика, гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, перфорация кишечника
Метаболические	↓ глюкозы, ↓ кальция, ↓ Pco_2, ↓↑ натрия, ↑ аммиака, ↑ органических кислот, ↑ окружающей температуры, гиповолемия
Сердечно-сосудистые	Гипотензия, гипертензия, сердечная недостаточность, анемия, гиповолемия, изменения вагусного тонуса
Идиопатические	Незрелость респираторного центра, состояние сна, коллапс верхних дыхательных путей

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, РДС — респираторный дистресс-синдром.

Pao_2 должно поддерживаться на уровне 60–70 мм рт. ст. (насыщение кислородом 90%), а pH — выше 7,25. Повышенная концентрация теплого влажного кислорода, вдыхаемого через назальную канюлю или кислородную маску, может быть достаточной для более крупных недоношенных младенцев. Если присутствует гипоксемия (Pao_2 < 50 мм рт. ст.) и необходимая концентрация вдыхаемого кислорода 70–100%, требуется применение CPAP при расширяющем давлении 8–10 см H_2O. При развитии дыхательной недостаточности (Pco_2 > 60 мм рт. ст., pH < 7,20 и Pao_2 < 50 мм рт. ст. при концентрации кислорода 100%) необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Стандартные (25–60 дыхательных движений в минуту), высокочастотные (150–600/мин) и осцилляторные (900–3000/мин) аппараты ИВЛ успешно применяют для лечения дыхательной недостаточности при тяжелом РДС. Предлагаемый начальный режим при использовании стандартного аппарата ИВЛ: фракция вдыхаемого кислорода 0,60–1,0; пиковое давление вдоха 20–25 см H_2O; положительное давление в конце выдоха 5 см H_2O; частота дыхания — 30–50 дыхательных движений в минуту.

В ответ на персистирующую гиперкапнию может быть усилена альвеолярная вентиляция (дыхательный объем – мертвое пространство × частоту). Вентиляция может быть усилена повышением скорости аппарата или повышением дыхательного объема (градиента между пиковым давлением на вдохе и положительным давлением в конце выдоха) с использованием аппарата с контролем давления. В ответ на гипоксию может быть увеличено количество вдыхаемого кислорода. Степень оксигенации зависит от среднего давления в дыхательных путях. Оно непосредственно связано с положительным давлением в конце выдоха, потоком и временем вдоха. Повышение среднего давления в дыхательных путях может улучшить оксигенацию за счет увеличения объема легких и улучшения соотношения вентиляции и перфузии. Из-за трудности отличия сепсиса и пневмонии от РДС антибиотики широкого спектра действия (ампициллин и гентамицин) назначаются парентерально на 48–72 часа, пока не выявлен патоген во взятом ранее образце крови.

ОСЛОЖНЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Открытый артериальный проток



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Сердечные шумы

Открытый артериальный проток (ОАП) является распространенным осложнением, которое встречается у многих новорожденных с низким весом и РДС. Частота ОАП обратно пропорциональна степени зрелости младенца. У доношенных детей проток закрывается в течение первых 24–48 часов после рождения. Однако у недоношенных детей про-

ток часто остается открытым, и требуется его медикаментозное или хирургическое закрытие. Артериальный проток (АП) у недоношенных младенцев хуже реагирует на сосудосужающие стимулы, что в сочетании с гипоксией при РДС может привести к образованию шунта между большим и малым кругом кровообращения.

Во время острой фазы РДС, гипоксия, гиперкапния и ацидоз приводят к констрикции легочных артерий. Давление в большом и малом круге кровообращения выравнивается, и кровоток через АП может быть небольшим или двунаправленным. Когда РДС разрешается и резистентность легочных сосудов снижается, кровоток через АП увеличивается в направлении слева направо. Значительное шунтирование крови из системной циркуляции в легочную приводит к сердечной недостаточности и легочному отеку. Избыточное внутривенное вливание жидкости может повысить частоту симптоматического ОАП. Респираторный статус младенца ухудшается из-за увеличения жидкости в легких, гиперкапнии и гипоксемии.

Клинические проявления ОАП обычно становятся очевидными на 2–4-й день жизни. Поскольку лево-правый шунт направляет кровь из циркуляции с более высоким давлением в циркуляцию с более низким, пульсовое давление расширяется: ранее неактивная прекордиальная область демонстрирует гиперактивность, и периферические пульсы становятся легко прощупываемыми и быстрыми. Шум ОАП может быть постоянным во время систолы и диастолы, но обычно выслушивается только систолический компонент. Сердечная недостаточность и легочный отек приводят к хрипам и гепатомегалии. Рентген грудной клетки показывает кардиомегалию и отек легких; на двухмерной эхокардиограмме виден открытый проток; допплеровское исследование демонстрирует выраженный лево-правый кровоток через АП.

Лечение ОАП во время РДС первоначально включает ограничение жидкости и назначение диуретиков. Если не происходит улучшения через 24–48 часов, назначается ингибитор простагландин синтетазы, индометацин или ибупрофен. Противопоказания к использованию индометацина включают тромбоцитопению (< 50 000/мм^3), кровотечение, сывороточный креатинин более 1,8 мг/дл и олигурию. Поскольку 10–20% младенцев не отвечают на первоначальную терапию индометацином и поскольку ОАП вновь открывается у 10–20% детей, некоторым пациентам требуется повторный курс индометацина или хирургическое лигирование.

Утечка воздуха из легких

Искусственная вентиляция с высоким пиковым давлением вдоха и положительным давлением в конце выдоха может вызвать перерастяжение альвеол в отдельных участках легких. Разрыв альвеолярного эпителия может вызвать интерстициальную эмфизему легких, по мере того как газ проникает в интерстициальное пространство и перибронхиальную лимфатическую систему. Экстравазация газа в паренхиму снижает эластичность легких, усугубляя респираторную недостаточность. Проникновение воздуха в средостение приводит к пневмомедиастинуму; иногда воздух проникает в подкожные ткани в районе шеи, вызывая подкожную эмфизему.

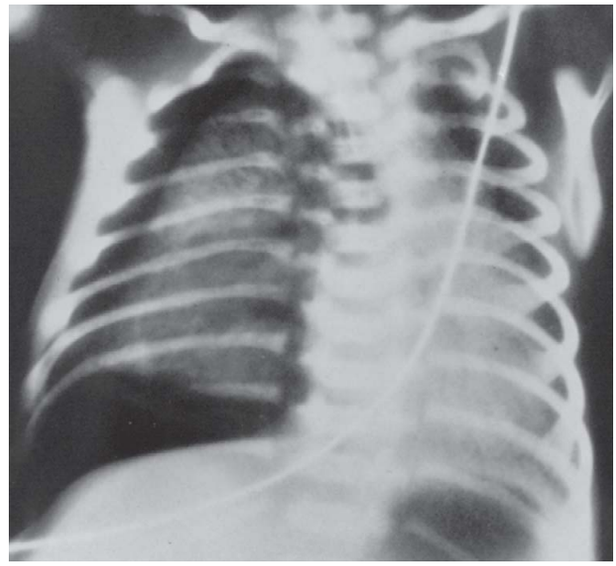


РИС. 61.3 Пневмоторакс. Явное правостороннее скопление воздуха в плевральной полости (гиперпрозрачность). Признаки линейного интерстициального воздуха и, как результат, плохо растяжимое, коллабированное легкое. (Источник: Heller RM, Kirchner SG. *Advanced Exercises in Diagnostic Radiology: the Newborn*. Philadelphia: WB Saunders; 1979.)

Разрыв альвеол, расположенных рядом с плевральным пространством, вызывает пневмоторакс (рис. 61.3). Напряженный пневмоторакс сдвигает средостение в противоположную сторону, вызывая гипотензию, гипоксию и гиперкапнию. Диагноз пневмоторакса ставится на основании неравномерной трансиллюминации грудной клетки и может подтверждаться радиологическим исследованием. Лечение симптоматического пневмоторакса требует введения в плевральную полость дренажной трубки, соединенной с отрицательным давлением или с подводным дренажем. Профилактическое или терапевтическое использование экзогенного сурфактанта снизило частоту утечки воздуха из легких.

Пневмоторакс также может развиться после активной реанимации, в результате мекониевой аспирационной пневмонии, гипоплазии легких и диафрагмальной грыжи. Спонтанный пневмоторакс наблюдается у менее 1% новорожденных и может быть связан с почечными мальформациями.

Бронхолегочная дисплазия (хроническая болезнь легких)

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это клинический диагноз, означающий зависимость от кислорода в возрасте 36 недель после зачатия и сопровождающийся характерной клинической и радиологической картиной, соответствующей анатомическим аномалиям. Концентрация кислорода более 40% токсична для легких новорожденного. Кислородное повреждение легкого является результатом образования супероксидов, перекиси водорода и свободных радикалов, которые разрушают мембранные липиды. Искусственная вентиляция с высокими пиковыми давлениями приводит к баротравме, которая усугубляет повреждающий эффект высокой концентрации вдыхаемого кислорода. У большинства пациентов БЛД развивается после искусственной вентиляции

в связи с РДС, который может осложняться ОАП или интерстициальной легочной эмфиземой. Воспаление, вызванное длительной ИВЛ и неоднократными системными и легочными инфекциями, может сыграть основную роль. Отсутствие улучшения РДС после двух недель, необходимость длительной ИВЛ и потребность в кислородной терапии в 36 недель постконцептуального возраста являются характерными чертами пациентов с РДС, у которых развивается БЛД. БЛД также может развиться у младенцев весом менее 1000 г, которым требуется ИВЛ из-за слабой дыхательной деятельности даже в отсутствие РДС. Около 50% младенцев с гестационным возрастом 24–26 недель будут нуждаться в кислороде в возрасте, соответствующем 36 неделям после зачатия.

Радиологически БЛД первоначально характеризуется затемнением в легком, а в дальнейшем — развитием кист, сопровождающихся участками перерастяжения и ателектаза, что придает легкому вид губки. Гистопатология БЛД обнаруживает интерстициальную эмфизему, ателектаз, метаплазию слизистой оболочки, интерстициальный фиброз, некротизирующий облитерирующий бронхиолит и перерастянутые альвеолы.

Клинически БЛД проявляется зависимостью от кислорода, гиперканией с компенсаторным метаболическим алкалозом, легочной гипертензией, плохим ростом и развитием правосторонней сердечной недостаточности. Также отмечается повышенная резистентность дыхательных путей с реактивной бронхоконстрикцией, которая лечится бронхорасширяющими препаратами. Выраженные ретракции грудной клетки создают отрицательное интерстициальное давление, которое втягивает жидкость в интерстициальное пространство. Вместе с легочным сердцем (cor pulmonale) эти ретракции вызывают задержку жидкости, которая требует ограничения поступления жидкости и назначения диуретиков.

Пациентам с тяжелыми формами БЛД может потребоваться ИВЛ в течение многих месяцев. Для снижения риска стеноза голосовой щели может быть показана трахеотомия.

Чтобы снизить кислородную токсичность и риск баротравмы, режим вентиляции поддерживает уровень Pao_2 слегка ниже (50 мм рт. ст.), а уровень $Paco_2$ — слегка выше (50–75 мм рт. ст.), чем при острой фазе РДС. Терапия дексаметазоном уменьшает воспаление, улучшает легочную функцию и помогает при переходе на самостоятельное дыхание. Однако дексаметазон может повысить риск церебрального паралича или аномального психомоторного развития. У более старших детей с БЛД отмечаются гиперинфляция легких, реактивные дыхательные пути и задержка развития. У них также повышен риск тяжелой пневмонии, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, поэтому в младенческом возрасте им должна проводиться антивирусная профилактика.

Ретинопатия недоношенных (ретролентальная фиброплазия)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Нарушения зрения и лейкокория

Ретинопатия недоношенных (РН) является результатом острых или хронических эффектов кислородной токсичности на развивающиеся кровеносные сосуды сетчатки недоношенного младенца. Полностью васкуляризированная сетчатка доношенного младенца не подвержена РН. РН является основной причиной слепоты у младенцев, родившихся с очень низким весом (< 1500 г). Избыточное артериальное напряжение кислорода вызывает вазоконстрикцию незрелых сосудов сетчатки на первой стадии болезни. Если длительность и тяжесть гипероксии превышает время, в течение которого вазоконстрикция является обратимой, развивается вазооблитерация (закрытие просвета сосудов). Гиперкапния и гипоксия способствуют развитию РН. Последующие пролиферативные стадии характеризуются экстраретинальной фиброваскулярной пролиферацией с образованием гребня между васкуляризованной и аваскулярной зонами сетчатки и формированием неоваскулярных пучков (сосудистых «щеток»). В легких случаях вазопролиферация отмечается только на периферии сетчатки. В тяжелых случаях неоваскуляризация охватывает всю сетчатку; развивающиеся вследствие фиброза тракции приводят к отслойке сетчатки; фиброзная пролиферация позади хрусталика вызывает лейкокорию; синехии смещают хрусталик вперед, что приводит к глаукоме. Обычно процесс охватывает оба глаза, но его тяжесть может быть асимметричной.

Частота РН бывает снижена тщательным мониторированием газов артериальной крови у всех пациентов, получающих кислородную поддержку. Хотя нет абсолютно безопасного уровня Pao_2, у недоношенных младенцев следует поддерживать уровень артериального кислорода между 50 и 70 мм рт. ст. Младенцы, весящие менее 1500 г или родившиеся до 28 недель гестации (по мнению некоторых авторов, до 32 недель), должны пройти скрининг в возрасте 4 недель или более 34 недель скорректированного гестационного возраста (в зависимости от того, что наступит раньше). При кровоизлиянии в стекловидное тело или тяжелой прогрессирующей вазопролиферации может использоваться лазерная терапия или (реже) криотерапия. Хирургическое лечение показано при отслойке сетчатки. Менее тяжелые стадии РН разрешаются самопроизвольно и у большинства пациентов проходят без нарушения зрения.

ТРАНЗИТОРНОЕ ТАХИПНОЭ НОВОРОЖДЕННЫХ

Транзиторное тахипноэ новорожденных является самокупирующимся состоянием, которое проявляется учащенным дыханием, легкими ретракциями, гипоксией и иногда «хрюкающими» звуками, обычно без признаков тяжелого респираторного дистресса. Цианоз, если он присутствует, часто требует назначения дополнительного кислорода в диапазоне 30–40%. Транзиторное тахипноэ новорожденных обычно отмечается у более крупных недоношенных детей и у доношенных детей при слишком быстрых родах и родах посредством кесарева сечения без предшествующих схваток. В группе риска также находятся дети матерей-диабетиков и дети со слабым респираторным драйвом (активностью дыхательного центра) в результате проникновения анальгетиков сквозь плаценту. Транзиторное тахипноэ новорожденных может быть также вызвано задержкой жидкости в легких или медленной резорбцией жидкости. На рентгенограмме хорошо заметны центральные сосуды, жидкость в легочных щелях,

гипераэрация и иногда незначительный плевральный выпот. Воздушные бронхограммы и ретикуло-гранулярный рисунок не характерны; их присутствие указывает на другой процесс в легких, например РДС или пневмонию.

СИНДРОМ АСПИРАЦИИ МЕКОНИЯ

Загрязненная меконием амниотическая жидкость встречается у 15% в основном доношенных и переношенных детей. Хотя пассаж мекония в амниотическую жидкость является обычным для младенцев, родившихся в ягодичном предлежании, наличие мекония должно рассматриваться как признак фетального дистресса у всех новорожденных. Меконий в амниотической жидкости может указывать на внутриутробный дистресс в результате асфиксии, гипоксии и ацидоза.

Аспирация амниотической жидкости, содержащей частицы мекония, может происходить внутриутробно у плода с дистрессом при компенсаторных дыхательных движениях; однако чаще меконий вдыхается в легкие сразу же после рождения. У детей с этим синдромом видны аномалии на рентгенограммах: они показывают высокую частоту пневмонии и пневмоторакса.

Мекониевая аспирационная пневмония характеризуется тахипноэ, гипоксией, гиперкапнией и обструкцией мелких дыхательных путей, вызывающей эффект «шарового клапана», который приводит к образованию «воздушных ловушек», перерастяжению и экстраальвеолярной утечке воздуха. Следствием полной обструкции мелких дыхательных путей является ателектаз. В течение 24–48 часов, помимо механического эффекта обструкции дыхательных путей, развивается химическая пневмония. Нарушение функции легких может быть вызвано меконием, частично из-за инактивации сурфактанта. Аспирация мекония часто сопровождается первичной легочной гипертензией новорожденных (ПЛГН) с шунтированием крови справа налево из-за повышенной резистентности легочных сосудов. Рентгенограмма грудной клетки показывает наличие инфильтратов, перерастяжение, уплощение диафрагмы, увеличение переднезаднего диаметра, а также, с высокой частотой, пневмомедиастинум и пневмоторакс. Сопутствующие заболевания включают патологии, связанные с внутриутробной асфиксией, которая и вызвала пассаж мекония.

Лечение мекониевой аспирации включает общую поддерживающую терапию и искусственную вентиляцию. Младенцы с клинической картиной ПЛГН должны получать лечение от легочной гипертензии. Если тяжелая гипоксия не поддается лечению с помощью стандартной или высокочастотной вентиляции, может быть назначено введение сурфактанта, ингаляционно — окись азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Профилактика синдрома аспирации мекония включает тщательный внутриутробный мониторинг для предотвращения асфиксии. Если во время родов появилась окрашенная меконием жидкость, акушер должен произвести отсос жидкости из ротоглотки плода еще до выхода всего тела. Если у новорожденного слабый тонус, минимальные респираторные усилия, цианоз, его ротоглотка немедленно должна быть освобождена от жидкости, так чтобы были видны голосовые связки, и из области ниже голосовых связок также должен быть произведен отсос, чтобы удалить возможные остатки мекония из трахеи. Внутриматочная инфузия физраствора во время схваток может уменьшить вероятность аспирации мекония.

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Первичная легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) развивается у доношенных, переношенных и недоношенных детей. Она характеризуется тяжелой гипоксемией без признаков паренхиматозного заболевания легких или структурных аномалий сердца. Признаками ПЛГН часто являются асфиксия и загрязненная меконием жидкость. Рентгенограмма грудной клетки обычно показывает нормальные легочные поля без инфильтратов и гиперинфляции, как можно было ожидать при аспирации мекония. Дополнительные факторы, которые могут привести к ПЛГН, включают врожденную пневмонию, гипервязкость-полицитемию, врожденную диафрагмальную грыжу, гипоплазию легких, врожденный порок сердца, гипогликемию и гипотермию. Аномальный общий венозный возврат, связанный с обструкцией кровотока, может вызвать клиническую картину, включающую тяжелую гипоксию, которая изначально неотличима от ПЛГН; однако рентгенограмма выявляет выраженный застой крови в легочных венах и маленькое сердце. Эхокардиография или катетеризация сердца могут подтвердить диагноз.

Для ПЛГН характерно значительное шунтирование крови справа налево через открытое овальное окно, открытый артериальный проток, а также через внутрилегочные каналы. В легочных сосудах часто наблюдается гипертрофия гладких мышц артериальной стенки, указывающая на то, что сам процесс или предпосылки к ПЛГН развивались еще во внутриутробный период в результате предшествующих периодов фетальной гипоксии. После рождения гипоксия, гиперкапния и ацидоз усиливают сужение легочной артерии, что еще больше усугубляет гипоксию и ацидоз. У некоторых новорожденных с ПЛГН в результате асфиксии развиваются внелегочные проявления. Повреждения миокарда включают сердечную недостаточность, транзиторную недостаточность митрального клапана и инфаркт миокарда или папиллярной мышцы. Могут отмечаться также тромбоцитопения, тромбы в правом предсердии и легочная эмболия.

Диагноз подтверждается эхокардиографическим исследованием, которое показывает повышенное давление в легочной артерии и участки право-левого шунтирования. Эхокардиография также исключает врожденные структурные аномалии сердца и транзиторную дисфункцию миокарда.

Лечение включает общую поддерживающую терапию, коррекцию гипотензии, анемии и ацидоза, а также лечение осложнений, связанных с асфиксией. Если присутствует дисфункция миокарда, назначается дофамин или добутамин. Важнейшим компонентом терапии является вентиляционная поддержка. Обратимая легкая степень ПЛГН отвечает на стандартную вентиляцию, которая не работает при тяжелой ПЛГН. В некоторых случаях для облегчения интенсивной вентиляции могут потребоваться мышечные релаксанты. Назначение сурфактанта неэффективно, если ПЛГН является основным диагнозом. Если ИВЛ и поддерживающая тера-

пия не дали положительного эффекта, показано назначение ингаляционной окиси азота, селективного дилататора легочных сосудов. При персистирующей гипоксии пациент может быть кандидатом для ЭКМО. Младенцы, которым требуется высокочастотная вентиляция из-за альвеолярно-артериального градиента кислорода более 620 мм рт. ст., имеют высокую смертность; ЭКМО может им помочь в случае неэффективности окиси азота. Для определения времени проведения таких мероприятий, как назначение окиси азота или ЭКМО, используется индекс оксигенации (ИО), который характеризует тяжесть гипоксемии. ИО рассчитывается по формуле ИО = [(среднее давление в воздушных путях × фракция вдыхаемого кислорода)/Pao_2] × 100. Высокий ИО указывает на тяжелую гипоксемическую дыхательную недостаточность.

АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Апноэ

Хотя апноэ обычно ассоциируется с незрелостью системы респираторного контроля, оно может быть также признаком других заболеваний или патологических состояний, которым подвержены недоношенные дети (см. таблицу 61.3). Тщательный анализ возможных причин оправдан всегда, но особенно в случае неожиданного увеличения частоты эпизодов апноэ (или брадикардии).

Апноэ определяется как прекращение легочной вентиляции на определенный промежуток времени, обычно дольше 10–20 секунд. Длительный эпизод апноэ часто сопровождается брадикардией. **Центральное апноэ** означает полное прекращение поступления воздуха и дыхательных движений, отсутствие подъема грудной стенки. **Обструктивное апноэ** означает отсутствие видимого движения воздуха при сохранении движений грудной стенки. **Смешанное апноэ**, представляющее собой сочетание первых двух типов, является наиболее распространенным. Оно может начинаться как короткий эпизод обструкции, за которым следует центральное апноэ. И наоборот, центральное апноэ может вызвать закрытие верхних дыхательных путей (пассивную фарингеальную гипотонию), приводя к смешанному апноэ.

При наличии эпизодов апноэ у младенца следует провести обследование для выяснения возможных причин. Частота апноэ увеличивается при снижении гестационного возраста. Идиопатическое апноэ, встречающееся у недоношенных детей, проявляется в отсутствие каких-либо выявленных заболеваний в течение первой недели жизни и обычно проходит к 36–40-й неделе постконцептуального возраста (гестационный возраст при рождении плюс постнатальный возраст). Процесс регуляции дыхания у недоношенных детей особенно уязвим для апноэ. Недоношенные дети парадоксально реагируют на гипоксию развитием апноэ вместо усиления дыхательных движений, как это делают доношенные дети. Слабый тонус гортанных мышц также может приводить к коллапсу верхних дыхательных путей, вызывая обструкцию. Изолированное обструктивное апноэ может быть результатом сгибания шеи или крайнего бокового положения головы у недоношенного младенца, что приводит к обструкции мягкой трахеи.

Лечение апноэ недоношенных включает назначение кислорода при гипоксии, переливание крови при анемии и физическое кожное стимулирование в легких случаях. Метилксантины (кофеин или теофиллин) являются основой фармакотерапии апноэ. Терапия ксантинами повышает минутный объем дыхания, улучшает чувствительность к повышению углекислого газа, снижает гипоксическое угнетение дыхания, усиливает активность диафрагмы и уменьшает периодическое дыхание. Лечение обычно начинается с нагрузочной дозы, за которой следует поддерживающая терапия. Высокопоточная назальная канюля или назальное CPAP 4–6 см H_2O также являются эффективными и относительно безопасными методами лечения обструктивного и смешанного апноэ; они работают, стимулируя младенца и расширяя верхние дыхательные пути. Кроме того, CPAP, вероятно, повышает функциональную остаточную емкость легких, улучшая оксигенацию.

ГЛАВА 62
Анемия и гипербилирубинемия

АНЕМИЯ

Эмбриональный гемопоэз начинается с 20-го дня гестации и подтверждается наличием островков крови в желточном мешке. В середине гестационного срока гемопоэз происходит в печени и селезенке; костный мозг становится основным органом кроветворения в последнем триместре беременности. Концентрация гемоглобина возрастает с 8–10 г/дл в 12 недель до 16,5–18 г/дл к 40 неделям гестации. Продукция фетальных эритроцитов отвечает на эритропоэтин; концентрация этого гормона возрастает при фетальной гипоксии и анемии.

После рождения гемоглобин временно повышается в течение 6–12 часов, затем снижается до 11–12 г/дл. за 3–6 месяцев. Недоношенные младенцы (менее 32 недель гестации) имеют более низкую концентрацию гемоглобина и быстрее снижают его уровень после рождения, достигая минимума через 1–2 месяца после рождения. Фетальные и неонатальные эритроциты имеют более короткую продолжительность жизни (70–90 дней) и более высокий средний корпускулярный объем (110–120 фемтолитров [фл]), чем эритроциты взрослых.

У плода в последние два триместра беременности вырабатывается фетальный гемоглобин (гемоглобин Ф), состоящий из двух альфа- и двух гамма-цепей. После достижения полного срока гестации младенец начинает синтезировать бета-цепи; у доношенных младенцев есть некоторое количество взрослого гемоглобина (две альфа- и две бета-цепи). Фетальный гемоглобин составляет 60–90% гемоглобина у доношенных младенцев. К 4-месячному возрасту уровень фетального гемоглобина составляет менее 5% (взрослый уровень).

У доношенного младенца объем крови составляет 72–93 мл/кг, а у недоношенного — 90–100 мл/кг. Сосуды плаценты и пуповины содержат примерно 20–30 мл/кг дополнительной крови, которая может временно повысить объем

крови и уровень гемоглобина у новорожденного в течение первых трех дней жизни, если перевязка пуповины не произведена сразу после рождения. Отложенное пережатие пуповины обычно не имеет последствий, однако может повысить риск полицитемии и желтухи. Раннее пережатие пуповины может привести к анемии, сердечному шуму, плохой периферической перфузии и уменьшению тахипноэ. Гидростатическое давление влияет на перенос крови между плацентой и младенцем во время родов. Нежелательная фетально-плацентарная трансфузия происходит, если младенец находится над уровнем плаценты.

Физиологическая анемия, отмечаемая у доношенных младенцев в возрасте 2–3 месяца, а у недоношенных — в возрасте 1–2 месяца, является нормальным процессом, который не вызывает симптомов болезни и не требует лечения. Полагают, что это физиологическое состояние связано с несколькими факторами, включая повышение оксигенации тканей при рождении, короткий жизненный цикл эритроцитов и низкий уровень эритропоэтина.

Этиология

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желудочно-кишечное кровотечение
Анемия
Кровотечение
Петехии/пурпура
Панцитопения

Симптоматическая анемия в период новорожденности (рис. 62.1) может быть вызвана снижением выработки эритроцитов, усиленным разрушением эритроцитов или кровопотерей.

Снижение выработки эритроцитов

Анемия, вызванная снижением выработки эритроцитов, при рождении проявляется бледностью, низким количеством ретикулоцитов, отсутствием в костном мозге клеток-пред-

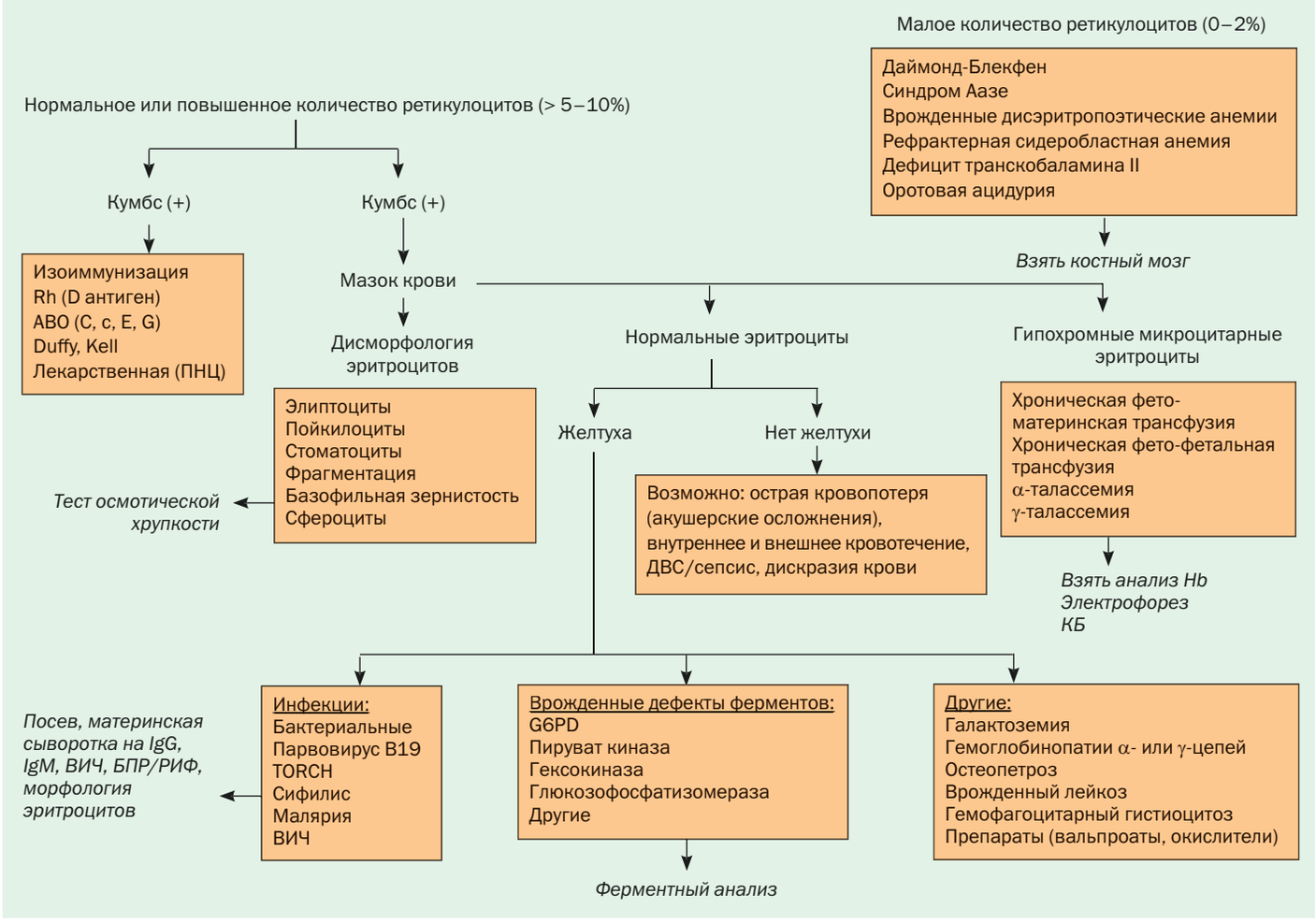


РИС. 62.1 Дифференциальный диагноз неонатальной анемии. Необходимо собрать семейный анамнез, анамнез беременности и родов и выполнить лабораторные тесты: содержание гемоглобина, ретикулоцитов, определение группы крови, прямой тест Кумбса, мазок периферической крови, показатели эритроцитов.

Сокращения: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, РИФ — реакция иммунофлуоресценции трепонемных антител (*англ.* FTA — fluorescent treponemal antibody), G6PD — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КВ — тест Клейхауера-Бетке, ПНЦ — пенициллин, БПР — тест быстрых плазменных реагинов (*англ.* RPR — rapid plasma regain tests), TORCH — инфекции: токсоплазмоз, другие, краснуха, цитомегаловирус, простой герпес. (Источник: Ohls RK. Anemia in the neonate. In: Christensen RD, ed. *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: Saunders; 2000: 162.)

шественников эритроцитов. Потенциальными причинами могут служить синдромы недостаточности костного мозга (врожденная аплазия эритроцитов [синдром Блекфена — Даймонда]), инфекции (врожденные вирусные инфекции [парвовирус, краснуха], приобретенный бактериальный или вирусный сепсис) и врожденный лейкоз.

Усиленное разрушение эритроцитов

Иммуно-опосредованный внутриутробный гемолиз может привести к **фетальному эритробластозу**, однако **гемолитическая болезнь** может развиться уже после рождения. Гемолиз фетальных эритроцитов является результатом различий в группе крови между сенсибилизированной матерью и плодом; это вызывает продукцию материнских антител (IgG), направленных против антигенов на фетальных клетках.

Несовместимость по группе крови (ABO), приводящая к неонатальному гемолизу, развивается, только если в крови матери есть IgG антитела в результате предшествующей сенсибилизации антигенами A или B. Эти антитела проникают сквозь плаценту с помощью активного транспорта и воздействуют на плод или новорожденного. Сенсибилизация матери фетальными антигенами может произойти из-за предшествующего переливания крови или из-за некоторых состояний при беременности, которые способствовали переносу эритроцитов плода в циркуляцию матери, например аборт в первом триместре, внематочная беременность, амниоцентез, ручное извлечение плаценты, акушерский поворот плода (внутренний или наружный) или нормальная беременность.

Несовместимость по группе крови с сенсибилизацией обычно вызывает у плода только легкую анемию. Однако она может вызвать **гемолитическую болезнь новорожденных,** которая проявляется выраженной анемией и гипербилирубинемией. Поскольку у многих матерей с O (I) группой крови уже есть антитела к A или B до беременности, у первого ребенка с группой крови A (II) или B (III) может развиться гемолитическая болезнь. В отличие от резус-конфликта гемолитическая болезнь, вызванная несовместимостью по группе крови, не становится более тяжелой с каждой последующей беременностью. Гемолиз при ABO несовместимости не столь выражен, как при резус-конфликте, либо потому что анти-A и анти-B антитела могут связываться с другими клетками (помимо эритроцитов), содержащими A или B антиген, либо потому, что фетальные эритроциты имеют меньше A или B антигенных детерминант, чем резус-сайтов. Со снижением частоты гемолитической болезни, вызванной резус-конфликтом, ABO несовместимость стала наиболее распространенной причиной неонатальной гипербилирубинемии, требующей лечения, и сейчас составляет примерно 20% случаев клинически значимой желтухи новорожденных.

Фетальный эритробластоз в классическом варианте вызывается несовместимостью крови по резус-фактору (Rh). Большинство женщин с отрицательным резусом не имеют анти-Rh антител во время первой беременности. Rh-антигенная система состоит из 5 антигенов C, D, E, c, и e; тип d не является антигеном. В большинстве случаев Rh-сенсибилизации D-антиген плода сенсибилизирует Rh-отрицательную (d) мать, приводя к выработке IgG антител во время первой беременности. Поскольку большинство женщин не сенсибилизированы к Rh-антигенам в начале беременности, фетальный Rh-опосредованный эритробластоз обычно является болезнью второй и последующих беременностей. Первая такая беременность вызывает иммунный ответ у матери, который может быть выявлен при дородовом скрининге методом Кумбса; при этом обнаруживаются анти-D антитела. Первый ребенок может не иметь болезни на внутриутробной стадии, а гемолитическая болезнь в период новорожденности может проявляться только анемией и гипербилирубинемией. Последующие беременности вызывают более серьезный иммунный ответ с внутриутробным началом гемолиза. Фетальная анемия, сердечная недостаточность, повышенное венозное давление, обструкция воротной вены и гипоальбуминемия приводят к **водянке плода**, которая характеризуется асцитом, плевральным и перикардиальным выпотом и анасаркой (см. главу 60). Высок риск внутриутробной смерти.

Ведение беременности, осложненной резус-конфликтом, зависит от тяжести гемолиза, его влияния на плод и зрелости плода в момент начала гемолиза. Тяжесть гемолиза оценивается по количеству билирубина, выделяемого плодом в амниотическую жидкость; это количество определяется спектрофотометрическим анализом оптической плотности (при 450 нм) амниотической жидкости.

Для прогнозирования тяжести заболевания были разработаны три зоны оптической плотности с уменьшающейся крутизной кривой по мере приближения к окончанию срока гестации. Высокая оптическая плотность в зоне 3 ассоциируется с тяжелым гемолизом. Плод в более низкой зоне может быть не затронут болезнью. Если показатели билирубина у плода соответствуют 3-й зоне кривой оптической плотности, но плод имеет зрелые легкие (зрелость определяется по соотношению лецитина и сфингомиелина), должно быть произведено родоразрешение, и ребенка необходимо поместить в отделение интенсивной терапии новорожденных. Если легкие незрелые и срок гестации от 22 до 33 недель, проводят внутриутробное переливание крови группы O в пупочную вену под ультразвуковым контролем; при необходимости переливание повторяют до тех пор, пока не будет достигнута зрелость легких или не будет выявлен фетальный дистресс. Показания для внутриутробного переливания крови сенсибилизированному плоду с гестационным возрастом 22–33 недели включают фетальный гематокрит менее 25–30%, водянку плода и фетальный дистресс на сроке, слишком раннем для родоразрешения. Внутрисосудистая внутриутробная гемотрансфузия корригирует анемию плода, улучшает исход при водянке и снижает потребность в постнатальном переливании крови, однако она связана с неонатальной анемией в результате продолжающегося гемолиза в сочетании с угнетенным эритропоэзом.

Профилактика сенсибилизации матери, носящей Rh-положительный плод, возможна при лечении матери во время беременности (> 28 недель) и в течение 72 часов после родов анти-Rh-положительным иммуноглобулином (RhoGAM). Доза RhoGAM (300 мкг) основана на способности этого количества анти-Rh-положительного антитела связывать все возможные фетальные Rh-положительные эритроциты, поступающие в материнскую циркуляцию во время трансфузии крови от плода к матери во время родов (примерно

30 мл). RhoGAM может связывать Rh-положительные фетальные эритроциты или помешать выработке анти-Rh-положительных материнских антител с помощью какого-то другого, неизвестного механизма. RhoGAM эффективен только для предотвращения сенсибилизации к D-антигену. Другие антигены, которые могут вызвать иммунную водянку и эритробластоз, включают Rh C, E, Kell и Duffy. Анти-Kell аллоиммунитет связан с низкими уровнями билирубина в амниотической жидкости и низким количеством ретикулоцитов, поскольку помимо гемолиза он подавляет эритропоэз.

Неиммунные причины гемолиза у новорожденных включают дефицит эритроцитарных ферментов цикла Эмбдена — Мейергофа, таких как пируваткиназа или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Еще одной причиной неиммунного гемолиза являются мембранные дефекты эритроцитов. Наследственный сфероцитоз, генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному или (менее тяжелая форма) аутосомно-доминантному типу, связан с дефицитом спектрина, белка эритроцитарной мембраны. Гемоглобинопатии, такие как талассемия, также вызывают неиммунный гемолиз.

Кровопотеря



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желудочно-кишечное кровотечение
Кровотечение

Анемия вследствие кровопотери при рождении имеет две клинические картины в зависимости от скорости потери крови. **Острая кровопотеря** после фетально-материнского кровотечения, разрыва пуповины, предлежания плаценты или внутреннего кровотечения (гематома печени или селезенки, ретроперитонеальное кровотечение) характеризуется бледностью, слабостью периферических пульсов и шоком. При этом нет признаков экстрамедуллярного гемопоэза и гепатоспленомегалии. Содержание гемоглобина и сывороточного железа первоначально в норме, однако уровень гемоглобина снижается в последующие 24 часа. Новорожденные **с хронической кровопотерей**, вызванной хроническим фетально-материнским кровотечением или фето-фетальной трансфузией, выглядят очень бледными, у них развивается сердечная недостаточность, гепатоспленомегалия (водянка может присутствовать или отсутствовать); уровень гемоглобина низкий при рождении; мазок крови гипохромный микроцитарный; сниженные запасы сывороточного железа. Фетально-материнское кровотечение наблюдается в 50–75% беременностей, при этом кровопотеря плода составляет от 1 до 50 мл; большинство кровопотерь незначительные — до 1 мл; однако у 1 из 400 новорожденных они составляют около 30 мл, а у 1 из 2000 — 100 мл.

Диагноз фетально-материнского кровотечения подтверждается тестом Клейхауера — Бетке с кислотной элюцией. В мазке материнской периферической крови выделяются и подсчитываются розовые эритроциты плода, поскольку фетальный гемоглобин устойчив к кислотной элюции; взрослый гемоглобин вымывается (элюируется), оставляя материнские эритроциты неокрашенными. Следует учесть, что при серповидно-клеточной анемии или наследственном сохранении фетального гемоглобина результаты могут быть ложноположительными, а при несовместимости по группе крови — ложноотрицательными.

Диагностика и лечение

Внутриутробный гемолиз плода, вызванный любой причиной, приводит к целому ряду клинических проявлений при рождении. Тяжелая водянка с анасаркой, сердечная недостаточность, отек легких могут помешать адекватной вентиляции после рождения, вызывая асфиксию. У младенцев с внутриутробным гемолизом развивается гепатоспленомегалия, бледность, затем в течение первых суток появляется желтуха. Пациенты с несовместимостью по группе крови часто не имеют симптомов и физических признаков при рождении, затем в течение 24–72 часов развиваются небольшая анемия и желтуха.

Поскольку водянка, анемия или желтуха являются результатом гемолиза, вызванного различными причинами, необходима лабораторная оценка всех пациентов с подозрением на гемолитическую болезнь. Полный анализ крови, мазок крови, определение количества ретикулоцитов, группы крови и прямой тест Кумбса (для выявления эритроцитов с антителами) выполняются в качестве первоначальной диагностической оценки всех новорожденных с гемолизом. Пониженный уровень гемоглобина, ретикулоцитов, а также полихромия и анизоцитоз в мазке характерны для изоиммунного гемолиза. Сфероциты обычно обнаруживаются при АВО несовместимости. Определение группы крови и тест Кумбса позволяют идентифицировать антиген и антитело, ответственные за иммуно-опосредованный гемолиз.

Если тест Кумбса отрицательный, а группы крови матери и плода совпадают, следует искать другие причины гемолиза. Тесты, которые необходимо провести, включают анализ эритроцитарных ферментов, электрофорез гемоглобина, анализ состояния эритроцитарных мембран (осмотическая хрупкость, спектрин). Внутреннее кровотечение также может быть связано с анемией, ретикулоцитозом и желтухой после его прекращения; ультразвуковое исследование показано при подозрении на неиммунный гемолиз. Шок более характерен для пациентов с внутренним кровотечением, а при гемолитических состояниях и тяжелой анемии развивается сердечная недостаточность. Оценка возможного фетально-материнского кровотечения должна включать тест Клейхауера — Бетке.

Лечение симптоматической неонатальной анемии включает переливание совместимых упакованных эритроцитов. Если присутствует иммунный гемолиз, переливаемые клетки должны быть совместимы с материнской и неонатальной плазмой. Острая потеря объема крови может потребовать реанимации с использованием других продуктов, например физраствора, если нужная кровь недоступна; упакованные эритроциты могут быть перелиты позже. Для коррекции анемии и любого оставшегося дефицита объема крови обычно достаточно переливания 10–15 мл/кг упакованных эритроцитов. Серонегативная к цитомегаловирусу (ЦМВ) кровь должна переливаться серонегативным к ЦМВ младенцам; все продукты крови подвергаются облучению, чтобы снизить риск реакции «трансплантат против хозяина»;

переливаемая кровь также проходит анализ на ВИЧ, гепатит B и C и сифилис. Рекомбинантный эритропоэтин может улучшить гематокрит у младенцев с гипорегенеративной анемией после внутриутробной гемотрансфузии.

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ

Гемолитическая болезнь новорожденных является распространенной причиной желтухи. Тем не менее из-за незрелости метаболических путей билирубина у многих новорожденных развивается желтуха без гемолиза.

Билирубин является продуктом катаболизма гемоглобина в ретикулоэндотелиальной системе. Тетрапиррольное кольцо гема расщепляется гемовой оксигеназой с образованием равных количеств биливердина и монооксида углерода. Поскольку другого биологического источника монооксида углерода не существует, экскреция этого газа стехиометрически идентична продукции биливердина. Биливердин превращается в билирубин с помощью биливердин редуктазы. Один грамм гемоглобина дает 35 мг билирубина. Другие источники билирубина, помимо гемоглобина, производят примерно 20% билирубина; они включают неэффективную продукцию гемоглобина (шунт) и лизис клеток-предшественников в костном мозге. По сравнению со взрослыми у новорожденных продукция билирубина вдвое-втрое выше (6–10 мг/кг/сутки vs 3 мг/кг/сутки). Эта повышенная продукция частично обусловлена большей массой эритроцитов (высокий гематокрит) и более короткой продолжительностью жизни эритроцитов — 70–90 дней (у взрослых — 120 дней).

Билирубин, образующийся в результате катаболизма гемоглобина, является жирорастворимым и неконъюгированным и участвует в качестве непрямого реагента в пробе Ван ден Берга. Неконъюгированный билирубин, участвующий в непрямой реакции, токсичен для центральной нервной системы (ЦНС) и нерастворим в воде, что снижает его экскрецию. Неконъюгированный билирубин связывается с альбумином на специфических сайтах связывания; 1 г альбумина связывает 8,5 мг билирубина у новорожденного. Если сайты связывания уже насыщены или если с этим сайтом связывается конкурирующее соединение, вытесняя билирубин, свободный билирубин проникает в ЦНС. Сайты связывания билирубина на альбуминах могут блокироваться органическими кислотами, например свободными жирными кислотами или лекарственными препаратами (сульфизоксазол).

Билирубин отделяется от альбумина в гепатоцитах и связывается с цитоплазматическим белком печени Y (лигандином). Печеночная конъюгация приводит к образованию диглюкуронида билирубина, растворимого в воде и способного к билиарной и ренальной экскреции. Фермент глюкуронозилтрансфераза представляет собой ограничивающую скорость ступень в конъюгации билирубина. Концентрация лигандина и глюкуронозилтрансферазы у новорожденных, особенно недоношенных, ниже, чем у более старших детей.

Конъюгированный билирубин дает прямую реакцию при пробе Ван ден Берга. В основном конъюгированный билирубин экскретируется с желчью в тонкую кишку и удаляется со стулом, однако часть гидролизуется обратно в неконъюгированную фракцию с помощью кишечной глюкуронидазы и может реабсорбироваться (кишечно-печеночная рециркуляция). Кроме того, кишечные бактерии новорожденных превращают билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, которые экскретируются с мочой и стулом и обычно ограничивают реабсорбцию билирубина.

Билирубин вырабатывается внутриутробно у нормального плода и плода с фетальным эритробластозом. Непрямой, неконъюгированный жирорастворимый фетальный билирубин переносится через плаценту и конъюгируется материнскими печеночными ферментами. Плацента непроницаема для конъюгированного водорастворимого билирубина. Фетальный билирубин лишь слегка повышается при выраженном гемолизе, но может возрастать, когда гемолиз вызывает у плода печеночный застой густой желчи и конъюгированную гипербилирубинемию. Непрямая материнская гипербилирубинемия также может повысить уровень билирубина у плода.

Этиология непрямой неконъюгированной гипербилирубинемии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха

Физиологическая желтуха является частой причиной гипербилирубинемии новорожденных. Это диагноз исключения, который ставится после исключения более серьезных причин желтухи, таких как гемолиз, инфекция и метаболические заболевания. Физиологическая желтуха развивается вследствие многих факторов, которые являются нормальными физиологическими характеристиками новорожденных: повышенной продукции билирубина из-за увеличенной массы эритроцитов, короткой продолжительности жизни эритроцитов и незрелости печеночного лигандина и глюкуронозилтрансферазы. Физиологическая желтуха может быть более выраженной у младенцев греческого и азиатского происхождения.

Клиническая картина физиологической желтухи у доношенных детей включает пиковый уровень непрямого билирубина не более 12 мг/дл на третий день жизни. У недоношенных младенцев пик выше (15 мг/дл) и достигается позже (на 5-й день). Пиковый уровень непрямого билирубина может быть выше у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, чем у младенцев, получающих смеси (15–17 мг/дл vs 12 мг/дл). Более высокий уровень у младенцев, получающих грудное молоко, может объясняться тем, что они получают меньше жидкости. Желтуха является нефизиологической или патологической, если она клинически проявляется в первый день жизни, если уровень билирубина возрастает более чем на 0,5 мг/дл/час, если пиковый уровень билирубина выше 13 мг/дл у доношенных младенцев, если фракция прямого билирубина больше 1,5 мг/дл или если присутствуют гепатоспленомегалия и анемия.

Синдром Криглера — Найяра является серьезным редким аутосомно-рецессивным заболеванием, которое связано с дефицитом глюкуронозилтрансферазы, приводящим к тяжелой непрямой гипербилирубинемии. Тип II отвечает на индукцию фермента фенобарбиталом, который повышает активность фермента и снижает уровень билирубина.

Тип I не отвечает на терапию фенобарбиталом и проявляется персистирующей, непрямой гипербилирубинемией, которая часто приводит к ядерной желтухе. **Болезнь Жильбера** вызывается мутацией промоторного участка глюкуронозилтрансферазы и приводит к умеренной непрямой гипербилирубинемии. При наличии других иктерогенных факторов (гемолиза) может развиться более тяжелая форма желтухи.

Желтуха грудного молока может быть связана с неконъюгированной гипербилирубинемией без признаков гемолиза в первые две недели жизни. Уровень билирубина редко поднимается выше 20 мг/дл. Прекращение грудного вскармливания на 1–2 дня приводит к быстрому снижению уровня билирубина, который существенно не поднимается после возобновления кормления материнским молоком. Оно может содержать ингибиторы конъюгации билирубина или повышать кишечно-печеночную рециркуляцию билирубина, поскольку грудное молоко содержит глюкуронидазу.

Желтуха первого дня жизни всегда патологическая и требует немедленного установления причины. Раннее начало часто является результатом гемолиза, внутреннего кровотечения (гематома черепа, печеночная или селезеночная гематома) или инфекции (таблица 62.1). Инфекция также часто ассоциируется с прямым билирубином, который становится результатом перинатальной врожденной инфекции или бактериального сепсиса.

Физические признаки желтухи наблюдаются у младенца, когда уровень билирубина достигает 5–10 мг/дл (по сравнению с 2–3 мг/дл у взрослых). Когда появляются признаки желтухи, необходимо провести лабораторные анализы, которые включают измерение общего билирубина для определения степени гипербилирубинемии. Уровни билирубина выше 5 мг/дл в первые сутки жизни или выше 13 мг/дл впоследствии у доношенных детей требуют дальнейшей оценки прямого и непрямого билирубина, определения группы крови, проведения пробы Кумбса, полного анализа крови, мазка крови и определения количества ретикулоцитов. Эти анализы должны быть выполнены до начала лечения гипербилирубинемии фототерапией или переливанием крови. В отсутствие гемолиза или оснований предполагать распространенные или, наоборот, редкие причины негемолитической непрямой гипербилирубинемии ставится диагноз физиологической желтухи или желтухи грудного молока. Желтуха, которая появляется или нарастает после 2-недельного возраста, является патологической и указывает на прямую гипербилирубинемию.

ТАБЛИЦА 62.1 Этиология неконъюгированной гипербилирубинемии

	ГЕМОЛИЗ ПРИСУТСТВУЕТ	ГЕМОЛИЗ ОТСУТСТВУЕТ
Часто	Несовместимость по группе крови: ABO, Rh, Kell, Duffy инфекция	Физиологическая желтуха, желтуха грудного молока, внутреннее кровотечение, полицитемия, ребенок матери-диабетика
Редко	Эритроцитарные ферментопатии: глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, пируваткиназа; патологии эритроцитарных мембран: сфероцитоз, овалоцитоз; гемаглобинопатии: талассемия	Мутации глюкуронилтрансферазы (синдром Криглера — Найяра, болезнь Жильбера); пилорический стеноз, гипотиреоз, иммунная тромбоцитопения

Этиология прямой конъюгированной гипербилирубинемии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Желтуха

Прямая конъюгированная гипербилирубинемия (определяемая как содержание прямого билирубина > 2 мг/дл, или > 20% общего билирубина) никогда не бывает физиологической и должна всегда оцениваться согласно диагностическим категориям, представленным в таблице 62.2. Прямой билирубин (состоящий в основном из конъюгированного билирубина) не является нейротоксическим для младенцев, однако свидетельствует о серьезном заболевании, связанном с холестазом и повреждением гепатоцитов. Диагностическая оценка пациентов с прямой гипербилирубинемией включает определение уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамил-транспептидазы), посев на бактерии и вирусы, метаболические скрининговые тесты, ультразвуковое исследование печени, тест на хлориды пота и иногда биопсию печени. Кроме того, темный цвет мочи и обесцвеченный (ахолический) кал при наличии желтухи после 2-й недели жизни указывает на атрезию желчных протоков. Лечение заболеваний, проявляющихся прямой гипербилирубинемией, зависит от болезни; список болезней представлен в таблице 62.2. Эти заболевания не лечатся фототерапией и переливанием крови.

Ядерная желтуха (билирубиновая энцефалопатия)

Жирорастворимый неконъюгированный непрямой билирубин является токсичным для развивающейся ЦНС, особенно если его концентрация высока и превышает связываю-

ТАБЛИЦА 62.2 Причины конъюгированной гипербилирубинемии

ЧАСТЫЕ
Гипералиментационный холестаз
Инфекция ЦМВ
Другие перинатальные врожденные инфекции (TORCH)
Густая желчь из-за длительного гемолиза
Неонатальный гепатит
Сепсис
РЕДКИЕ
Инфаркт печени
Врожденные ошибки метаболизма (галактоземия, тирозинемия)
Кистозный фиброз (муковисцидоз)
Атрезия желчных протоков
Кисты общего желчного протока
Дефицит α_1-антитрипсина
Неонатальный гемохроматоз
Синдром Алажиля (артериопеченочная дисплазия)
Болезнь Байлера, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, типы 1, 2, 3

Сокращения: ЦМВ — цитомегаловирус, TORCH — инфекции: токсоплазмоз, другие, краснуха, цитомегаловирус, простой герпес.

щую способность альбумина. Ядерная желтуха развивается, когда непрямой билирубин откладывается в клетках мозга и нарушает нейронный метаболизм и функцию, особенно в базальных ганглиях. Непрямой билирубин может пересекать гематоэнцефалический барьер, поскольку является жирорастворимым. Согласно другим теориям гематоэнцефалический барьер пропускает комплексы билирубин-альбумин и свободный билирубин-жирная кислота.

Ядерная желтуха отмечается, когда уровень билирубина слишком высок для гестационного возраста. Обычно она не развивается у доношенных младенцев с уровнями билирубина менее 20–25 мг/дл, однако ее частота возрастает при уровне сывороточного билирубина более 25 мг/дл. Ядерная желтуха развивается и при уровне билирубина менее 20 мг/дл в присутствии сепсиса, менингита, гемолиза, асфиксии, гипоксии, гипотермии, гипогликемии, билирубин-вытесняющих препаратов (сульфаниламидов), а также при недоношенности. Другие факторы риска у доношенных детей включают гемолиз; желтуху, отмечаемую в первые сутки после рождения, и запоздалый диагноз гипербилирубинемии. У глубоконедоношенных детей с весом менее 1000 г ядерная желтуха может развиваться, когда уровни билирубина не превышают 10 мг/дл из-за большей проницаемости гематоэнцефалического барьера, связанной с недоношенностью.

Самыми ранними клиническими проявлениями ядерной желтухи являются летаргия, гипотония, раздражительность, слабый рефлекс Моро, плохое сосание. Могут присутствовать плач на высоких нотах и рвота. Ранние признаки отмечаются после 4-го дня жизни. Поздние признаки включают вступающие роднички, опистотонус, легочное кровотечение, жар, гипертонус, паралич вертикального взгляда и судороги. В тяжелых случаях младенцы умирают в неонатальный период. У выживших сохраняется спастичность, в дальнейшем может развиться нейросенсорная глухота, хореоатетоидный церебральный паралич, умственная отсталость, дисплазия зубной эмали и обесцвечивание зубов. Ядерную желтуху можно предотвратить, избегая чрезмерно высоких концентраций прямого билирубина или препаратов, способствующих диссоциации билирубина от альбумина. На раннем этапе ядерная желтуха может иногда быть обратимой при немедленном переливании крови (см. далее).

Терапия непрямой гипербилирубинемии

Фототерапия является эффективным и безопасным методом снижения уровня билирубина, особенно если она начата до того, как сывороточный билирубин достигает уровня, ассоциирующегося с ядерной желтухой. У доношенных младенцев ее следует начинать при уровнях непрямого билирубина от 16 до 18 мг/дл. У недоношенных младенцев фототерапию начинают при более низких уровнях, чтобы не допустить повышения билирубина до уровней, требующих переливания крови. Для снижения билирубина используют голубой и белый свет.

При облучении светом с длиной волны от 425 до 475 нм билирубин превращается в водорастворимые изомеры, которые легко экскретируются с мочой. Неконъюгированный билирубин (IX) имеет конфигурацию 4Z, 15Z. Фототерапия вызывает фотохимическую реакцию, в результате которой образуется обратимый, более растворимый в воде изомер 4Z, 15E билирубина IX. Этот изомер экскретируется в обход печеночной системы конъюгации. Еще одна фотохимическая реакция приводит к быстрому образованию люмибилирубина, еще более водорастворимого, чем упоминавшийся ранее изомер, который не превращается спонтанно в естественный неконъюгированный билирубин и может выводиться с мочой.

Осложнения фототерапии включают увеличение неощутимых потерь воды, диарею и обезвоживание. Дополнительными проблемами могут быть макулопапулезная кожная сыпь, сонливость, маскировка цианоза; назальная обструкция подушечками, накладываемыми на глаза, и потенциальное повреждение сетчатки. Бронзовый оттенок кожи появляется у младенцев с прямой гипербилирубинемией. Младенцы с легкой формой гемолитической болезни новорожденных также в некоторых случаях успешно лечатся от гипербилирубинемии с помощью фототерапии, однако они требуют тщательного наблюдения из-за риска развития поздней анемии при продолжающемся гемолизе.

Обменное переливание крови обычно используется только у младенцев с опасно высокими уровнями непрямого билирубина и риском развития ядерной желтухи. Эмпирическим путем установлено, что уровень непрямого билирубина 20 мг/дл является показанием для обменного переливания крови у младенцев с весом более 2000 г и гемолизом. Младенцам с физиологической желтухой или желтухой грудного молока, не имеющим симптомов, переливание крови обычно требуется только при подъеме уровня билирубина выше 25 мг/дл. Для других младенцев пороговый уровень билирубина, требующий переливания крови, рассчитывается как 10% веса при рождении в граммах; например, при весе 1500 г пороговый уровень составит 15 мг/дл. Младенцам, которые весят менее 1000 г, переливание не требуется, если уровень билирубина не превышает 10 мг/дл.

Обменное переливание крови обычно выполняется через пупочный венозный катетер, помещенный в нижнюю полую вену, или если доступен свободный кровоток, в место слияния пупочной вены и воротной системы. Уровень сывороточного билирубина снижается немедленно после переливания примерно вдвое; он опять поднимается через 6–8 часов из-за продолжающегося гемолиза и перераспределения билирубина из тканевых запасов.

Осложнения обменного переливания включают проблемы, связанные с кровью (реакция трансфузии, метаболическая нестабильность или инфекция), катетером (перфорация сосуда или кровотечение) или с процедурой (гипотензия или некротизирующий энтероколит). Нехарактерные осложнения включают тромбоцитопению и реакцию «трансплантат против хозяина». Продолжение фототерапии может снизить необходимость последующего обменного переливания крови.

Полицитемия (синдром гипервязкости крови)

Полицитемия представляет собой очень высокий гематокрит (≥ 65%), который может привести к гипервязкости, вызывающей симптомы сосудистого стаза, гипоперфузии и ишемии. Когда гематокрит возрастает с 40 до 60%, вязкость крови повышается незначительно. Однако при увеличении более 65% вязкость крови резко увеличивается, и развиваются симптомы. Неонатальные эритроциты обладают меньшей способностью к фильтрации и деформации,

чем взрослые, что еще больше увеличивает вязкость крови. Центральный венозный гематокрит более 65% отмечается у 3–5% младенцев. Наибольший риск полицитемии имеют доношенные и переношенные младенцы с малым весом для гестационного возраста; дети матерей с диабетом; младенцы с отложенным пережатием пуповины, а также младенцы с неонатальным гипертиреозом; адреногенитальным синдромом; трисомией по 13-й, 18-й и 21-й хромосоме; с синдромом фето-фетальной трансфузии (реципиент) и синдромом Беквита — Видемана. У некоторых младенцев полицитемия может быть компенсаторным ответом на длительные периоды фетальной гипоксии, вызванной плацентарной недостаточностью; такие младенцы имеют повышенный уровень эритропоэтина при рождении.

Пациенты с полицитемией выглядят полнокровными или очень румяными, у них может наблюдаться акроцианоз. Симптомы являются результатом увеличения эритроцитарной массы и сосудистых нарушений. Судороги, летаргия и раздражительность отражают аномалии микроциркуляции в мозге, а гипербилирубинемия может быть отражением плохой печеночной циркуляции или повышенного содержания гемоглобина, который превращается в билирубин. Дополнительные проблемы включают респираторный дистресс и первичную легочную гипертензию новорожденных (ПЛГН), которая частично обусловлена повышенным сопротивлением легочных сосудов. Рентгенограмма грудной клетки часто показывает кардиомегалию, выделяющиеся сосуды, плевральный выпот и интерстициальный отек. Другие проблемы, связанные с полицитемией, включают некротизирующий энтероколит, гипогликемию, тромбоцитопению, приапизм, инфаркт яичек, гемиплегический инсульт, непереносимость пищи. Многие из этих осложнений также связаны с первичной причиной полицитемии (младенцы, маленькие для своего гестационного возраста, имеют повышенный риск гипогликемии и ПЛГН после периодов внутриутробной гипоксии).

Длительные последствия неонатальной полицитемии связаны с аномалиями психомоторного развития; их можно предотвратить, если начать лечить младенцев, имеющих симптомы, сразу после рождения. Лечение включает частичную обменную гемотрансфузию: удаляется часть цельной крови и замещается физиологическим раствором.

Нарушения коагуляции

Нарушения коагуляции распространены в неонатальный период. Кровотечения в этот период могут быть результатом травмы, наследственным дефицитом факторов коагуляции, транзиторным дефицитом витамин К-зависимых факторов, аномалиями тромбоцитов, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), которое наблюдается у новорожденных с шоком и гипоксией. Тромбозы также являются потенциальной проблемой у новорожденных из-за низкого уровня антитромбина III, С белка (витамин К-зависимый белок, подавляющий факторы VIII и V) и незрелости фибринолитической системы.

Факторы коагуляции не проникают сквозь плаценту к плоду, и у новорожденных довольно низкие уровни витамин К-зависимых факторов II, VII, IX и X. Содержание факторов контактной системы, XI и XII, прекалликреина и кининогена у новорожденных также ниже, чем у взрослых. Уровни фибриногена (фактор I); факторов V, VIII и XIII и количество тромбоцитов находятся в пределах нормального взрослого уровня.

Из-за транзиторного относительного дефицита контактных и витамин К-зависимых факторов *частичное тромбопластиновое время* (ЧТВ), зависимое от факторов XII, IX, VIII, X, V II и I , в период новорожденности увеличивается. У недоношенных младенцев ЧТВ особенно велико (50–80 секунд) по сравнению с доношенными младенцами (35–50 секунд) и младенцами более старшего возраста (25–35 секунд). Назначение гепарина, наличие ДВС, гемофилия и тяжелый дефицит витамина К увеличивают ЧТВ.

Протромбиновое время (ПВ), которое зависит от факторов X, VII, V, II и I, более чувствительно к дефициту витамина К. ПВ незначительно повышено у доношенных младенцев (13–20 секунд) по сравнению с недоношенными (13–21 секунда) и более зрелыми пациентами (12–14 секунд). Аномальное увеличение протромбинового времени происходит при дефиците витамина К, повреждении печени и ДВС. Уровни *продуктов деградации фибриногена и фибрина* сходны у младенцев и взрослых. *Время кровотечения*, которое отражает функцию тромбоцитов и их количество, у новорожденных нормальное, если мать не принимает салицилаты.

Витамин К является необходимым кофактором для карбоксилирования глутамата на белках-предшественниках, что превращает их в более активные факторы коагуляции II, VII, IX и X; γ-карбоксиглутаминовая кислота связывает кальций, что необходимо для немедленной активации факторов во время кровотечения. Не существует врожденного дефицита печеночного синтеза этих белков-предшественников, но в отсутствие витамина К невозможно их превращение в активную форму. Уровни белков, вызванные отсутствием витамина К при его дефиците, являются полезными диагностическими маркерами; назначение витамина К быстро исправляет дефекты коагуляции, снижая уровни белков, которые повышаются в отсутствие витамина К до неопределяемых значений.

Хотя большинство младенцев рождается со сниженными уровнями витамин К-зависимых факторов, геморрагические осложнения развиваются редко. Младенцы, имеющие риск **геморрагической болезни новорожденных**, испытывают глубокий дефицит витамин К-зависимых факторов, и этот дефицит усугубляется после рождения. Поскольку грудное молоко является плохим источником витамина К, у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, повышен риск кровотечений, которые обычно случаются в период между 3-м и 7-м днем жизни. Места кровотечений включают пупок, место обрезания, кишечник, скальп, слизистую оболочку и кожу, однако внутренние кровотечения могут быть сопряжены с риском для жизни, например кровоизлияние в мозг.

Кровотечение в первый день жизни, являющееся следствием дефицита витамин К-зависимых факторов, часто связано с назначением матери препаратов, которые влияют на метаболизм витамина К у младенца. Ранние кровотечения наблюдались у младенцев, матери которых принимали варфарин или антибиотики (например, изониазид или рифампин), и у младенцев, чьи матери получали фенобарбитал и фенитоин. Кровотечения могут сохраняться 1–3 месяца после рождения, особенно у детей, находящихся на грудном вскармливании. Дефицит витамина К у младенцев, получа-

ющих грудное молоко, должен вызвать подозрения относительно мальабсорбции витамина К, которая может быть результатом кистозного фиброза, атрезии желчных протоков, гепатита или подавления антибиотиками кишечных бактерий, вырабатывающих витамин К.

Кровотечения, связанные с дефицитом витамина К, можно **предотвратить** назначением этого витамина всем младенцам после рождения. До обычного назначения витамина К у 1–2% младенцев развивается геморрагическая болезнь новорожденных. Одна внутримышечная доза витамина К (1 мг) предотвращает кровотечения, связанные с его дефицитом. Лечение таких кровотечений включает внутривенное назначение 1 мг витамина К. При тяжелых, угрожающих жизни кровотечениях используют свежезамороженную плазму. Необычно высокие дозы витамина К назначаются при болезнях печени и приеме матерью варфарина или противосудорожных препаратов.

Клинические проявления и дифференциальный диагноз нарушений коагуляции



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровотечение
Петехии/пурпура

Нарушения коагуляции у новорожденных могут быть связаны с кожными кровотечениями, такими как кефалогематома, подапоневротическое кровоизлияние, экхимозы и петехии. Петехии на лице часто встречаются у младенцев, родившихся в теменном предлежании, с или без выйной пуповины, и обычно не являются клинически значимыми. Кровотечения слизистой оболочки проявляются рвотой с кровью, меленой и носовыми кровотечениями. Внутренние кровотечения приводят к орган-специфической дисфункции, например судорогам при внутричерепном кровоизлиянии. Часто встречаются кровоточивость в месте инъекций (введения иглы в вену, взятия крови из пятки); кровотечение после обрезания, а также кровотечения из пупка.

Дифференциальный диагноз зависит от клинических обстоятельств возникновения кровотечения. У больного ребенка дифференциальный диагноз включает ДВС, печеночную недостаточность и тромбоцитопению. Тромбоцитопения может быть вторичной по отношению к захвату тромбоцитов гемангиомой (**синдром Казабаха — Меррит**) или может ассоциироваться с перинатальной, врожденной или бактериальной инфекцией; некротизирующим энтероколитом, тромботическим эндокардитом, ПЛГН, органической ацидемией, материнской преэклампсией или асфиксией. Тромбоцитопения также может быть вызвана периферическим вымыванием тромбоцитов после обменного переливания крови. Лечение должно быть направлено на устранение причины; может потребоваться переливание тромбоцитов, или крови, или того и другого.

Этиология ДВС у новорожденных включает гипоксию, гипотензию, асфиксию, бактериальный или вирусный сепсис, некротизирующий энтероколит, внутриутробную смерть одного из близнецов, кавернозную гемангиому, неиммунную водянку, холодовую травму, неонатальную опухоль и болезнь печени. Лечение направлено на основную причину; поддерживающая терапия коагулопатии потребления включает переливание тромбоцитов и восполнение факторов свертывания свежезамороженной плазмой. Гепарин и концентрат фактора С используются только у младенцев с ДВС, у которых также есть тромбоз.

Нарушения гемостаза у здорового на вид ребенка не связаны с системными заболеваниями новорожденных, а отражают дефицит факторов коагуляции или дефицит тромбоцитов. Гемофилия первоначально ассоциируется с кровотечениями на коже или слизистых оболочках, а не с системным заболеванием. Если кровотечения продолжаются, может развиться гиповолемический шок. Кровоизлияние в мозг, печень или селезенку может привести к орган-специфическим признакам и шоку.

У ребенка, который хорошо себя чувствует, тромбоцитопения может быть частью синдрома, например анемии Фанкони (с гипоплазией и аплазией больших пальцев рук), синдрома радиальной аплазии-тромбоцитопении (большие пальцы присутствуют) или синдрома Вискотта — Олдрича. Различные препараты, принимаемые матерью, также могут снизить содержание тромбоцитов в крови новорожденного без других побочных эффектов. Эти препараты включают сульфаниламиды, хинидин, хинин и тиазидные диуретики.

Наиболее частой причиной тромбоцитопении у здоровых на вид детей являются транзиторная изоиммунная тромбоцитопения и транзиторная неонатальная тромбоцитопения. Изоиммунная тромбоцитопения вызвана антитромбоцитарными антителами, вырабатываемыми HPLA1-негативной матерью после ее сенсибилизации специфическим отцовским тромбоцитарным антигеном (HPA-1a и HPA-5b, составляют 85% и 10% случаев соответственно), экспрессируемым на фетальных тромбоцитах. Частота 1 : 1000 или 1 : 2000 новорожденных. Эта реакция на материнские антитела, которые вызывают изоиммунную тромбоцитопению, аналогична реакции, провоцирующей фетальный эритробластоз. Материнские антитромбоцитарные антитела не вызывают тромбоцитопению у матери, но после проникновения сквозь плаценту эти IgG антитела связываются с фетальными тромбоцитами, которые улавливаются ретикулоэндотелиальной тканью, вызывая таким образом тромбоцитопению у плода. Младенцы с такой тромбоцитопенией имеют риск развития петехий, пурпуры и внутричерепного кровоизлияния (частота 10–15%) до и после рождения. Влагалищные роды могут повысить риск неонатального кровотечения; поэтому может быть показано кесарево сечение.

Лечение тяжелой тромбоцитопении (< 20 000 тромбоцитов/мм^3) или сильного кровотечения включает переливание совместимых по группе и резус-фактору HPA-1a- и HPA-5b-негативных материнских тромбоцитов. Поскольку при изоиммунной тромбоцитопении антитела направлены против фетальных, а не материнских тромбоцитов, тромбоцитоферез матери дает достаточно тромбоцитов для лечения больного ребенка. После одного переливания количество тромбоцитов у ребенка быстро возрастает и обычно остается на безопасном уровне. Без лечения тромбоцитопения разрешается в течение первого месяца жизни, по мере того как уровень материнских антител снижается. Лечение матери внутривенным иммуноглобулином или плода с тромбоцитопенией внутрисосудистым переливанием тромбоцитов (через кордоцентез) также является эффек-

тивным. Кесарево сечение снижает риск внутричерепного кровоизлияния.

Неонатальная тромбоцитопения у младенцев, родившихся от матерей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), также является результатом трансплацентарного переноса материнских IgG антител. При ИТП эти аутоантитела направлены против всех тромбоцитарных антигенов; и у матери, и у новорожденного может быть низкий уровень тромбоцитов. Риск кровотечения у младенца, родившегося от матери с ИТП, снижается при родах через кесарево сечение, а также при лечении матери кортикостероидами.

Лечение ребенка в этом случае включает назначение преднизолона и внутривенное введение иммуноглобулина. В чрезвычайных ситуациях могут быть использованы тромбоциты случайного донора, которые вызывают временное повышение уровня тромбоцитов у младенца. Тромбоцитопения разрешается спонтанно в течение первого месяца жизни по мере того, как уровень материнских антител снижается. Повышенные титры тромбоцит-ассоциированных антител также отмечались у младенцев с тромбоцитопенией, сопровождающейся сепсисом, и тромбоцитопенией неизвестного происхождения, родившихся от матерей без выявленных тромбоцитарных антител.

Лабораторная оценка младенца с кровоточивостью (независимо от его самочувствия) должна включать количественный анализ тромбоцитов, мазок крови и оценку ЧТВ и ПВ. Наличие тромбоцитопении у младенца, в остальном здорового, заставляет предположить иммунную тромбоцитопению. Лабораторные показатели при ДВС включают резко увеличенное ЧТВ и ПВ (минуты, а не секунды), тромбоцитопению и мазок крови, свидетельствующий о микроангиопатической гемолитической анемии (клетки с шиповидными отростками или фрагментированные клетки). Дальнейшие исследования могут выявить низкий уровень фибриногена (менее 100 мг/дл) и повышенные уровни продуктов деградации фибрина. Дефицит витамина К продлевает ПВ больше, чем ЧТВ, а гемофилия, являющаяся результатом дефицита факторов VIII и IX, продлевает только ЧТВ. Анализ на специфические факторы подтверждает диагноз гемофилии.

ГЛАВА 63

Некротизирующий энтероколит

Некротизирующий энтероколит (НЭК) представляет собой синдром кишечного повреждения и является самой распространенной причиной помещения недоношенных младенцев в отделение интенсивной терапии новорожденных. НЭК встречается у 1–3 младенцев на 1000 родов и составляет от 1 до 8% госпитализаций в отделение интенсивной терапии. Недоношенность является основной причиной неонатального НЭК. Это заболевание встречается у 4–13% младенцев, чей вес при рождении составляет менее 1500 г. У доношенных детей НЭК встречается редко (< 10% младенцев с НЭК).

Большинство случаев НЭК — это младенцы, родившиеся до 34-й недели гестации и получающие энтеральное питание. Недоношенность связана с незрелостью желудочно-кишечного тракта, в том числе с недостаточной целостностью слизистого барьера кишечника, угнетением кишечных ферментов и желудочно-кишечных гормонов, подавлением кишечной защитной системы хозяина, сниженной координацией кишечной моторики и различиями в ауторегуляции кровотока, которая, как полагают, играет важную роль в патогенезе НЭК. Более 90% младенцев, у которых диагностируется НЭК, получали энтеральное питание, однако НЭК отмечается и у младенцев, не получавших питания. Грудное молоко играет благоприятную роль в снижении частоты НЭК, кроме того, потенциальную пользу недоношенным младенцам могут принести пробиотики, которые повышают барьерную функцию слизистой оболочки, улучшают усвоение пищи, укрепляют иммунную систему и снижают колонизацию слизистой потенциальными патогенами. Высказывались предположения, что развитию НЭК способствует нарушение кишечного кровотока.

Ранние признаки НЭК включают вздутие живота, непереносимость пищи/увеличение остатков пищи в желудке, рвоту, ректальное кровотечение и иногда диарею. По мере прогрессирования заболевания вздутие живота становится более заметным, появляется рвота с желчью, асцит, покраснение стенки живота, летаргия, нестабильность температуры; развиваются эпизоды апноэ/брадикардии, ДВС и шок. При перфорации брюшной стенки живот может приобретать синюшный оттенок.

Может повышаться количество лейкоцитов, но часто их продукция снижена. Характерна тромбоцитопения. Кроме того, у младенцев могут развиваться нарушения коагуляции и метаболические расстройства, включая метаболический ацидоз, электролитный дисбаланс, гипогликемию и гипергликемию. НЭК не связан с каким-то одним инфекционным агентом; бактериальный и грибковый посев может быть полезным, но не является диагностическим.

Радиологическое исследование играет важную роль в диагностике НЭК. Самым ранним радиологическим признаком НЭК является кишечная непроходимость, часто связанная с утолщением кишечных петель и увеличением объема воздуха и жидкости. Патогномоничным радиологическим признаком является кишечный пневматоз, вызванный образованием газообразного водорода патогенными бактериями, находящимися между подсерозным и мышечным слоем кишечной стенки. На рентгенограмме могут быть заметны расширенные петли кишечника, внутрипеченочный венозный газ и *пневмоперитонеум* при перфорации кишечника.

Дифференциальный диагноз НЭК включает сепсис с кишечной непроходимостью или заворотом кишок. Оба состояния могут сопровождаться системными признаками сепсиса и вздутием живота. Отсутствие пневматоза на рентгенограмме не исключает диагноза НЭК; следует также рассмотреть другие причины вздутия живота и перфорации (прободение желудка или подвздошной кишки). Кишечный пневматоз также может развиться при энтероколите Гиршпрунга или тяжелом гастроэнтерите.

Лечение НЭК включает прекращение энтерального питания, желудочно-кишечную декомпрессию с помощью назогастральной аспирации, замещение жидкости и электролитов, переход на полностью парентеральное питание и назначение антибиотиков широкого спектра действия. Если поставлен диагноз НЭК, следует провести консультацию с детским хирургом. Даже при своевременном и активном лечении от 25 до 50% детей нуждаются в хирургическом вмешательстве. Ре-

шение об операции является очевидным, если на рентгенограмме обнаруживается пневмоперитонеум. Другие, не столь очевидные показания для хирургического вмешательства включают быстрое клиническое ухудшение, несмотря на медикаментозную терапию; быстрое начало и прогрессирование пневматоза; абдоминальные образования и кишечную обструкцию. Хирургической процедурой выбора является лапаротомия с удалением явно некротического и нежизнеспособного участка кишечника. Многим младенцам с очень маленьким весом сначала выполняется перитонеальный дренаж, а хирургическая операция проводится позже, когда младенец достаточно стабилен и лапаротомия может быть выполнена безопасно. Поздние осложнения включают кишечные стриктуры, требующие дальнейшей хирургической коррекции; синдром короткой кишки с плохой кишечной абсорбцией жидкости и питательных веществ; холестаз с последующим циррозом и печеночной недостаточностью из-за длительного парентерального питания и задержку психомоторного развития из-за длительной госпитализации.

ГЛАВА 64

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутричерепное кровоизлияние, судороги

Новорожденный младенец проводит бóльшую часть времени во сне (преимущественно во сне с быстрым движением глаз) и полностью зависим от взрослых. Примитивные рефлексы, такие как рефлекс Моро, хватательный, сосательный, поисковый рефлексы, автоматический рефлекс ходьбы и разгибательный рефлекс легко вызываются и являются нормальными для этого возраста. Кроме того, новорожденный обладает набором кортикальных функций, которые труднее продемонстрировать (например, способность погашать повторяющиеся или болевые стимулы). Новорожденный также способен фиксировать взгляд и дифференцированно реагировать на голос матери. В пренатальный период многие патофизиологические механизмы могут неблагоприятно и необратимо повлиять на развивающийся мозг: они включают гипоксию, ишемию, инфекции, воспаление, мальформации; препараты, принимаемые матерью; и нарушения коагуляции. В постнатальный период на мозг оказывают влияние такие события, как родовая травма, гипоксия-ишемия, врожденные ошибки метаболизма, гипогликемия, гипо- и гипертиреоз, полицитемия, кровотечения, менингит.

НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Судороги и другие пароксизмальные нарушения
Гипокальциемия

Судороги в период новорожденности могут быть результатом множества причин и иметь характерные **клинические и анамнестические проявления**. Судороги, вызываемые **гипоксически-ишемической энцефалопатией** (постасфиксические), развиваются у доношенных младенцев через 12–24 часа после родовой асфиксии и часто рефрактерны к стандартным дозам противосудорожных препаратов. Постасфиксические судороги могут быть вызваны метаболическими нарушениями, связанными с неонатальной асфиксией, такими как гипогликемия и гипокальциемия. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) является частой причиной судорог у недоношенных детей и обычно происходит в течение первых трех дней жизни. Судороги при ВЖК сопровождаются выступающими родничками, кровоизлиянием в цереброспинальную жидкость, анемией, летаргией и комой. Судороги, вызванные гипогликемией, часто развиваются, когда уровень глюкозы в крови снижается до минимального постнатального уровня (через 1–2 часа после рождения или через 24–48 часов голодания). Судороги, вызванные гипокальциемией или гипомагниемией, развиваются у младенцев с высоким риском, но хорошо отвечают на терапию кальцием, магнием или обоими элементами.

Судороги, случающиеся в родовой палате, часто вызваны *инъекцией местного анестетика* в скальп плода (связаны с транзиторной тахикардией и расширением зрачков), тяжелой аноксией или *врожденными мальформациями мозга*. Судороги после пятого дня жизни могут быть результатом *инфекции* или *синдрома отмены*. Судороги, связанные с летаргией, ацидозом и младенческой смертью в семейном анамнезе, могут быть вызваны *врожденными ошибками метаболизма*. Если в семейном анамнезе отмечались неонатальные судороги у родителей, у ребенка высок риск *доброкачественных семейных судорог*. У младенца, который выглядит здоровым, внезапное начало на 1–3-й день жизни судорог, которые являются кратковременными и не возобновляются, можно предположить *субарахноидальное кровоизлияние*. Фокальные судороги часто бывают результатом *локального инфаркта мозга*.

Судороги бывает трудно отличить от доброкачественных подергиваний или дрожания у детей матерей-диабетиков, младенцев с наркотическим синдромом отмены или младенцев после эпизода асфиксии. В отличие от судорог, подергивания и тремор зависимы от сенсорных стимулов, вызываются стимулами и прекращаются, если придержать конечность. Судорожная активность проявляется в виде сильной быстрой или медленной клонической активности, в то время как подергивания характеризуются мелкими быстрыми движениями. Судороги могут быть связаны с аномальными движениями глаз, например тоническим отклонением в одну сторону. Если диагноз трудно поставить на основании клинических признаков, судорожную активность можно увидеть на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Идентификация судорог в период новорожденности часто затруднена, поскольку у младенцев, особенно с низким весом при рождении, обычно не проявляется тонико-клоническая моторная активность, типичная для более старших детей (таблица 64.1). Типичными для новорожденных являются очень легкие судороги. Едва заметные признаки судорожной активности включают апноэ, отклонения глаз, высовывание языка, моргание, колебания витальных признаков и остановившийся взгляд. Непрерывный ЭЭГ-мониторинг у постели младенца может помочь в постановке диагноза.

Диагностическая оценка младенцев с судорогами должна включать немедленное определение уровня глюкозы в ка-

ТАБЛИЦА **64.1**	Клинические характеристики неонатальных судорог
ОБОЗНАЧЕНИЕ	**ХАРАКТЕРИСТИКА**
Фокальные клонические	Повторяющиеся ритмические сокращения мышечных групп конечностей, лица, туловища Могут быть односторонними или двусторонними Могут проявляться синхронно или асинхронно в разных частях тела Не могут подавляться сопротивлением (удерживанием)
Фокальные тонические	Длительное напряжение (в одном положении) одной из конечностей Длительное асимметричное напряжение туловища Длительная девиация глаз Не могут провоцироваться стимуляцией или подавляться сопротивлением
Миоклонические	Аритмические сокращения мышечных групп конечностей, лица или туловища Обычно не повторяются или повторяются, но медленнее Могут быть генерализованными, фокальными или фрагментарными Могут провоцироваться стимуляцией
Генерализованные тонические	Длительное симметричное напряжение конечностей, туловища и шеи Могут быть сгибательными, разгибательными или смешанными Могут провоцироваться стимуляцией Могут подавляться сопротивлением или изменением положения
Окулярные явления	Случайные блуждающие движения глаз или нистагм Отличаются от тонической девиации глаз
Оробукколингвальные движения (рот, язык, щеки)	Сосание, жевание, высовывание языка Могут провоцироваться стимуляцией
Поступательные движения	Гребковые или плавательные движения Педалирующие движения ног, как при езде на велосипеде Могут провоцироваться стимуляцией Могут подавляться сопротивлением или изменением положения

Источник: *Mizrahi EM, Neonatal seizures*. In: *Shinnar S, Branski D, eds*. Pediatric and Adolescent Medicine, vol 6, Childhood seizures. *Basel: S. Karger; 1995*.

пиллярной крови с помощью тестовой полоски Chemstrip. Кроме того, необходимо определить концентрацию в крови натрия, кальция, глюкозы и билирубина. При подозрении на инфекцию берутся для посева образцы крови и цереброспинальной жидкости. После прекращения судорог необходимо провести тщательный осмотр для выявления признаков повышенного внутричерепного давления, врожденных мальформаций и системного заболевания. Если отсутствуют признаки повышенного внутричерепного давления, проводится люмбальная пункция. Если диагноз на этой стадии не очевиден, дальнейшая оценка включает магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию или ультразвуковое исследование мозга, а также тесты для выявления врожденных ошибок метаболизма. Выявление врожденных ошибок метаболизма особенно важно, если у младенца развивается необъяснимая летаргия, кома, ацидоз, кетонурия или респираторный алкалоз.

Лечение неонатальных судорог может быть специфическим, например терапия менингита или коррекция **гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, гипонатриемии, дефицита витамина B_6** или лечение **наркотической зависимости**. В отсутствие установленной причины лечение включает назначение противосудорожных препаратов (20–40 мг/кг фенобарбитала, 10–20 мг/кг фенитоина или 0,1–0,3 мг/кг диазепама). Лечение эпилептического статуса требует повторных доз фенобарбитала и может потребовать назначения диазепама или мидазолама с титрованием дозы по клиническим признакам. Клинический исход обычно зависит от основной причины и первичной патологии, такой как гипоксически-ишемическая энцефалопатия, менингит, синдром отмены, инсульт или кровоизлияние.

ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ

Внутричерепное кровоизлияние может быть ограничено одной анатомической областью мозга, например субдуральной, субарахноидальной, перивентрикулярной, внутрижелудочковой, паренхиматозной или мозжечковой. **Субдуральное кровоизлияние** развивается в связи с родовой травмой, кефало-тазовой (плодово-тазовой) диспропорцией, использованием щипцов, слишком большим для гестационного возраста размером плода, переломами черепа и постнатальной родовой травмой. Субдуральная гематома не всегда сразу же вызывает симптомы; однако со временем эритроциты подвергаются гемолизу, и вода втягивается в область гематомы из-за высокого онкотического давления, что приводит к расширению области повреждения. Анемия, рвота, судороги и макроцефалия могут развиться у младенца в возрасте 1–2 месяцев. В подобной ситуации можно заподозрить **жестокое обращение** с ребенком, и поэтому необходима тщательная диагностическая оценка для установления других возможных признаков повреждения скелета, органов зрения или мягких тканей. Иногда массивное субдуральное кровоизлияние в неонатальный период вызывается разрывом вены Галена или является результатом наследственного нарушения гемостаза, например гемофилии. У младенцев могут развиться шок, судороги и кома. **Лечение** симптоматических субдуральных гематом состоит в их хирургическом удалении.

Субарахноидальные кровоизлияния могут быть спонтанными, связанными с гипоксией или вызванными кровотечением из церебральной артериовенозной мальформации. Прогноз зависит от первоначального повреждения. Лечение направлено на устранение судорог и редко развивающейся постгеморрагической гидроцефалии.

Перивентрикулярное и **внутрижелудочковое** (**ВЖК**) кровоизлияние часто встречаются у младенцев с очень низким весом; риск снижается с увеличением гестационного возраста. Около половины младенцев с весом менее 1500 г имеют признаки внутричерепного кровоизлияния. Патогенез этих кровоизлияний неизвестен (обычно они не связаны с нарушениями коагуляции), но первоначальным местом кровоизлияния могут быть слабые кровеносные сосуды в перивентрикулярном герминальном матриксе. Сосуды в этой области имеют недостаточную структурную поддержку. Эти сосуды могут лопнуть из-за пассивных изменений церебрального кровотока, которые происходят при вариациях давления, характерных для недоношенных детей (незрелость ауторегуляции). У некоторых больных младенцев эти вариации давления являют-

ся единственными идентифицируемыми этиологическими факторами. У других нарушения, которые могут вызвать повышение или понижение давления или помешать венозному возврату (венозный стаз), включают асфиксию, пневмоторакс, искусственную вентиляцию, гиперкапнию, гипоксемию, длительные роды, роды в тазовом предлежании, незакрытый артериальный проток, сердечную недостаточность и терапию гипертоническими растворами (бикарбонат натрия).

Большинство перивентрикулярных и внутрижелудочковых кровоизлияний обнаруживается в первые три дня жизни. ВЖК редко происходит после пятого дня жизни. Клинические проявления включают судороги, апноэ, брадикардию, летаргию, кому, гипотензию, метаболический ацидоз; анемию, некорригируемую переливанием крови; выступающие роднички и пятнистость кожи. Многие младенцы с небольшими кровоизлияниями (1-й и 2-й степени) не имеют симптомов; при более крупных кровоизлияниях (4-я степень) симптомы быстро прогрессируют до шока и комы.

Подтвердить диагноз ВЖК и определить степень его тяжести можно с помощью ультразвукового исследования через передний родничок или с помощью компьютерной томографии. ВЖК 1-й степени ограничено герминальным матриксом; 2-я степень является распространением 1-й с кровью в желудочке, но без его увеличения, 3-я степень характеризуется расширением желудочка, 4-я степень — наличием крови в расширенном желудочке и коре мозга, либо сообщающейся с желудочком, либо на расстоянии от него. Кровоизлияние 4-й степени имеет неблагоприятный прогноз, так же, как и появление небольших перивентрикулярных кистозных повреждений, проницаемых для ультразвуковых волн, с или без порэнцефалических кист и постгеморрагической гидроцефалии. Перивентрикулярные кисты часто отмечаются после разрешения зон эхоплотности в перивентрикулярном белом веществе. Кисты могут соответствовать развитию **перивентрикулярной лейкомаляции**, предшествующей церебральному параличу. Протяженные паренхиматозные зоны эхоплотности представляют собой участки геморрагического некроза. Они связаны с высоким уровнем смертности и неблагоприятным неврологическим прогнозом для выживших.

Лечение острого кровоизлияния включает стандартные поддерживающие меры: вентиляцию при апноэ и переливание крови при геморрагическом шоке. Постгеморрагическая гидроцефалия лечится серией ежедневных люмбальных пункций, наружной вентрикулостомией или установкой постоянного вентрикуло-перитонеального шунта. Установка шунта часто откладывается из-за высокого содержания белка в геморрагической желудочковой жидкости.

ГИПОКСЕМИЧЕСКИ–ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Состояния, снижающие маточно-плацентарный кровоток или препятствующие спонтанному дыханию, приводят к перинатальной гипоксии, лактатацидозу, и если они достаточно тяжелые, чтобы снизить сердечный выброс, — к остановке сердца и ишемии. Сочетание сниженной доступности кислорода для мозга (последствия гипоксии) и снижения или прекращения церебрального кровотока (последствия ишемии) приводит к снижению глюкозы для метаболизма и накоплению лактата, который вызывает локальный тканевый ацидоз. После реперфузии гипоксически-ишемическое повреждение может осложняться клеточным некрозом и сосудистым эндотелиальным отеком, снижающим кровоток дистальнее пораженного сосуда. Обычно гипоксически-ишемическая энцефалопатия у доношенных младенцев характеризуется отеком мозга, кортикальным некрозом и вовлечением базальных ганглиев, в то время как у недоношенных младенцев она характеризуется перивентрикулярной лейкомаляцией. В обоих случаях повреждения приводят к кортикальной атрофии, умственной отсталости и спастической квадриплегии или диплегии.

Клинические проявления и течение гипоксически-ишемической энцефалопатии варьируют в зависимости от тяжести поражения (таблица 64.2). Младенцы с тяжелой степенью (3) гипоксически-ишемической энцефалопатии обычно гипотоничны, хотя иногда при рождении у них может быть повышен мышечный тонус и активность. При развитии отека мозга его функции нарушаются в нисходящем порядке: кортикальная депрессия вызывает кому, депрессия ствола мозга приводит к апноэ. По мере прогрессирования отека через 12–24 часа после рождения развиваются рефрактерные судороги. Одновременно у ребенка отмечаются отсутствие спонтанного дыхания, гипотония, сниженные или отсутствующие глубокие сухожильные рефлексы. У доношенных младенцев гипоксически-ишемическая энцефалопатия часто лечится индуцированной гипотермией.

Выжившие после 3-й степени гипоксически-ишемической энцефалопатии имеют высокую вероятность судорог

ТАБЛИЦА 64.2 Гипоксемически-ишемическая энцефалопатия у доношенных младенцев

ПРИЗНАКИ	СТЕПЕНЬ 1	СТЕПЕНЬ 2	СТЕПЕНЬ 3
Уровень сознания	Оживлен	Летаргия	Ступор
Мышечный тонус	Норма	Снижен	Вялый
Сухожильные рефлексы/клонус	Гиперактивны	Гиперактивны	Отсутствуют
Рефлекс Моро	Выражен	Слабый	Отсутствуют
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Неодинаковые, слабый световой рефлекс
Судороги	Отсутствуют	Часто	Децеребрация
ЭЭГ	Норма	Низкая амплитуда с нарастанием судорожной активности	От паттерна вспышка-подавление до изоэлектрической
Длительность	> 24 часов при прогрессировании, в других случаях — норма	От 24 часов до 14 дней	От нескольких дней до нескольких недель

Сокращение: ЭЭГ — электроэнцефалограмма.
Источник: Sarnat MS. Neonatal encephalography following fetal distress. *Arch Neurol 1976; 33: 696.*

и серьезные нарушения психомоторного развития. Прогноз при тяжелой асфиксии также зависит от повреждения других систем органов (таблица 58.6). Еще одним признаком плохого прогноза является время начала самостоятельного дыхания, оцененное по шкале Апгар. Младенцы с суммой баллов 0–3 по шкале Апгар через 10 минут после рождения имеют смертность 20% и частоту развития церебрального паралича 5%. Если показатель остается таким же низким через 20 минут, смертность возрастает до 60%, а частота развития церебрального паралича составляет 57%.

ГЛАВА 65

Сепсис и менингит

Системные и локальные инфекции (легочные, кожные, глазные, пупочные, почечные, костно-суставные и менингеальные) часто встречаются в неонатальный период. Плод может быть инфицирован внутриутробно через плаценту или цервикальный канал; младенец может заразиться во время или после родов. Восходящие инфекции через шейку матки с разрывом околоплодных оболочек или без могут привести к амниониту, фунизиту (инфекции пуповины), врожденной пневмонии и сепсису. Бактерии, вызывающие восходящие инфекции, являются обычными организмами, присутствующими в материнском урогенитальном тракте: стрептококки группы B, *Escherichia coli, Haemophilus influenzae* и *Klebsiella*. Восходящие инфекции также могут быть вызваны вирусом простого герпеса HSV-1 или — чаще — HSV-2 и иногда неотличимы от бактериального сепсиса. Сифилисом и *Listeria monocytogenes* плод заражается через плаценту.

Материнский гуморальный иммунитет может защитить плод от некоторых неонатальных патогенов, например стрептококков группы B и HSV. Тем не менее дефицит антимикробных защитных механизмов у новорожденного может быть более важным фактором неонатальных инфекций, чем иммунный статус матери, особенно у младенцев с низким весом при рождении. Сепсис встречается у 1 из 1500 доношенных младенцев и у 1 из 250 недоношенных. Шестикратный перевес у недоношенных младенцев объясняется меньшей зрелостью их иммунной системы и более длительными периодами госпитализации, что повышает риск нозокомиальных инфекций.

Младенцы с гестационным возрастом до 32 недель не получают полного набора материнских антител (IgG), которые пересекают плаценту с помощью активного транспорта, в основном во второй половине третьего триместра беременности. Кроме того, хотя младенцы с низким весом могут продуцировать IgM антитела, их собственный IgG ответ на инфекции снижен. У этих младенцев также присутствует дефицит альтернативных и, в меньшей степени, классических путей активации системы комплемента, что приводит к сниженной комплемент-опосредованной опсонизации. У новорожденных также недостаточна миграция фагоцитов к месту инфекции (например, к легким) и снижен резервный пул лейкоцитов в костном мозге. Кроме того, при субоптимальной активации комплемента неонатальные нейтрофилы поглощают и уничтожают бактерии менее эффективно по сравнению со взрослыми нейтрофилами. Нейтрофилы больных младенцев, по-видимому, имеют еще меньший потенциал для уничтожения бактерий, чем фагоцитарные клетки здоровых младенцев.

Защитные механизмы против вирусных патогенов у новорожденных также недостаточны. Неонатальный антителозависимый клеточно-опосредованный иммунитет (лимфоциты-натуральные киллеры) недостаточен в отсутствие материнских антител и при сниженной продукции интерферона у недоношенных младенцев и у младенцев, родившихся в период первичной вирусной инфекции матери, например энтеровирусной инфекции, HSV-2 или цитомегаловирусной инфекции. Кроме того, лимфоциты новорожденных не обладают необходимой антителозависимой цитотоксичностью.

Бактериальный сепсис и менингит у новорожденных часто тесно связаны. Несмотря на эту связь, частота менингита, ассоциированного с неонатальным сепсисом, стабильно снижается. Частота менингита составляет примерно 1 случай на 20 случаев сепсиса. Возбудители менингита чаще всего те же, что и возбудители сепсиса: стрептококки группы B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes.* Грамотрицательные организмы, такие как *Klebsiella, Salmonella* и *Serratia marcescens,* чаще встречаются в развитых странах, а у младенцев с очень низким весом при рождении следует рассмотреть возможность инфекции коагулаза-отрицательным стафилококком. Младенцы мужского пола больше подвержены инфекциям, чем младенцы женского пола. Глубоконедоношенные дети имеют больший риск из-за менее эффективных защитных механизмов и меньшего количества материнских антител, перенесенных через плаценту (этот перенос особенно активен после 32-й недели гестации). В отделении интенсивной терапии новорожденные оказываются во «враждебной» среде: эндотрахеальные трубки, артериальные и венозные катетеры, забор крови — все это предрасполагает к бактеремии и менингиту. Способность бактерий проникать сквозь гематоэнцефалический барьер обусловлена генетически. Это свойство отмечается у B стрептококков, *E. coli, Listeria, Citrobacter, Streptococcus pneumoniae.*

Неонатальный сепсис может проявиться в течение трех периодов. **Сепсис с очень ранним дебютом** начинается внутриутробно и обычно является результатом инфекции, вызванной бактериями материнского урогенитального тракта. Организмы, связанные с этим сепсисом, включают B стрептококки, *E. coli, Klebsiella, L. monocytogenes* и нетипируемые *H. influenzae.* Большинство инфицированных младенцев недоношенные; симптомы неспецифические и включают кардио-респираторные признаки, такие как «ворчащее» дыхание, тахипноэ и цианоз при рождении. Факторы риска развития раннего сепсиса включают колонизацию влагалища B стрептококками, длительный разрыв плодных оболочек (> 24 часов), амнионит, жар и лейкоцитоз у матери, тахикардию плода и преждевременные роды. Необъяснимыми дополнительными факторами риска являются афроамериканское происхождение и мужской пол.

Сепсис с ранним дебютом (от рождения до 7 дней) — это полиорганное системное заболевание, которое часто проявляется дыхательной недостаточностью, шоком, менингитом (в 30% случаев), диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), острым канальцевым некрозом и симметричной периферической гангреной. Ранние призна-

ки — «ворчащее» дыхание, слабое сосание, бледность, апноэ, летаргия, гипотермия, аномальный плач — могут быть неспецифическими. Глубокая нейтропения, гипоксия и гипотензия могут не поддаваться лечению антибиотиками широкого спектра действия, искусственной вентиляцией и вазопрессорными средствами (дофамином). На начальных стадиях септицемия с ранним дебютом у недоношенных младенцев трудноотличима от сепсиса, связанного с респираторным дистресс-синдромом. Из-за этого на начальных стадиях недоношенным младенцам с респираторным дистресс-синдромом назначаются антибиотики широкого спектра действия.

У новорожденных клинические проявления сепсиса трудно отличить от проявлений менингита. У младенцев с ранним сепсисом должны быть взяты образцы крови и цереброспинальной жидкости ЦСЖ для посева. Кроме того, необходимы общий анализ крови, анализ уровней белка и глюкозы и окрашивание ЦСЖ по Граму. Здоровые новорожденные обычно имеют повышенное содержание белка в ЦСЖ (100–150 мг/дл) и могут иметь 25–30 /мм^3 лейкоцитов (в среднем 9/мм^3), которые в отсутствие инфекции на 75% являются лимфоцитами. У некоторых младенцев с неонатальным менингитом, вызванным стрептококком В, уровень лейкоцитов в ЦСЖ не повышен, однако при окрашивании по Граму выявляются микроорганизмы. Другие методы выявления патогенных бактерий включают определение бактериальных ДНК в образцах ЦСЖ. При неонатальном менингите отношение уровня глюкозы в ЦСЖ к уровню глюкозы в крови обычно меньше 50%. Полимеразная цепная реакция используется для идентификации вирусных инфекций. Клинический анализ крови должен быть выполнен для выявления тромбоцитопении. Уровни С-реактивного белка часто повышены у новорожденных с бактериальным сепсисом.

Рентген грудной клетки определяет наличие пневмонии. Помимо традиционных неонатальных патогенов, пневмония у младенцев с очень низким весом может быть вызвана материнскими генитальными микоплазмами (*Ureaplasma urealyticum* или *Mycoplasma hominis)*. Необходим мониторинг газов артериальной крови для выявления гипоксемии и метаболического ацидоза, который может быть вызван гипоксией, шоком или тем и другим. Помимо этого, необходимо отслеживать давление, диурез и периферическую перфузию, чтобы не пропустить момент для жидкостной и вазопрессорной терапии септического шока.

Основой лечения сепсиса и менингита является антибактериальная терапия. Антибиотики используются для подавления бактериального роста, давая защитным механизмам новорожденного время для ответной реакции. Для новорожденного также важны поддерживающие меры, такие как искусственная вентиляция и сердечно-сосудистая поддержка. Эффективным лечением против большинства возбудителей неонатального сепсиса с ранним дебютом является комбинация ампициллина и аминогликозида (обычно гентамицина), назначаемая на 10–14 дней. В качестве альтернативного метода предлагается комбинация ампициллина и цефотаксима. При наличии менингита лечение продлевается до 21 дня или до 14 дней, после того как будут получены отрицательные результаты посева ЦСЖ. Персистирующие положительные результаты бактериального посева ЦСЖ характерны для неонатального менингита, вызванного грамотрицательными организмами, даже при надлежащей антибиотикотерапии они могут сохраняться в течение 2–3 дней после курса антибиотиков. Если присутствует грамотрицательный менингит, некоторые авторы предлагают продолжать терапию антибиотиками пенициллиновой группы в сочетании с аминогликозидами, однако большинство склоняется к переходу на антибиотик третьего поколения цефалоспорин. Высокие дозы пенициллина 250 000–450 000 ЕД/кг/сутки) подходят для лечения менингита, вызванного стрептококками группы В. Ингаляционный оксид азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация (у доношенных младенцев) или и то и другое могут улучшить исход легочной гипертензии, вызванной сепсисом. При респираторной недостаточности помогает интратрахеальное введение сурфактанта. Профилактика введением пенициллина во время родов матерям с колонизацией стрептококком В или матерям с наличием факторов риска (повышенная температура, преждевременные роды, стрептококковая инфекция у предыдущих детей и амнионит) снижает частоту раннего сепсиса.

Сепсис с поздним дебютом (8–28 дней) обычно развивается у здоровых доношенных младенцев, выписанных из роддома в хорошем состоянии. Клинические проявления могут включать летаргию, слабое сосание, гипотонию, апатию, судороги, выступающий родничок, повышение температуры и прямую гипербилирубинемию. Помимо бактеремии гематогенное распространение приводит к локальным инфекциям: менингиту (в 75% случаев), остеомиелиту (стрептококки группы В, *Staphylococcus aureus),* артриту (гонококк, *S. aureus, Candida albicans,* грамотрицательные бактерии) и инфекциям мочевого тракта (грамотрицательные бактерии).

Оценка младенцев с поздним сепсисом подобна оценке младенцев с ранним сепсисом, при этом особое внимание следует уделить физикальному обследованию костей (у младенцев с остеомиелитом может проявляться псевдопаралич) и лабораторным исследованиям с посевом мочи, полученной с помощью стерильной надлобковой аспирации или уретральной катетеризации. Поздний сепсис может быть вызван тем же патогеном, что и ранний, однако младенцы в позднем неонатальном периоде могут иметь инфекции, вызванные патогенами, характерными для более старшего возраста (*H. influenzae, S. pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*). Кроме того, вирусные инфекции (герпес-вирус, цитомегаловирус, энтеровирусы) могут вызывать клиническую картину, подобную позднему сепсису.

Из-за повышенной резистентности *H. influenzae* и пневмококков к ампициллину некоторые центры начинают лечение ампициллином и цефалоспорином третьего поколения (и ванкомицином, если присутствует менингит), когда сепсис развивается в последнюю неделю первого месяца жизни. Лечение позднего неонатального сепсиса и менингита такое же, как и раннего сепсиса.

ГЛАВА 66

Врожденные инфекции

Инфекция, приобретенная внутриутробно через плаценту, является врожденной. Многочисленные патогены, которые вызывают легкие или субклинические симптомы у более

старших детей, могут стать источником серьезного заболевания у новорожденных. Сепсис, менингит, пневмония и другие инфекции, приобретенные перинатально, являются причиной значительной неонатальной заболеваемости и смертности. Врожденные инфекции включают хорошо известную группу грибковых, бактериальных и вирусных патогенов: токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (HSV), вирус варицелла-зостер, врожденный сифилис, парвовирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В, вирус Зика, *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Многие клинические проявления врожденных инфекций похожи и включают внутриутробное ограничение роста, неиммунную водянку, анемию, тромбоцитопению, желтуху, гепатоспленомегалию, хориоретинит и врожденные мальформации. Специфические проявления и эпидемиологические характеристики этих инфекций приведены в таблице 66.1. Оценка пациентов с предполагаемой врожденной инфекцией должна включать попытки выделить возбудителя методом посева в культуре (для краснухи, ЦМВ, HSV, гонореи и *M. tuberculosis*), идентифицировать антиген патогена (для гепатита В и *Chlamydia trachomatis*), геном патогена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и установить продукцию специфических фетальных антител (иммуноглобулина М [IgM], повышение титра IgG для *Toxoplasma*, сифилиса, парвовируса, ВИЧ и *Borella*).

Лечение не всегда является доступным, специфичным или эффективным. Тем не менее сообщалось о некоторых обнадеживающих результатах предотвращения и лечения инфекций при постановке правильного диагноза (таблица 66.1).

ТОКСОПЛАЗМОЗ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномальный размер, форма головы и роднички
Нарушение зрения и лейкокория
Петехии/пурпура

Вертикальная передача *Toxoplasma gondii* происходит через плаценту от матери к плоду в период острой инфекции. Редко фетальная инфекция развивается после реактивации заболевания у беременной матери с нарушенным иммунитетом. Передача инфекции от больной матери к плоду происходит в 30–40% случаев, однако этот показатель варьирует в зависимости от гестационного возраста. Частота передачи и ее время прямо коррелируют с плацентарным кровотоком; риск инфекции увеличивается на протяжении гестации до 90% и выше ближе к окончанию срока, а временной интервал между материнской и фетальной инфекцией уменьшается.

Тяжесть заболевания плода изменяется обратно пропорционально гестационному возрасту, в котором происходит инфицирование матери. У большинства младенцев при рождении инфекция носит субклинический характер без очевидных признаков заболевания, однако специальная офтальмологическая и неврологическая оценка может выявить аномалии. Классическими признаками, указывающими на токсоплазмоз, являются гидроцефалия, хориоретинит и внутричерепные кальцификаты. Больные младенцы обычно маленькие для своего гестационного возраста, у них развивается ранняя желтуха, гепатоспленомегалия и генерализованная макуло-папулезная сыпь. Часто наблюдаются судороги; визуализационные исследования черепа обнаруживают кортикальные кальцификаты, в отличие от перивентрикулярных, которые характерны для ЦМВ. Эти младенцы имеют повышенный риск долговременных неврологических и психомоторных осложнений.

Серологические тесты являются основным диагностическим методом. Концентрация специфических IgG достигает пика через 1–2 месяца после инфекции; эти антитела сохраняются в организме неопределенно долго. Младенцам с сероконверсией или четырехкратным увеличением титров IgG необходимо выполнить анализ на IgM для подтверждения диагноза. При врожденных инфекциях для подтверждения диагноза полезно определение антител IgA и IgE. Показано также тщательное офтальмологическое, аудиологическое и неврологическое обследование (компьютерная томография головы, анализ ЦСЖ).

При симптоматических и асимптоматических врожденных инфекциях первоначальная терапия включает пириметамин (обогащенный фолиевой кислотой) в сочетании с сульфадиазином. Длительность терапии часто увеличивают вплоть до 1 года. Оптимальная дозировка препаратов и длительность лечения определяются после консультации со специалистами.

КРАСНУХА

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномальный размер, форма головы и роднички
Нарушение зрения и лейкокория
Шумы в сердце
Потеря слуха

Благодаря распространению вакцинации врожденная краснуха является редкой в развитых странах. Если плод заражается внутриутробно на раннем сроке гестации, краснуха может вызвать тяжелые последствия. Частота врожденных дефектов приближается к 85%. Если плод заражается в первые 4 недели, примерно в 40% случаев беременность заканчивается спонтанным абортом или мертворождением. Заражение на сроке 13–16 недель в 35% случаев приводит к врожденным аномалиям. Инфекция после 4 месяцев гестации, по-видимому, не вызывает заболевания.

Самые распространенные аномалии, связанные с врожденной краснухой, включают офтальмологические (катаракта, ретинопатия, глаукома), сердечно-сосудистые (открытый артериальный проток и периферический стеноз легочных артерий), слуховые (нейросенсорная тугоухость) и неврологические (поведенческие проблемы, менингоэнцефалит, задержка развития) осложнения. Кроме того, у младенцев могут отмечаться отставание в росте, гепатоспленомегалия, ранняя желтуха, тромбоцитопения, прозрачность костей на рентгенограмме и кожные повреждения по типу пурпуры (сыпь по типу «черничного кекса» из-за дермального эритропоэза).

Выявление специфических IgM антител к краснухе обычно указывает на недавнюю инфекцию. Измерение специфических IgG через несколько месяцев подтверждает диагноз.

ТАБЛИЦА 66.1 Перинатальные врожденные инфекции (TORCH)

ВОЗБУДИТЕЛЬ	МАТЕРИНСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	НЕОНАТАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ
Toxoplasma gondii	Гетерофил-отрицательный мононуклеоз Контакт с кошками, сырым мясом или иммуносупрессия Высок риск заражения на 10–24-й неделе гестации	Гидроцефалия, аномальная ЦСЖ, внутричерепные кальцификаты, хориоретинит, желтуха, гепатоспленомегалия, жар Многие младенцы бессимптомны при рождении Лечение: пириметамин + сульфадиазин
Вирус краснухи	Непривитая серонегативная мать, жар + сыпь Выявляемые дефекты при инфекции: к 8-й нед. 85%, 9–12-й нед. — 50%, 13–20-й нед. — 16% Вирус может находиться в горле младенца до 1 года Профилактика — вакцина	Внутриутробное ограничение роста, микроцефалия, микрофтальмия, катаракта, глаукома, хориоретинит «соль и перец»; гепатоспленомегалия, желтуха, ОАП, глухота, сыпь по типу «черничного кекса»; анемия, тромбоцитопения, лейкопения, прозрачность метафизов, дефицит B и T клеток Младенцы могут не иметь симптомов при рождении
ЦМВ	ИППП; первичная генитальная инфекция может быть бессимптомной Гетерофил-отрицательный мононуклеоз; у ребенка может присутствовать вирурия в течение 1–6 лет	Сепсис, внутриутробное ограничение роста, хориоретинит, микроцефалия, перивентрикулярные кальцификаты, сыпь по типу «черничного кекса»; анемия, тромбоцитопения, нейтропения, гепатоспленомегалия, желтуха, глухота, пневмония Многие младенцы бессимптомны при рождении Профилактика: ЦМВ-негативные продукты крови Потенциальное лечение: ганцикловир
Вирус простого герпеса (типы 1 и 2)	ИППП; первичная генитальная инфекция может быть бессимптомной Внутриутробное заражение редко, чаще во время родов	Внутриутробная инфекция: хориоретинит, кожные поражения, микроцефалия Постнатальная инфекция: энцефалит, локальная или диссеминированная болезнь, кожные пузырьки, кератоконъюнктивит Лечение: ацикловир
Вирус варицелла-зостер	Внутриутробная ветрянка У ребенка серьезное неонатальное заболевание, если мать больна 5 дней до и 2 дня после родов	Микрофтальмия, катаракта, хориоретинит; кожная и костная аплазия/гипоплазия/атрофия, кожные рубцы Опоясывающий лишай у более взрослых детей Профилактика неонатального заболевания: VZIG Лечение новорожденных: ацикловир
Бледная трепонема (сифилис)	ИППП Первичная материнская инфекция может быть бессимптомной: безболезненный скрытый шанкр Пенициллин (не эритромицин) предотвращает инфекцию плода	При рождении: неиммунная водянка, недоношенность, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, пневмония, гепатоспленомегалия Поздний неонатальный период: ринит, сыпь, гепатоспленомегалия, широкие кондиломы, метафизит, плеоцитоз ЦСЖ, кератит, периостальное окостенение, лимфоцитоз, гепатит Поздний дебют: зубы, глаза, кости, кожа, ЦНС, слух Лечение: пенициллин
Парвовирус	Этиология пятой болезни; жар, сыпь, артралгия у взрослых	Неиммунная водянка, фетальная анемия Лечение: внутриутробная гемотрансфузия
ВИЧ	СПИД; большинство матерей бессимптомны и ВИЧ-положительны; высокий риск в анамнезе; проституция, наркомания, брак с бисексуалом или больным гемофилией	Симптомы СПИДа развиваются между 3-м и 6-м месяцами у 10–25%; «неспособность к процветанию», многократные инфекции, гепатоспленомегалия, неврологические проблемы Лечение: триметоприм/сульфаметоксазол, АЗТ, другие антиретровирусные препараты Профилактика: пренатально, интранатально, постнатально — АЗТ; избегать грудного вскармливания
Вирус гепатита B	Распространена вертикальная передача; может приводить к циррозу, печеночноклеточной карциноме	Острый неонатальный гепатит; многие становятся бессимптомными носителями Профилактика: HBIG, вакцина
Neisseria gonorrhoeae	ИППП; ребенок заражается при родах Лечение: цефотаксим, цефтриаксон	Гонококковая офтальмия, сепсис, менингит Профилактика: нитрат серебра, эритромицин (глазные капли) Лечение: цефтриаксон
Chlamydia trachomatis	ИППП; ребенок заражается при родах Лечение: эритромицин	Конъюнктивит, пневмония Профилактика: эритромицин (глазные капли) Лечение: эритромицин перорально
Mycobacterium tuberculosis	Положительный PPD тест, недавняя конверсия, ТБ положительная рентгенограмма, ТБ положительный член семьи Лечение: изониазид и рифампин + этамбутол	Врожденная редкая септическая пневмония, приобретенный первичный легочный ТБ; при отсутствии симптомов — PPD тест Профилактика: изониазид, BCG, изоляция Лечение: изониазид, рифампин, пиразинамид
Trypanosoma cruzi (болезнь Шагаса)	Центрально- и южноамериканское происхождение; иммигрант, посещение Центральной и Южной Америки Хроническая болезнь у матери	«Неспособность к процветанию», сердечная недостаточность, ахалазия Лечение: нифуртимокс
Вирус Зика	См. с. 290.	См. с. 290.

Сокращения: ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, ОАП — открытый артериальный проток, ЦМВ — цитомегаловирус, ИППП — инфекция, передаваемая половым путем, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ТБ — туберкулез, АЗТ — азидотимидин (Зивовудин), VZIG — варицелла-зостер иммуноглобулин, HBIG — анти-гепатит B иммуноглобулин, PPD (purified protein derivative) — положительный белковый дериват, BCG — бацилла Кальмета — Герена.

Вирус краснухи может быть выделен из мочи, крови, ЦСЖ и мазка из горла. Младенцы с врожденной краснухой хронически инфицированы и выделяют активные вирусы в моче, стуле и респираторных секретах в течение 1 года. Они должны быть изолированы в роддоме; кроме того, необходимо избегать их контактов с беременными женщинами после выписки из стационара.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Нарушение зрения и лейкокория
Гепатомегалия
Потеря слуха
Петехии/пурпура

ЦМВ является наиболее распространенной врожденной инфекцией и ведущей причиной нейросенсорной потери слуха, умственной отсталости, патологий сетчатки и церебрального паралича. Врожденная инфекция ЦМВ встречается у 0,5–1,5% новорожденных. Если мать заражается во время беременности, вирус передается плоду в 35% случаев. Частота ЦМВ инфекции в 3–7 раз выше у младенцев, родившихся от матерей-подростков, по сравнению с остальными. Риск трансмиссии инфекции плоду не зависит от срока гестации в момент заражения матери. Чем раньше во время беременности происходит заражение матери, тем больше симптомов у младенца после рождения. Самым распространенным источником первичного заражения матери ЦМВ является половой контакт или контакт с маленькими детьми. Хорошо известно, что вирус может передаться плоду, даже если заражение матери произошло задолго до зачатия. Эта передача является результатом реактивации вируса, хронической инфекции или повторной инфекции новым штаммом.

Более 90% младенцев с врожденной ЦМВ инфекцией не проявляют признаков болезни при рождении. Примерно 10% имеют малый для своего гестационного возраста вес и симптомы болезни. Они включают микроцефалию, тромбоцитопению, гепатоспленомегалию, гепатит, внутричерепные кальцификаты, хориоретинит и аномалии слуха. У некоторых младенцев может присутствовать сыпь по типу «черничного кекса» в результате дермального эритропоэза. На рентгенограмме черепа видны перивентрикулярные кальцификаты. Еще у 10% детей симптомы проявляются в позднем младенческом или раннем детском возрасте в виде нейросенсорной тугоухости и задержки развития. Смертность среди младенцев, имеющих симптомы, составляет 10–15%. Перинатальная инфекция, приобретенная во время родов или в результате грудного вскармливания, не связана с болезнью новорожденных или неврологическими последствиями.

Врожденная ЦМВ инфекция диагностируется выявлением вируса в моче или слюне. Диагностика осуществляется на основе обычных методов посева и может занять несколько недель. Быстрые методы включают центрифугирование для усиления инфективности и использование моноклональных антител для выявления ранних антигенов в культуре инфицированной ткани и могут дать результаты в течение суток. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) также может использоваться для выявления небольших количеств вирусной ДНК в моче. Выявление ЦМВ в течение трех недель после рождения считается доказательством врожденной ЦМВ инфекции.

Исследования применения антивирусного препарата ганцикловира у новорожденных с тяжелыми симптомами показали отсутствие прогрессирования тугоухости.

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Вирус простого герпеса типа 2 (HSV-2) составляет 90% случаев первичного генитального герпеса. Около 70–85% неонатальных герпесных инфекций вызваны именно HSV-2. Чаще всего неонатальное заражение происходит от матери незадолго до (восходящая инфекция) или во время прохождения плода через родовые пути. Частота неонатальной инфекции вирусом герпеса колеблется от 1 : 3000 до 1 : 20 000 живорождений. Младенцы с герпес-инфекцией часто рождаются недоношенными (40% инфицированных младенцев рождаются до 36 недель гестации). Если у матери присутствует первичный генитальный герпес, риск заражения младенца во время влагалищных родов составляет 33–50%. Для младенцев, родившихся от матерей с реактивированной инфекцией, риск составляет менее 5%. Более 75% младенцев с HSV-инфекцией рождаются от матерей без предшествующей истории или клинических данных, свидетельствующих об инфекции герпес-вирусом.

Большинство младенцев не имеют симптомов при рождении. Симптомы появляются на 5–10-й день жизни и включают диссеминированное заболевание с вовлечением множественных систем органов, в основном печени и легких; может развиться локализованная инфекция ЦНС или кожи, глаз, ротовой полости. Симптомы могут накладываться друг на друга, и во многих случаях при диссеминированном заболевании кожные поражения являются поздними проявлениями. Диссеминированная инфекция должна подозреваться у любого ребенка с симптомами сепсиса, дисфункции печени и негативными результатами бактериального посева. HSV-инфекцию следует также подозревать у новорожденного с повышением температуры, раздражительностью, аномальными результатами анализа ЦСЖ и судорогами. Первоначальные симптомы могут появиться в любое время с рождения до 4-недельного возраста, хотя диссеминированное заболевание обычно развивается в первую неделю жизни. HSV-инфекции часто протекают тяжело, и отсрочка лечения приводит к значительной заболеваемости и смертности.

Для диагностики неонатальной HSV-инфекции выполняется посев, для которого берут образцы из кожных пузырьков, носоглотки, глаз, а также образцы мочи, крови, ЦСЖ, стула. Положительные культуры, полученные через 48 часов после рождения, указывают на заражение во время родов. ПЦР является чувствительным методом обнаружения вирусной ДНК в крови, кожных повреждениях и ЦСЖ.

Парентеральный ацикловир служит препаратом выбора для лечения неонатальных герпесных инфекций. Ацикловир следует назначать всем младенцам с подозрением или подтвержденной HSV-инфекцией. Наиболее благоприятный исход в отношении заболеваемости и смертности отмечается у младенцев с заболеванием, ограниченным кожей, глазами и ротовой полостью.

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ринорея
Аномальный размер, форма головы и роднички
Красные глаза
Хриплость
Гепатомегалия
Потеря слуха
Лимфаденопатия

Врожденный сифилис часто является результатом трансплацентарной инфекции плода, хотя плод может заразиться при контакте с шанкром во время родов. Кроме того, возможна гематогенная передача на протяжении беременности. Чем больше времени проходит между заражением матери и беременностью, тем меньше вероятность передачи инфекции плоду.

Внутриутробная инфекция может привести к мертворождению, водянке плода и преждевременным родам. Клинические симптомы варьируют, но могут включать гепатоспленомегалию, насморк, лимфаденопатию, кожно-слизистые повреждения, остеохондрит, сыпь, гемолитическую анемию и тромбоцитопению. Без лечения, даже при отсутствии симптомов при рождении, развиваются поздние (обычно после 2-летнего возраста) симптомы, затрагивающие ЦНС, кости, суставы, зубы, глаза и кожу. Некоторые проявления могут стать очевидными только через много лет, например интерстициальный кератит, нейросенсорная глухота, зубы Хатчинсона, саблевидная голень, выступающий лоб, «тутовые» моляры, седловидная переносица, трещины в уголках рта и суставы Клаттона. Сочетание интерстициального кератита, нейросенсорной глухоты (поражение VIII черепного нерва) и зубов Хатчинсона обычно называют *триадой Хатчинсона* (таблица 66.1).

На момент постановки диагноза многие младенцы не имеют симптомов. При отсутствии лечения у большинства симптомы развиваются в течение 5 недель. Наиболее выражены поражения костей и кожи. Ранними признаками инфекции может быть плохое сосание и насморк (сифилитический ринит). Насморк более сильный, чем при обычной простуде, и часто выделения окрашены кровью. Макуло-папулезная шелушащаяся сыпь появляется на ладонях, подошвах, вокруг рта и анального отверстия. Сыпь может прогрессировать и приводить к образованию пузырьков и волдырей. Младенцы с выраженной инфекцией рождаются с водянкой и тяжелой анемией. При рождении может обнаруживаться тяжелая консолидированная пневмония; лабораторные анализы могут показать гломерулонефрит. Анализ ЦСЖ может выявить плеоцитоз и повышенное содержание белка. У более 90% пациентов с симптомами радиологические исследования показывают аномалии длинных костей, соответствующие остеохондриту и перихондриту.

Ни один младенец не может быть выписан из роддома без определения серологического статуса матери в отношении сифилиса. Все младенцы, родившиеся от сероположительных матерей, должны пройти тщательное обследование и количественный нетрепонемный тест на сифилис. Самым быстрым и прямым методом диагностики является анализ материала соскоба с кожи или слизистой оболочки методом темнопольной микроскопии, позволяющим непосредственно визуализировать микроорганизм. Чаще используются серологические тесты. Нетрепонемные анализы антител — тест исследовательской лаборатории венерических заболеваний.

VDRL — Venereal Disease Research Laboratory и тест быстрых плазменных реагинов (RPR — Rapid Plasma Reagins) позволяют поставить диагноз. Тест, выполняемый ребенку, должен быть тем же, что и матери, чтобы иметь возможность сравнить результаты. Ребенок должен пройти дальнейшую оценку, если материнский титр увеличился в 4 раза, если титр ребенка в 4 раза больше, чем титр матери, если у ребенка есть симптомы или если мать неадекватно лечилась от сифилиса. Мать, заразившаяся на позднем сроке беременности, может родить ребенка, болезнь которого находится в инкубационном периоде. Мать и младенец могут иметь отрицательные результаты серологических тестов на момент родов. Если клинические признаки или серологические тесты позволяют предположить врожденный сифилис, выполняется микроскопический анализ ЦСЖ и ЦСЖ VDRL тест. Повышенное содержание лейкоцитов и белка в ЦСЖ указывает на нейросифилис; положительный ЦСЖ VDRL тест является диагностическим.

Парентеральный пенициллин является препаратом выбора для лечения сифилиса. Пенициллин G в течение 10–14 дней — единственная терапия с подтвержденной эффективностью у младенцев с врожденным сифилисом и нейросифилисом. Нетрепонемные тесты проводятся в 3, 6 и 12 месяцев, чтобы подтвердить снижение титра антител. Младенцы с нейросифилисом должны тщательно наблюдаться и проходить серологическое тестирование и анализ ЦСЖ каждые 6 месяцев по крайней мере в течение 3 лет или до тех пор, пока результаты анализа ЦСЖ не станут нормальными.

ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ)

См. главу 125.

ГЕПАТИТ В

См. главу 113.

NEISSERIA GONORRHOEAE

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия

Инфекция *Neisseria gonorrhoeae* у новорожденных обычно затрагивает глаза (офтальмия новорожденных). Помимо этого, *N. gonorrhoeae* вызывает абсцессы скальпа (часто в местах прикрепления скальповых электродов для фетального мониторинга), а также вагинит, диссеминированное заболевание с бактериемией, артритом или менингитом. Передача инфекции младенцу обычно происходит при прохождении через родовые пути, когда его слизистые оболочки контактируют с инфицированными секретами.

Инфекция обычно присутствует уже в первые 5 дней жизни и первоначально характеризуется прозрачными, водянистыми выделениями из глаз, которые быстро становятся гнойными. Обычно присутствует выраженная гиперемия конъюнктивы и хемоз. Инфекция имеет тенденцию к двусторонности, но признаки на одном глазу могут быть более выражены, чем на другом. Без лечения инфекция распространяется на роговицу (кератит) и переднюю камеру глаза, что может привести к перфорации роговицы и слепоте.

Рекомендованное лечение изолированной инфекции (например, офтальмии новорожденных) включает одну внутримышечную дозу цефтриаксона. Младенцам с гонококковой офтальмией перед выпиской делается струйное промывание глаз солевым раствором с частыми интервалами. Если рекомендована системная антимикробная терапия, применение местных антибиотиков не требуется. Младенцы с гонококковой офтальмией должны быть госпитализированы для оценки на наличие диссеминированного заболевания (сепсис, артрит, менингит). Диссеминированное заболевание лечится антибиотиками (цефтриаксон или цефотаксим) в течение 7 дней. Цефотаксим может использоваться у младенцев с гипербилирубинемией. При подтвержденном менингите лечение продолжается 10–14 дней.

При заражении *N. gonorrhoeae* следует провести анализы на инфекцию *Chlamydia trachomatis,* врожденный сифилис и ВИЧ. Должны быть подтверждены результаты теста матери на гепатит В. Местная профилактика нитратом серебра, эритромицином или тетрациклином рекомендуется всем новорожденным для профилактики гонококковой офтальмии.

ХЛАМИДИИ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия

Chlamydia trachomatis — самая часто документируемая инфекция, передаваемая половым путем, среди сексуально активных подростков и молодых взрослых. Наличие хламидий у беременных женщин, по оценкам, составляет 6–12%, а у подростков может достигать 40%. Возбудитель передается от инфицированной матери новорожденному через родовые пути. Около 50% младенцев, родившихся от инфицированных матерей, заражаются при влагалищных родах, однако были зафиксированы случаи заражения и при родах через кесарево сечение. У инфицированных младенцев риск конъюнктивита составляет 25–50%, а риск пневмонии — 5–20%. Носоглотка является самым часто вовлекаемым анатомическим участком.

Неонатальный хламидийный конъюнктивит характеризуется застоем жидкости в глазах, отеком и выделениями, развивающимися в период от 5–14 дней до нескольких недель после рождения и продолжающимися 1–2 недели. Клинические проявления варьируют от легкого конъюнктивита до интенсивного воспаления и отека. Почти всегда вовлечены оба глаза; однако один глаз может быть более отекшим и воспаленным, чем второй. Роговица вовлекается редко, так же как редко развивается преаурикулярная аденопатия.

Пневмония у новорожденных развивается между 2-й и 19-й неделями жизни и характеризуется афебрильным состоянием с повторяющимся отрывистым кашлем, тахипноэ и хрипами. Свистящее дыхание не характерно. На рентгенограмме отмечается гиперинфляция с диффузными инфильтратами. Могут присутствовать заложенность носа и средний отит.

Диагноз ставится на основе бактериального посева материала, взятого из конъюнктивы. Окрашивание по Гимзе, демонстрирующее голубую окраску цитоплазматических включений внутри эпителиальных клеток, является диагностическим. Доступна также ПЦР диагностика. Младенцы с конъюнктивитом и пневмонией лечатся пероральным эритромицином в течение 14 дней. Местное лечение конъюнктивита неэффективно и не назначается. Рекомендуемая профилактика гонококковой офтальмии нитратом серебра, эритромицином или тетрациклином не предотвращает хламидийный конъюнктивит.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

См. главу 124.

ВИРУС ЗИКА

Вирус Зика относится к роду флавивирусов, переносимых членистоногими. Его переносчиками являются москиты, и он вызывает тяжелые врожденные аномалии. Вирус нейротропный и поражает клетки-предшественники. Вирус Зика у матери вызывает инфекцию плаценты и повреждения у плода, поскольку переносится в развивающийся мозг и убивает клетки-предшественники нейронов. Тем самым нарушаются пролиферация нервных клеток, их миграция и дифференцировка. Инфекция может быть передана плоду в любой период беременности и приводит к серьезным аномалиям мозга (микроцефалия, гипоплазия мозжечка, вентрикуломегалия, лиссэнцефалия [сглаживание извилин]) и мальформациям черепа. Кроме того, вирус может привести к гипоплазии легких и множественным врожденным контрактурам.

Рекомендуемая литература

Engle WE. Infants born late preterm: definition, physiologic and metabolic immaturity, and outcomes. *NeoReviews*. 2009; 10: e280.

Frankovich J, Sandborg C, Barnes P, et al. Neonatal lupus and related autoimmune disorders of infants. *NeoReviews*. 2008; 9: e207–e217.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358(19): 1991–2002.

Jesse N, Neu J. Necrotizing enterocolitis: relationship to innate immunity, clinical features and strategies for prevention. *NeoReviews*. 2006; 7: e143.

Kates EH, Kates JS. Anemia and polycythemia in the newborn. *Pediatr Rev*. 2007; 28: 33–34.

Kattwinkel J, Perlman J. The neonatal resuscitation program: the evidence evaluation process and anticipating edition 6. *NeoReviews*. 2010; 11: e673.

Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *NeoReviews*. 2010; 11: e85.

Silva RA, Moshfeghi DM. Interventions in retinopathy of prematurity. *NeoReviews*. 2012; 13: e476.

Steinhorn RH, Farrow KN. Pulmonary hypertension in the neonate. *NeoReviews*. 2007; 8: e14–e21.

Wong RJ, Stevenson DK, Ahlfors CE, et al. Neonatal jaundice: bilirubin physiology and clinical chemistry. *NeoReviews*. 2007; 8: e58–e67.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 58

Оценка матери, плода и новорожденного

- Беременности высокого риска включают беременности с внутриутробным ограничением роста, гипертензией или диабетом у матери, аутоиммунными заболеваниями матери (системная красная волчанка — СКВ), а также беременности у женщин, предшествующие беременности которых закончились внутриутробной гибелью плода или смертью новорожденного.
- Дополнительные факторы риска при беременности включают мало- и многоводие, многоплодную беременность и макросомию плода.

- Многоводие (полигидрамнион) связано с аномалиями ЦНС, а также желудочно-кишечной обструкцией.
- Низкий вес при рождении — это вес < 2500 г.
- Витамин К должен назначаться всем новорожденным для профилактики геморрагической болезни.
- Обследование по Апгар выполняется в первые 5 минут после рождения для оценки адекватности перехода от фетальной к неонатальной жизни и позволяет выявить младенцев, нуждающихся в реанимации.
- Пучки волос над пояснично-крестцовой областью указывают на аномалии нервной трубки.
- Лейкокория может быть вызвана катарактой, опухолью, хориоретинитом, ретинопатией недоношенных или персистирующей гиперплазией первичного стекловидного тела.
- Шок в родовой палате часто вызван кровопотерей (фетально-материнское кровотечение, внутреннее кровотечение — печеночное, селезеночное).
- Паралич Эрба — Дюшенна затрагивает 5-й и 6-й шейные нервы.
- Ранняя неонатальная гипокальциемия может быть обусловлена материнским гипертиреозом или неонатальным синдромом Ди Джорджи; она также встречается у детей матерей-диабетиков, недоношенных младенцев или является результатом асфиксии при родах.
- Около 10% новорожденных нуждаются в том или ином медицинском вмешательстве или реанимации в родовой палате.
- Поскольку большинство медицинских центров сейчас используют эритромициновую глазную мазь немедленно после рождения младенца, любая краснота глаз или гнойные выделения должны привлечь внимание медперсонала.
- Для оценки здоровья плода используют биофизический профиль, включающий двигательную активность плода, дыхательные движения, тонус, объем амниотической жидкости и сердцебиение. Сумма баллов менее 6 (из 10) указывает на возможные нарушения и может потребовать родоразрешения.
- Пульсовая оксиметрия (предпротоковая и послепротоковая) должна быть проведена всем младенцам перед выпиской из роддома. Разница > 3% может свидетельствовать о пороке сердца.
- Врожденная тугоухость часто встречается в США, поэтому слуховой скрининговый тест должен быть выполнен всем новорожденным перед выпиской из роддома.
- Отсутствие мочеиспускания в первые 24 часа или выделения мекония в первые 48 часов говорит о необходимости дальнейшего обследования.
- «Правило двух» и врожденная сердечная недостаточность: сердечная недостаточность через два дня, скорее всего, вызвана транспозицией крупных артерий (поскольку закрывается открытый артериальный проток [ОАП]), через две недели — коарктацией аорты, и через 2 месяца — дефектом межжелудочковой перегородки.
- Транспозиция крупных артерий — самый распространенный порок, выявляемый в неонатальный период, а тетрада Фалло чаще всего выявляется после неонатального периода.
- Тетрада Фалло — самый распространенный врожденный порок сердца в педиатрической популяции.

ГЛАВА 59

Заболевания матери, влияющие на новорожденного

- Материнский сахарный диабет является фактором высокого риска тератогенных изменений у плода (врожденные болезни сердца, каудальная регрессия).
- Для плода инсулин является основным гормоном роста; в ситуациях, когда уровень фетального инсулина повышен, происходит чрезмерный рост плода (макросомия, большой для своего гестационного возраста плод).
- Дети матерей-диабетиков имеют повышенный риск родовой травмы, гипогликемии, гипокальциемии, гипербилирубинемии (из-за увеличенной массы эритроцитов) (увеличенная масса эритроцитов), сердечных заболеваний и каудальной регрессии.
- Все беременные женщины должны пройти скрининг на ВИЧ. Кроме того, на момент родов должны быть известны следующие серологические показатели матери: группа крови, иммунный статус к краснухе, сифилису и хламидиозу; должны быть получены посевы на гонорею и стрептококк В (обычно до 35-й недели гестации); титры антител к гепатиту В.
- Аутоиммунные заболевания матери могут повлиять на плод вследствие трансплацентарного переноса антител IgG, как, например, при материнской иммунной тромбоцитопении, СКВ, гипертиреозе или тяжелой миастении.

ГЛАВА 60

Патологические состояния плода

- Причины внутриутробного ограничения роста включают плохое питание матери, гипертензию матери, аномалии и инфекции плода, синдром фето-фетальной трансфузии.
- Хромосомные нарушения могут быть выявлены с помощью четверного теста и анализа фетальной ДНК в материнской крови.
- Гепатоспленомегалия, желтуха, дерматит, хориоретинит и микро- и гидроцефалия у младенца с внутриутробным ограничением роста указывают на внутриутробную инфекцию.
- Органные аномалии, такие как врожденный порок сердца, расщелина нёба, дефекты конечностей, указывают на врожденный мальформационный синдром.
- Водянка плода часто обусловлена фетальной анемией вследствие иммунного гемолиза или сниженной продукции эритроцитов.
- Неиммунная водянка имеет множество причин, включая инфекции, злокачественные процессы, аутовоспалительные заболевания и комплексные врожденные аномалии.

ГЛАВА 61

Респираторные заболевания новорожденных

- Респираторный дистресс может проявляться цианозом, грудинными или межреберными ретракциями, раздуванием ноздрей, «ворчащим» выдохом.
- Частые причины респираторного дистресса включают инфекции, респираторный дистресс-синдром (РДС, бо-

лезнь гиалиновых мембран) и врожденные аномалии дыхательных путей, легких и диафрагмы.
- Принимаемый матерью бетаметазон снижает риск развития РДС у недоношенных младенцев.
- Открытый артериальный проток может вызывать широкое пульсовое давление, усугублять гипоксемию и гиперкапнию, а также признаки сердечной недостаточности в виде новых сердечных шумов.
- У младенцев, получающих длительную искусственную вентиляцию легких из-за РДС, может развиться бронхолегочная дисплазия, которая проявляется в постоянной потребности младенца в вентиляционной и кислородной поддержке и хронических изменениях на рентгенограмме.
- Первичная легочная гипертензия новорожденных (ПДГН) часто сопровождает родовую асфиксию, синдром аспирации мекония, легочную гипоплазию и врожденную диафрагмальную грыжу.
- ПДГН лечится с помощью вентиляционной и кислородной поддержки; если эти меры неэффективны, пациенту назначается ингаляционный оксид азота, а затем экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

ГЛАВА 62

Анемия и гипербилирубинемия

- Неонатальная анемия часто вызвана иммуно-опосредованным гемолизом, дефектами мембран эритроцитов или дефицитом эритроцитарных ферментов. В редких случаях она вызывается сниженной продукцией эритроцитов, как при синдроме Блекфена — Даймонда.
- Профилактика гемолитической болезни новорожденных в результате резус-конфликта осуществляется назначением RhoGAM Rh-отрицательной матери во время беременности и в течение трех дней после рождения Rh-положительного ребенка.
- Сброс крови от плода к матери может вызвать анемию плода и выявляется с помощью теста Клейхауера — Бетке.
- Физиологическая желтуха является непрямой гипербилирубиенемией, которая достигает пика на 3-й день жизни у доношенных младенцев; у недоношенных пик может наступить позже.
- Желтуха грудного молока является непрямой гипербилирубиенемией, которая развивается через 1–2 недели после рождения; причина неизвестна.
- Очевидная желтуха в первые сутки жизни и прямая гипербилирубинемия являются результатом потенциально серьезных патологических процессов и требуют немедленного обследования.

ГЛАВА 63

Некротизирующий энтероколит

- Некротизирующий энтероколит (НЭК) имеет сепсис-подобную клиническую картину со вздутием и болезненностью живота.
- Рентгенограмма брюшной полости показывает кишечный пневматоз, газ в портальной системе печени, пневмоперитонеум, растяжение кишечника.
- Обильная рвота с желчью считается ургентным состоянием и требует дальнейшего обследования верхнего желудочно-кишечного тракта для исключения мальротации или заворота средней части кишечника.

ГЛАВА 64

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутричерепное кровоизлияние, судороги

- Судороги в первые 24 часа после рождения, вероятнее всего, являются результатом асфиксии или гипоксии во время схваток и родов.
- Было показано, что терапевтическая гипотермия снижает риск нарушений психомоторного развития из-за умеренной или тяжелой внутриутробной гипоксии или ишемии; наилучший результат достигается, если гипотермия начата не позднее 6 часов после рождения.

ГЛАВА 65

Сепсис и менингит

- Материнский хориоамнионит связан с наибольшим риском неблагоприятного исхода беременности и родов.
- Жар/лихорадка в неонатальный период должны рассматриваться как следствие бактериальной или герпес-вирусной инфекции.
- Самые распространенные причины раннего неонатального сепсиса — стрептококки группы B и *Escherichia coli.* Комбинация ампициллина и аминогликозида (обычно гентамицина) обладает синергическим действием и является терапией выбора при раннем сепсисе.
- Антимикробный контроль является координированной программой, обеспечивающей адекватное использование антимикробных препаратов (включая антибиотики), улучшающей клинические исходы, снижающей бактериальную резистентность и распространение инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами. Эта программа особенно важна в отделениях интенсивной терапии новорожденных, где результаты антибиотикорезистентности можно отслеживать и модифицировать протоколы лечения в зависимости от паттернов резистентности.

ГЛАВА 66

Врожденные инфекции

- Сыпь по типу «черничного кекса» часто наблюдается у младенцев с врожденной краснухой или цитомегаловирусной инфекцией. Биопсия такой сыпи выявляет дермальный эритропоэз. Кожа является первой системой органов, продуцирующей эритроциты.

ПОДРОСТКОВАЯ МЕДИЦИНА

Ким Блейк | Лиза М. Аллен

ГЛАВА 67

Оценка состояния здоровья и подростковых проблем

В США подростковая смертность (таблица 67.1) и заболеваемость (таблица 67.2) в основном обусловлены поведенческими факторами. Дорожно-транспортные происшествия и другие травмы являются причиной 75% смертей. Нездоровое питание и недостаточная физическая активность приводят к подростковому ожирению и связанным с ним проблемам со здоровьем (диабет, гипертензия).

Врач должен использовать любую возможность, чтобы расспросить подростка о рискованном поведении (рис. 67.1), независимо от того, по какой причине подросток обратился к врачу. Физические проблемы у подростков часто связаны с психосоциальными проблемами.

БЕСЕДА С ПОДРОСТКОМ

Разговор с подростком обычно представляет собой разговор одновременно и с его родителями. Конфиденциальная беседа с подростком и обсуждение его проблем являются важнейшими предпосылками получения информации, касающейся рискованного поведения, возможностей профилактики и оценки факторов риска (см. главы 7 и 9).

В беседе с подростком необходимо принимать во внимание его возраст и уровень развития (таблица 67.3). Вопросы о спорте, друзьях, кино, любимых занятиях вне школы могут помочь выстроить отношения с подростками любого возраста (рис. 67.2).

Конфиденциальность является ключевым элементом опроса подростка (таблица 67.4). Открытая доверительная беседа более вероятна, если врач находится наедине с подростком (таблица 67.5). Однако некоторые вещи не могут быть сохранены в тайне, например попытки суицида или физическое и сексуальное насилие. Если ситуация неоднозначная, врачу необходимо получить консультацию юриста или социального работника. Здоровье подростка часто зависит от откровенного обсуждения проблем с родителями, опекунами или другими взрослыми.

Закон дает подросткам определенные права в зависимости от состояния их здоровья и личных характеристик, которые позволяют им получать медицинскую помощь без согласия родителей (таблица 67.6). Обычно подростки могут без согласия родителей обращаться к врачу по поводу сексуальных или психических проблем, а также в чрезвычайных ситуациях. Эмансипированные или *зрелые несовершеннолетние* могут лечиться без согласия родителей; в этом случае их «самостоятельный» статус должен быть зафикси-

ТАБЛИЦА 67.1 Основные причины смерти среди подростков

МЕСТО	ПРИЧИНА	ПОКАЗАТЕЛЬ (НА 100 000)
1	Непреднамеренные травмы	26,9
2	Самоубийства	11,5
3	Нападения/Убийства	9,4
4	Злокачественные опухоли (рак)	3,6
5	Заболевания сердца	2,2

Источник: Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальный центр статистики здравоохранения: жизненно важные статистические показатели, 2014.

ТАБЛИЦА 67.2 Распространенность основных хронических заболеваний среди детей и подростков

ЗАБОЛЕВАНИЯ	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
ЛЕГОЧНЫЕ	
• Астма	8–12%
• Кистозный фиброз (муковисцидоз)	1:2500 среди белых, 1:17000 среди афроамериканцев
НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ	
• Церебральный паралич	2–3:1000
• Умственная отсталость	1–2%
• Судорожные синдромы	3,5:1000
• Любые судороги	3–5%
• Слуховые/зрительные нарушения	2–3%
• Травматический паралич	2: 1000
• Сколиоз	3% среди мальчиков, 5% среди девочек
• Мигрень	6–27% (увеличивается с возрастом)
ЭНДОКРИННЫЕ/АЛИМЕНТАРНЫЕ	
• Сахарный диабет	1,8:1000
• Ожирение	25–30%
• Нервная анорексия	0,5–1%
• Булимия	1% (ранний подростковый возраст); 5–10% (19–20 лет)
• Дисменорея	20%
• Акне	65%

Структурированное руководство по общению с подростками (Structured Communication Adolescent Guide – SCAG)

Инструкция по подсчету баллов (как оценить действия врача)

Пример:

0 = нет	**1 = да**	**2 = хорошо**
Не спросил вообще	Спросил мимоходом	Установил контакт
	Спросил, смутившись	Спрашивал свободно
	Осудил	Не осуждал
	Пациенту некомфортно	Пациенту комфортно

Общий рейтинг: оцените общее впечатление по каждой секции:
A — отлично; B — хорошо; C — средне; D — плохо; F — провально

	0	1	2	Приведите положительный и отрицательный пример действий врача
A. НАЧАЛО БЕСЕДЫ				*Пример. Мне понравилось, что врач говорил со мной, а не только с моей мамой*
1. Поздоровался со мной	0	1	2	
2. Представился	0	1	2	
3. Обсуждал вопросы конфиденциально	0	1	2	
ОБЩИЙ РЕЙТИНГ:	**A**	**B**	**C**	**D** **F**

	0	1	2	Приведите положительный и отрицательный пример действий врача
B. СБОР ИНФОРМАЦИИ				*Пример. Мне не понравилось, что врач спросил про курение, когда мама была рядом*
4. Хороший «язык тела»	0	1	2	
5. Поощрял к разговору, задавая открытые вопросы (не просто «да» или «нет»)	0	1	2	
6. Поощрял к разговору родителя (если тот присутствовал)	0	1	2	
7. Слушал и не осуждал	0	1	2	
8. Установил контакт, выбирая правильные слова	0	1	2	
ОБЩИЙ РЕЙТИНГ:	**A**	**B**	**C**	**D** **F**

РИС. 67.1 Структурированное руководство по общению с подростками (Structured Communication Adolescent Guide — SCAG) представляет собой инструмент, разработанный для обучающихся и предназначенный для интервьюирования реальных или условных пациентов-подростков. Руководство охватывает основные компоненты интервью: конфиденциальность, самостоятельность ответов («отделение» от родителя); сбор психосоциальной информации (мнемоник HEADDSS); отсутствие осуждающих высказываний. Руководство предусматривает 5 уровней оценки и продемонстрировало надежность и валидность. Доступно на MedEdPORTAL (Blake K, Mann K, Kutcher M. The Structured Communication Adolescent Guide [SCAG]; MedEdPORTALPubl. 2008; 4: 798. http://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.798.)

ТАБЛИЦА 67.3 Психологическое развитие подростков

СТАДИЯ	ВОЗРАСТ	МЫШЛЕНИЕ	ХАРАКТЕРИСТИКИ
Ранний подростковый возраст	10–14 лет	Конкретное ↓	Внешность «Я нормальный»
			Непобедимый
			Общение с ровесниками
			Отсутствие мыслей о будущем («нет завтра»)
Средний подростковый возраст	15–17 лет		Повышение склонности к риску
			«Проверка границ»
			«Кто я?»
			Эксперименты с идеями
Поздний подростковый возраст	18–21 лет	Формальное операционное	Мысли о будущем
			Планирование
			Партнер
			Отделение от семьи

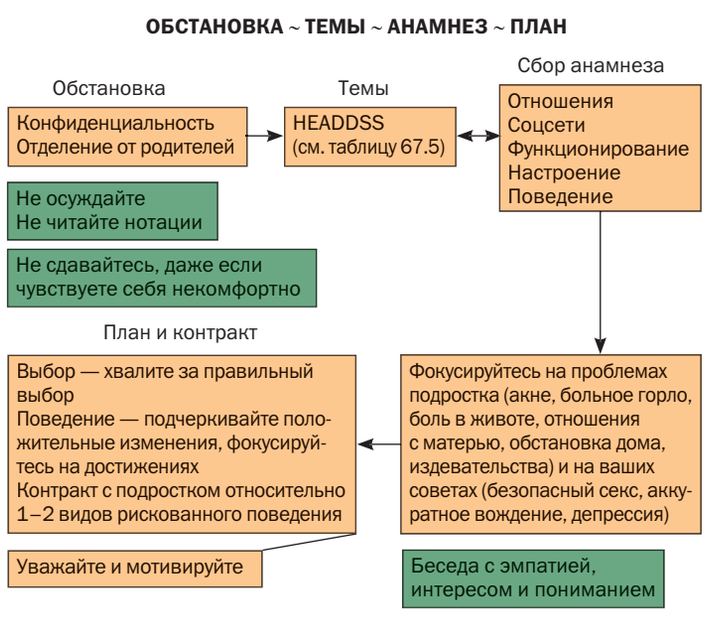


РИС. 67.2 Пошаговое руководство для опроса подростков

	0	1	2	Приведите положительный и отрицательный пример действий врача
C. ОДИН НА ОДИН С ПОДРОСТКОМ				*Пример. Я рад, что врач говорил со мной конфиденциально. Мне было очень важно знать, что он не расскажет моей маме*
9. Разделил меня и родителя (если тот присутствовал)	0	1	2	
10. Обсуждал конфиденциально	0	1	2	
11. Дал мне возможность говорить не только о том, с чем я пришел	0	1	2	
12. Замечал мои чувства и озабоченность	0	1	2	
ОБРАЗ ЖИЗНИ. Врач спрашивает и говорит о:				
13. Дом: семья	0	1	2	
14. **Образование**: школа 15. Друзья/соцсети 16. **Занятия**	0	1	2	
17. **Алкоголь:** пиво и крепкие напитки	0	1	2	
18. **Наркотики**: сигареты 19. Марихуана 20. «Уличные» наркотики	0	1	2	
21. **Питание**: Вес/рацион/пищевые привычки	0	1	2	
22. **Секс**: друг/подруга 23. Половая активность 24. Безопасный секс/контрацепция	0	1	2	
25. **Самосознание**: образ, самооценка 26. Настроение/депрессия/суицид	0	1	2	*Пример. Врач спокойно говорил о сексе ИЛИ врачу было неловко говорить о сексе*
ОБЩИЙ РЕЙТИНГ: **A** **B** **C** **D** **F**				
	0	1	2	Комментарий. Приведите пример того, что произвело на вас впечатление (хорошее, плохое)
D. ЗАКЛЮЧЕНИЕ				*Пример. Я так и не знаю, что мне делать дальше*
27. Подведение итогов беседы	0	1	2	
28. Сохранение конфиденциальности	0	1	2	
29. Спросил, есть ли у меня вопросы	0	1	2	
30. Рассказал, что делать дальше (план, наблюдение)	0	1	2	
ОБЩИЙ РЕЙТИНГ: **A** **B** **C** **D** **F**				

РИС. 67.1 (продолжение)

ТАБЛИЦА 67.4 Руководство по конфиденциальности

Подготовьте подростка и его родителей к тому, что вы будете разговаривать с ними по отдельности
Обсудите конфиденциальность с начала разговора
Разговоры с родителями/опекунами/подростками являются конфиденциальными (с некоторыми исключениями)*
Подтвердите конфиденциальность, когда останетесь наедине с подростком

* Исключение составляют ситуации реальной или потенциальной угрозы жизни и здоровью (жестокое обращение, самоубийство, убийство).

рован в истории болезни. Основными характеристиками зрелых несовершеннолетних являются их компетентность и способность к пониманию ситуации, а не фактический возраст. Необходимо иметь разумные аргументы в пользу того, что медицинское вмешательство наилучшим образом отвечает интересам подростка.

Во время физикального осмотра подростку должен быть предоставлен выбор: осмотр может проходить в присутствии родителя или сопровождающего лица.

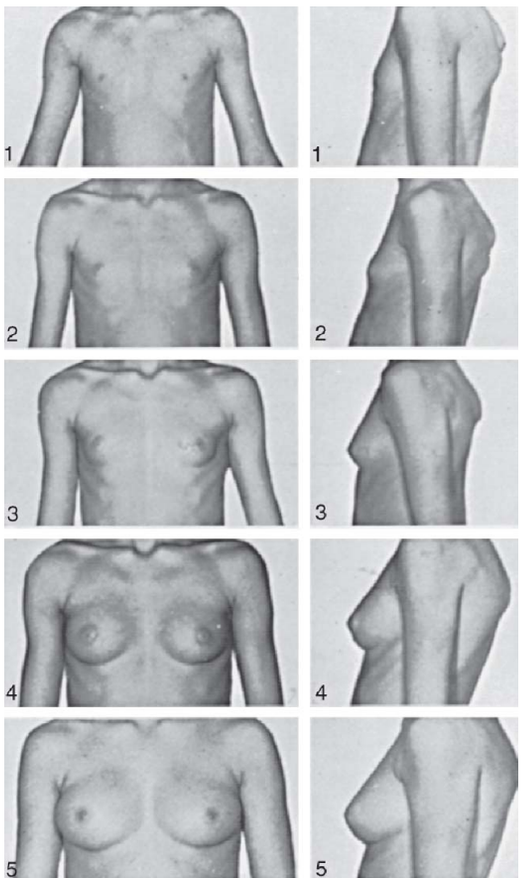
ТАБЛИЦА 67.5 Беседа с подростком: обсуждение тем HEADDSS

Home (дом/друзья)	Семья, отношения, занятия: «Какое у тебя хобби?», «Какие социальные сети ты используешь?», «Сколько времени ты проводишь у экрана (компьютер, телефон, телевизор?»
Education (образование)	«Что тебе больше всего нравится в школе?», «Как ты учишься?», «Тебя не обижают в школе?»
Alcohol (алкоголь)	«Кто-нибудь из твоих друзей употребляет алкоголь?», «Ты употребляешь алкоголь?»
Drugs (наркотики)	Сигареты, марихуана, «уличные» наркотики; «Ты когда-нибудь пробовал курить?», «Многие подростки экспериментируют с наркотиками. Ты не пробовал/не пробовала?»
Diet* (питание)	Вес/рацион/пищевые привычки: «Многие подростки озабочены своим весом и пытаются сидеть на диете. Ты этого не делал/не делала?»
Sex (секс)	Сексуальная активность, контрацепция: «Ты встречаешься с кем-нибудь?», «Раньше встречался/встречалась?»
Suicide (самоубийство/депрессия)	Резкая смена настроения, депрессия, попытки суицида, собственный имидж. «У всех бывает плохое настроение. У тебя бывали такие моменты, когда хотелось навредить себе?»

* Акроним HEADDSS может расшифровываться по-другому, например, D — депрессия, A — активность. См. рис. 67.1.

ТАБЛИЦА **67.6**	Права несовершеннолетних
В большинстве штатов возраст зрелости наступает после 18 лет	
Исключения: ситуации, когда несовершеннолетние могут обращаться за медицинской помощью*:	
Чрезвычайные ситуации (угроза жизни или положение, при котором отсрочка медицинской помощи может привести к серьезным последствиям для здоровья)	
Диагностика и лечение проблем и заболеваний, связанных с половой жизнью	
Диагностика и лечение проблем, связанных с употреблением наркотиков	
Эмансипированные несовершеннолетние (физически и финансово не зависящие от семьи; военнослужащие, женатые/замужние, беременные)	
Зрелые несовершеннолетние (способные понимать и оценивать риски и пользу лечения)	
Все исключения **должны документироваться в истории болезни пациента**	

* Определяются законодательством штата.



Стадия 1. Препубертатное состояние грудных желез. Выделяются только соски

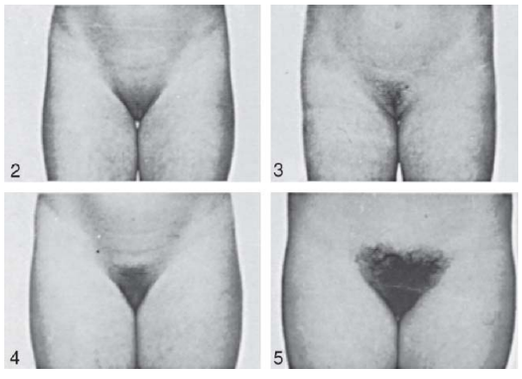
Стадия 2. Небольшая приподнятость под сосками. Увеличение диаметра ареолы

Стадия 3. Дальнейшее увеличение грудных желез и ареолы, появление контура молочной железы

Стадия 4. Сосок и ареола приподняты в виде второго конуса над тканью молочной железы

Стадия 5. Грудь напоминает взрослую. Ареола опускается, граница между ней и остальной тканью молочной железы сглаживается

A



Стадия 2. Редкие, длинные, светлые мягкие волоски, прямые или слегка вьющиеся, в основном в области половых губ

Стадия 3. Волосы гораздо темнее, грубее и более вьющиеся. Волосы редкие и распространяются на лобок

Стадия 4. Волосы взрослые по виду, но площадь оволосения меньше, чем у взрослых, и не распространяется на бедра

Стадия 5. Волосы взрослые по структуре и виду, распространяются на бедра

B

РИС. 67.3 Типичное половое созревание девочек, стадии 1–5. **A** — развитие грудных желез. **B** — рост лобковых волос. На стадии 1 (не показана) лобковые волосы отсутствуют. (С согласия J.M. Tanner MD, Институт детского здоровья, Отделение роста и развития, Лондонский университет, Лондон, Англия.)

ФИЗИЧЕСКИЙ РОСТ И РАЗВИТИЕ ПОДРОСТКОВ

Девочки

Увеличение грудных желез под соском (**телархе**) и появление тонких прямых надлобковых волос (**адренархе** и **пубархе**) являются ранними изменениями, знаменующими начало полового созревания; обычно это происходит в возрасте 11 лет (возрастной диапазон от 8 до 13 лет, см. главу 174). Эти изменения обозначаются как стадия II по шкале Таннера (шкала полового созревания) (рис. 67.3 и 67.4). Весь период полового созревания (все стадии по шкале Таннера) занимает 4–5 лет. Пик роста обычно наступает примерно через год после телархе, на стадиях III/IV развития молочных желез (шкала Таннера) и до начала менструаций (**менархе**). Менархе является относительно поздним пубертатным событием. После начала менструаций девочки вырастают всего на 2–5 см (см. главу 174). Средний возраст телархе и адренархе составляет 9 и 10 лет для темнокожих и белых девочек соответственно. Интервал от начала телархе до появления менструаций (менархе) обычно 2,3 года плюс-минус 1 год. Пубертатные изменения, происходящие раньше 6 лет у афроамериканок и раньше 7 лет у белых девочек, считаются преждевременными.

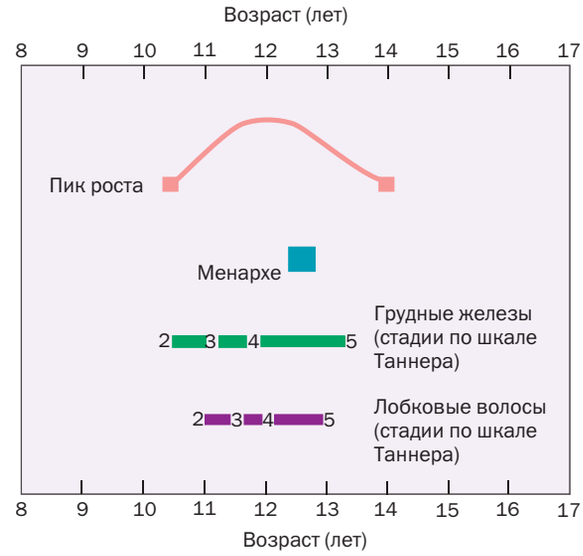


РИС. 67.4 Последовательность пубертатных событий у среднестатистической американской девочки. Недавние исследования показывают, что развитие грудных желез у афроамериканок начинается в 9 лет, у представительниц белой расы — в 10 лет. (Источник: Brookman RR, Rauh JL, Morrison JA, et al. The Princeton maturation study, 1976; неопубликованные данные по подросткам из Цинциннати, Огайо. Перепечатка из Assessment of Pubertal Development, Columbus, Ohio, 1986, Ross Laboratories.)

Мальчики

Увеличение яичек (≥ 2,5 см) соответствует стадиям I–II по шкале Таннера для мальчиков (рис. 67.5 и 67.6). За увеличе-



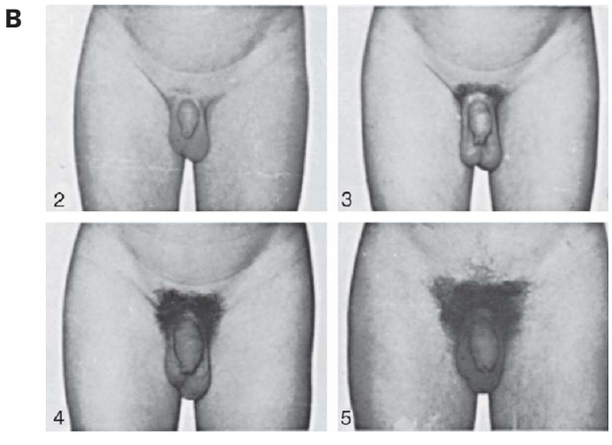
Стадия 1. Яички, мошонка и половой член, как у маленького ребенка

Стадия 2. Увеличение мошонки и яичек, половой член обычно не увеличивается. Кожа мошонки краснеет

Стадия 3. Дальнейшее увеличение яичек и мошонки, рост полового члена в длину

Стадия 4. Дальнейшие увеличение размера яичек и мошонки, увеличение толщины полового члена

Стадия 5. Гениталии, как у взрослых



Стадия 2. Редкие, длинные, светлые мягкие волоски, прямые или слегка вьющиеся, в основном у основания полового члена.

Стадия 3. Волосы гораздо темнее, грубее и более вьющиеся. Волосы редкие и распространяются на лобок.

Стадия 4. Волосы взрослые по виду, но площадь оволосения меньше, чем у взрослых, и не распространяется на бедра.

Стадия 5. Волосы взрослые по структуре и виду, распространяются на бедра.

РИС. 67.5 Типичное половое созревание мальчиков. **A** — увеличение размера гениталий. **B** — рост лобковых волос. На стадии 1 лобковые волосы отсутствуют. (С согласия J.M. Tanner MD, Институт детского здоровья, Отделение роста и развития, Лондонский университет, Лондон, Англия.)

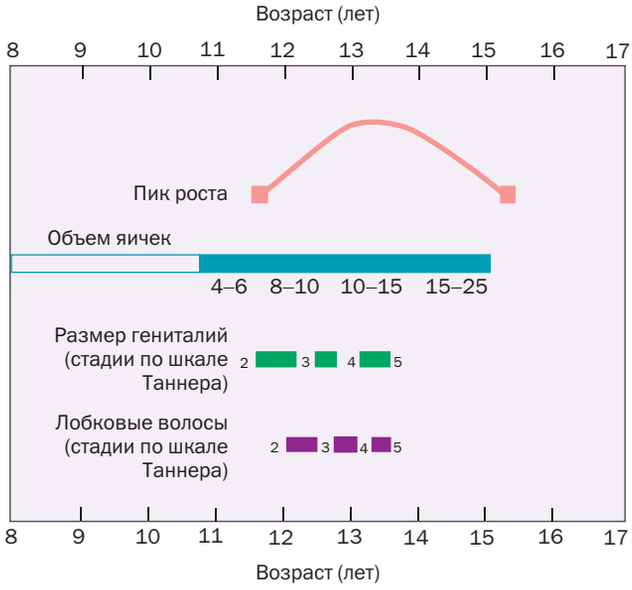


РИС. 67.6 Последовательность пубертатных событий у среднестатистического американского мальчика. Объем яичек менее 4 мл по орхидометру (бусины Прадера) соответствует препубертатной стадии. (Источник: Brookman RR, Rauh JL, Morrison JA, et al. The Princeton maturation study, 1976; неопубликованные данные по подросткам из Цинциннати, Огайо. Перепечатка из Assessment of Pubertal Development, Columbus, Ohio, 1986, Ross Laboratories.)

нием яичек следует рост лобковых волос у основания полового члена (**адренархе**), а затем в течение года рост подмышечных волос. Пик роста является относительно поздним событием: он приходится на период от 10,5 до 16 лет. Ломка голоса, появление волос на лице и акне соответствуют ранним стадиям пубертата. Нарушения полового развития описаны в главе 174.

ТАБЛИЦА **68.1**	Осмотр подростка
ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР	
Объясните пациенту, что вы собираетесь сделать	
Объясните, как вы будете проводить осмотр	
Спросите, хочет ли подросток, чтобы при осмотре присутствовал родитель*	
Обращайте внимание на желания/просьбы подростка	
Используйте занавеску/простыню, чтобы не смущать подростка	
Позвольте подростку остаться одетым, насколько это возможно	
Задавайте подростку вопросы во время осмотра, это позволит ему отвлечься от процедуры. Заверьте подростка, что эти элементы осмотра нормальны для его/ее возраста.	
ОЦЕНКА	
Обследование должны быть использовано для того, чтобы убедить подростка в его нормальности**	
Оцените следующее:	
рост, вес, индекс массы тела и сравните с таблицами процентилей	
кожу на предмет акне	
ротовую полость на предмет наличия периодонтита	
степень загара	
молочные железы и яички	
щитовидную железу (пальпация)	
сколиоз, болезнь Остгуда — Шлаттера, эпифизеолиз головки бедра	
ментальный статус, депрессию (используйте скрининговые анкеты)	
признаки употребления наркотиков/рискованного поведения, травмы	

* При отказе пригласите медсестру.
** Например, у 70% мальчиков увеличены молочные железы (гинекомастия), а у девочек одна грудь часто больше другой.

ГЛАВА 68

Медицинское наблюдение здорового подростка

При разговоре с подростком не следует использовать осуждающий тон, надо постараться найти темы для беседы, которые позволят подростку больше рассказать о себе. Необходимо подчеркнуть положительные моменты в его поведении, чтобы обеспечить комфортное физическое и психическое состояние пациента (защитные факторы). Мнемоник HEADDSS (дом, образование, алкоголь, наркотики, питание, секс, суицид/депрессия) позволяет сконцентрироваться на важнейших моментах, представляющих риск для здоровья (таблица 67.5). Подростки, склонные к рискованному поведению, часто пытаются экспериментировать в разных областях. После сбора информации о поведенческих рисках выберите один или два пункта для обсуждения, подчеркнув, что разговор является конфиденциальным и что ваша цель — помочь подростку справиться с его проблемами. Хотя основными темами беседы с подростками обычно являются психосоциальные проблемы, необходимо также провести общий осмотр (таблица 68.1). Кроме того, следует обсудить некоторые медицинские вопросы, такие как иммунизация (см. главу 94) и скрининг (см. таблицу 9.5).

РАННИЙ ПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ (10–14 ЛЕТ)

Основными характеристиками раннего подросткового возраста являются быстрые физические и поведенческие изменения, которые приводят к росту самосознания и стремлению к независимости. Все физические и психосоциальные аспекты здоровья подростка должны быть отражены в истории болезни.

СРЕДНИЙ ПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ (15–17 ЛЕТ)

Автономия и глобальная самоидентификация являются основными характеристиками подростка в этом возрасте. История болезни должна включать сведения о взаимодействии подростка с семьей, школой и ровесниками. Для этого возраста может быть характерна склонность к рискованному поведению.

ПОЗДНИЙ ПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ (18–21 ГОД)

Поздний подростковый возраст характеризуется сформированной индивидуальностью и планированием будущего. Большее внимание следует уделить ответственности молодых людей за свое здоровье.

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Полный гинекологический осмотр редко требуется девочкам до начала половой жизни. Двуручное ректоабдоминальное исследование (все срединные внутренние гениталии расположены непосредственно перед ректальной стенкой) является таким же эффективным, как и влагалищно-абдоминальное исследование. Некоторым девочкам для полного гинекологического осмотра может понадобиться анестезия.

Перед процедурой пациентку следует проинформировать о важности гинекологического осмотра и о том, что будет делать врач; следует поощрять вопросы со стороны пациентки до, во время и после осмотра. Если рядом нет члена семьи, девочку следует спросить, не хочет ли она, чтобы ее сопровождал кто-то из персонала (обычно медсестра). Пациентке необходимо объяснить, что она может контролировать процесс, например позволяя врачу ввести зеркало или сообщая о своих ощущениях. Врач должен поддерживать с пациенткой зрительный контакт. Перед каждой манипуляцией врач объясняет пациентке, что он делает и какие ощущения она может испытывать.

Специальный стол, на котором пациентка находится в позе «лягушки», делает осмотр максимально комфортным. Могут использоваться «стремена», но они менее удобны. В кабинете не должно быть холодно, лубриканты и инструменты также должны быть теплыми. Осмотр следует проводить без спешки и максимально эффективно.

Внешний осмотр гениталий включает оценку лобкового оволосения, больших и малых половых губ, клитора, уретры, девственной плевы. Если требуется **осмотр с зеркалом**, он должен производиться до двуручного исследования внутренних гениталий, поскольку лубриканты мешают правильной оценке микроскопических и микробиологических образцов. Зеркало позволяет увидеть стенки влагалища и канал шейки матки для взятия образцов для бактериального посева или мазка Папаниколау. Мазок по Папаниколау не требуется, если девочка не ведет половую жизнь, нет сведений о сексуальном насилии или инфекции вирусом папилломы человека. В редких случаях, когда влагалищный осмотр необходим девственнице, используют специальное зеркало Хаффмана (1,3 × 11,5 см) или Педерсена (2,2 × 11,5 см). Если девственная плева нарушена, можно использовать взрослое зеркало маленького или среднего размера.

НОРМАЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Асимметрия груди и пальпируемые массы

Часто бывает, что у девочек одна грудь начинает расти раньше или растет быстрее, чем другая, что приводит к асимметрии. Некоторых пациенток необходимо уверить, что асимметрия уменьшится с возрастом и что она в той или иной степени присутствует у всех женщин. Грудной бугорок представляет собой образование размером с горошину под соском и часто является болезненным. Иногда у девушек пальпируются грудные массы, которые обычно являются **доброкачественными фиброаденомами** или кистами (таблица 68.2). Рак молочной железы в этой возрастной группе является чрезвычайно редким событием. Ультразвуковое исследование предпочтительнее для оценки молодой плотной молочной железы; кроме того, оно не подвергает пациентку воздействию радиации как маммография.

ТАБЛИЦА 68.2 Причины увеличения молочных желез у подростков

Классическая или юношеская фиброаденома (70%)
Фиброзно-кистозная болезнь
Киста молочной железы
Абсцесс/мастит
Внутрипротоковая папиллома
Жировой некроз / липома
Листовидная цистосаркома (низкозлокачественная опухоль)
Аденоматозная гиперплазия
Гемангиома, лимфангиома, лимфома (редко)
Карцинома (< 1%)

Физиологическая лейкорея

Девочки препубертатного возраста (стадия III полового созревания) часто жалуются на выделения из влагалища. Если выделения прозрачные, без запаха и зуда — это, вероятнее всего, физиологическая лейкорея, вызванная стимуляцией матки и влагалища овариальными эстрогенами. При физикальном осмотре обнаруживается эстрогенизированная вульва и девственная плева без покраснения и язвочек. При этом врач всегда должен учитывать возможность сексуального насилия. Если такие симптомы присутствуют, необходимо взять материал для бактериального посева без использования зеркала, поскольку инфекции, передаваемые половым путем, ограничены влагалищем до начала менструаций, после чего они обычно распространяются на шейку матки. Анализ выделений при физиологической лейкорее обычно обнаруживает незначительное количество лейкоцитов, созревающие под влиянием эстрогенов клетки вагинального эпителия и отсутствие патогенов в культуре.

НЕРЕГУЛЯРНЫЕ МЕНСТРУАЦИИ

Менархе обычно наступает через 2 года после телархе, средний возраст — 12,6 года. Первые менструации являются ановуляторными и имеют разную длительность. Нерегулярность может сохраняться от 2 до 5 лет, поэтому необходимо убедить девочку, что это нормальное явление. В этой фазе развития влияние эстрогенов на гипоталамус снижает секрецию гонадотропина, что, в свою очередь, уменьшает выработку эстрогенов и вызывает кровотечение из-за прекращения их действия, которое может быть сильным и длительным. Ано-

вуляторное кровотечение обычно безболезненное. По мере созревания оси «гипоталамус — гипофиз — гонады», цикл становится овуляторным, а менструации обусловлены прекращением воздействия прогестеронов. После начала овуляции устанавливается овуляторный цикл длительностью от 21 до 45 дней. У некоторых девочек овуляция происходит уже в первых циклах, что подтверждается вероятностью беременности до наступления менархе.

Гинекомастия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гинекомастия

Увеличение грудных желез у мальчиков обычно является доброкачественным и проходит без лечения. Гинекомастия отмечается у 50–60% мальчиков в ранний подростковый период. Часто она является идиопатической, но может быть признаком некоторых заболеваний (таблица 68.3). Обычно гинекомастия представляет собой подвижное, часто болезненное уплотнение размером 1–3 см непосредственно под ареолой, возникающее во время стадии III полового созревания. Более крупные твердые неподвижные образования, сопровождаемые выделениями из сосков, требуют дальнейшего обследования. Чаще всего лечения не требуется, однако если ситуация усугубляется и приводит к психологическим проблемам, может быть назначен бромокриптин. При массивной гипертрофии может помочь хирургическое лечение — редукционная маммопластика.

ТАБЛИЦА **68.3**	Причины гинекомастии
Идиопатическая	
Гипогонадизм (первичный или вторичный)	
Болезнь печени	
Болезнь почек	
Гипертиреоз	
Неоплазма	
надпочечников	
эктопическая секреция человеческого хорионического гонадотропина	
яичек	
Лекарственные препараты	
антиандрогены	
антибиотики (изониазид, кетоконазол, метронидазол)	
химиотерапия рака (особенно алкилирующие агенты)	
сердечно-сосудистые препараты	
Наркотики	
алкоголь	
амфетамины	
героин	
марихуана	
Гормоны (для женского пола)	
Психоактивные вещества (диазепам, фенотиазины, трициклические антидепрессанты)	

ГЛАВА 69
Подростковая гинекология

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Нерегулярные менструации являются наиболее распространенной жалобой девочек в раннем подростковом возрасте. После установления овуляторных циклов девочки часто жалуются на болезненные менструации (**дисменорею**).

Аменорея

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея

Первичная аменорея — это полное отсутствие менструаций к 16-летнему возрасту при наличии вторичных половых признаков или к 14-летнему возрасту в отсутствие роста или развития молочных желез. У 98% девочек менструации начинаются до 15 лет, следовательно, отсутствие менструаций в этом возрасте является показанием для медицинского обследования. Другие показания включают отсутствие менструаций к 14 годам в сочетании с признаками гирсутизма, сведениями о тяжелых физических нагрузках или нарушениях пищевого поведения, а также отсутствие менструаций в любом возрасте с симптомами непроходимости влагалища или отсутствие менструаций спустя 3 года после телархе. **Вторичная аменорея** — это прекращение менструаций на срок более 3 месяцев в любой период после менархе.

Первичная аменорея может быть результатом функциональных или анатомических аномалий гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки или влагалища. Наиболее частыми причинами являются ранняя овариальная недостаточность и мюллерова агенезия.

Анамнез и физикальный осмотр должны дать ключ к выявлению причин. Непроходимость влагалища должна быть исключена у девочек с первичной аменореей, циклическими болями в животе и нормальными вторичными половыми признаками. Могут присутствовать абдоминальные массы, являющиеся результатом скопления крови. Препятствия оттоку менструальной крови, такие как неперфорированная девственная плева, видны при осмотре. Неперфорированная девственная плева имеет характерный вид выпуклости синего цвета между малыми половыми губами. Другие препятствия оттоку менструальной крови требуют визуализационных исследований для подтверждения диагноза. Ректоабдоминальное исследование может обнаружить гематокольпос или гематометру. Оценка эндокринной функции требуется при первичной аменорее у девочек с отсутствием вторичных половых признаков и отсутствием каких-либо отклонений в анамнезе и при физикальном осмотре. Повышенные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (более 25 МЕ/л) при двух измерениях с интервалом 4 недели указывают на первичную овариальную недостаточность, которая может быть отражением дисгенезии или агенезии яичников и требует проведения кариотипирования. Распростра-

ненной причиной является **синдром Тернера**, однако следует исключить другие хромосомные аномалии, например носительство премутации ломкой Х-хромосомы и аутоиммунные заболевания. Низкие уровни ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) свидетельствуют о дисфункции гипоталамуса, причиной которой может быть задержка развития (часто наследственная), дефицит гонадотропина, поражения центральной нервной системы (ЦНС) или обратимый гипогонадотропный гипогонадизм (хронические заболевания, низкий вес, стрессы). Дополнительные гормональные исследования могут включать анализ тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. Гипотиреоз является распространенной причиной менструальной дисфункции. Должна быть исключена также пролактинома, хотя она и является редкой.

Наиболее распространенными причинами вторичной аменореи являются беременность, анорексия/стресс (низкие уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола) и **синдром поликистозных яичников (СПКЯ)**. При СПКЯ могут присутствовать признаки избытка андрогенов, такие как акне, гирсутизм, набор веса и, при инсулинорезистентности, акантоз. Если присутствуют признаки гирсутизма или вирилизации, необходимо измерить уровни свободного и общего тестостерона, андростенедиона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), чтобы исключить опухоли яичников и надпочечников. Нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона исключает **врожденную гиперплазию надпочечников** с поздним дебютом. Диагноз СПКЯ у девочек-подростков может быть затруднен из-за наложения признаков нормального полового развития и СПКЯ. После исключения других причин нерегулярных менструаций и гиперандрогенизма диагноз СПКЯ может быть поставлен при редких менструациях (или аменорее) в течение более 2 лет после менархе в сочетании с клиническими и биохимическими свидетельствами гиперандрогенизма. Гиперандрогенизм у девочек-подростков определяется как умеренный или выраженный гирсутизм, персистирующие акне (плохо поддающиеся лечению) или постоянно высокие уровни общего и свободного тестостерона. Определенных морфологических критериев для выявления поликистоза яичников у подростков при визуализационных исследованиях нет, поэтому проведение УЗИ для диагностики СПКЯ в этой возрастной группе нецелесообразно. У пациенток может быть нарушена толерантность к глюкозе, может присутствовать гиперхолестеринемия, поэтому следует провести скрининг на эти нарушения.

У пациенток с аменореей (первичной или вторичной), нормально развитыми вторичными половыми признаками, отрицательным тестом на беременность, нормальными уровнями пролактина и ТТГ и отсутствием признаков обструкции влагалища общий эффект эстрогенов (а не отдельно уровней эстрадиола) может быть выявлен с помощью **теста отмены прогестерона**. Для этого пациентке назначают 5–10 мг медроксипрогестерона (в зависимости от массы тела) в течение 5–10 дней. Если матка нормально развита, отвечает на стимуляцию эстрогеном (нормальная функция оси «гипоталамус — гипофиз — гонады») и нет препятствий оттоку менструальной крови, менструация должна наступить в течение недели после приема последней дозы прогестерона. Если менструация наступает, значит, аменорея является вторичной по отношению к ановуляции. Отсутствие кровотечения означает, что количество эстрогена недостаточно для стимуляции матки, т. е. присутствует системный дефицит эстрогенов.

Терапия аменореи зависит от причины. Ановуляция лечится либо циклической отменой прогестерона, либо комбинированными гормональными контрацептивами (КГК). Необратимая гипоталамическая аменорея связана с недостаточностью яичников и гипоэстрогенизмом. Лечение направлено на восполнение дефицита эстрогена и прогестерона с помощью комбинированной гормональной терапии или КГК. При обратимой гипоталамической аменорее терапия направлена на коррекцию исходной причины: снижение стресса, уменьшение физических нагрузок, изменение пищевого поведения. СПКЯ обычно эффективно лечится снижением веса, увеличением физической активности, отменой прогестерона, или КГК. При избытке андрогенов КГК уменьшает их выработку яичниками и повышает уровень глобулинов, связывающих половые гормоны, для снижения количества доступных андрогенов. Гирсутизм лечат спиронолактоном, и если присутствует инсулинорезистентность, метформин может восстановить овуляторный цикл. При необходимости прописывают контрацептивы.

Аномальное маточное кровотечение



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномальное влагалищное кровотечение

Нормальные овуляторные менструации происходят с интервалом от 21 до 45 дней, считая с первого дня менструации до первого дня следующей. Средняя длительность кровотечения — 3–7 дней; период свыше 7 дней считается увеличенным. Более 8 полностью пропитанных кровью прокладок или более 12 тампонов в сутки означают чересчур обильное кровотечение, хотя классическую менструальную кровопотерю трудно оценить. В таблице 69.1 перечислены расстройства менструального цикла в соответствии с новой номенклатурой и классификацией **аномальных менструальных кровотечений (АМК)** Международной федерации гинекологии и акушерства. Если менструальные нарушения неявные и неострые, полезно ведение менструального календаря. Обильные длительные и нерегулярные кровотечения в первый год после менархе часто означают физиологическую ановуляцию, однако требуют дальнейшей оценки, особенно если приводят к железодефицитной анемии или сопровождаются другими симптомами, такими как гиперандрогенизм, галакторея и т. д.

Дифференциальный диагноз при аномальном маточном кровотечении включает систему PALM-COEIN, представленную в таблице 69.2. Эта классификация принята многими клиническими руководствами. Категория PALM (*англ.* **p**olyp, **a**denomyosis, **l**eiomyoma, **m**alignancy — полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественная опухоль) включает редкие причины АМК в данной возрастной группе. Гораздо более распространенными причинами являются АМК-К (коагулопатия) и АМК-О (овуляторное кровотечение). **Ановуляция** — самая частая причина АМК в подростковом возрасте. Овуляция является поздним пубертатным событием. Без прогестерона, вырабатываемого желтым телом, эстрогены вызывают гиперплазию эндометрия и его нерегулярное отсло-

ТАБЛИЦА 69.1 Дефиниции менструальных нарушений

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК	ОПИСАТЕЛЬНЫЙ ТЕРМИН	ДЕФИНИЦИЯ
Частота	Частые менструальные кровотечения	Цикл < 21 дня
	Нечастые менструальные кровотечения	Цикл > 35 дней
Регулярность	Аменорея	Менструации отсутствуют 6 месяцев и более
	Нерегулярные менструальные кровотечения	Вариации в длительности цикла >20 дней
Длительность	Длительные менструальные кровотечения	> 8 дней
	Короткие менструальные кровотечения	< 2 дней
Количество	Обильные менструальные кровотечения	Кровопотеря > 80 мл
	Скудные менструальные кровотечения	Кровопотеря < 5 мл
Межменструальные кровотечения		Кровотечения между обычными менструациями

ение, которое приводит к кровотечению, которое может быть обильным, длительным и даже жизнеугрожающим. Прогестерон влияет на секреторную функцию эндометрия. Без прогестерона эндометрий отслаивается синхронно с сокращением миометрия и сосудов (вызывая дисменорею, но сокращая кровопотерю). В первые 1–2 года после менархе большинство циклов являются ановуляторными. После 1 года регулярных циклов нерегулярные кровотечения означают органические нарушения. Дифференциальный диагноз ановуляторного кровотечения в это время включает дисфункцию щитовидной железы, СПКЯ, дисфункцию надпочечников и гипофиза. Примерно 20% девочек с обильными и длительными менструациями имеют нарушения коагуляции (процент может быть выше при раннем менархе) и 10% имеют другие патологии. Коагулопатию следует подозревать, если уже первые менструации являются настолько обильными, что требуют госпитализации или переливания крови; если обычное лечение оказывается неэффективным или если в семейном или личном анамнезе есть данные о нарушениях коагуляции. При выявлении исходной патологии терапия должна быть направлена на устранение причины. Важно помнить, что АМК у подростков может быть результатом активной половой жизни, включая беременность, инфекции, передаваемые половым путем, и побочные эффекты контрацептивов (АКМ-Я — ятрогенное).

Сбор анамнеза, включая менструальный календарь и сведения о количестве выделений и сопутствующих симптомах, предшествует физикальному осмотру и гинекологическому осмотру девушек, ведущих половую жизнь. Физикальный осмотр включает выявление признаков анемии, наличия синяков и петехий, а также признаков гиперандрогенизма и заболеваний щитовидной железы. При необходимости проводят полный анализ крови, тест на беременность, определение уровня ТТГ и коагулограмму. При подозрении на СПКЯ или наличии признаков гиперандрогенизма выполняют анализ свободного или общего тестостерона и ДГЭА-С. У сексуально активных девушек следует исключить инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Структурные причины АМК в этом возрасте являются редкими, поэтому проведение УЗИ не играет роли в выявлении причин АМК.

ТАБЛИЦА 69.2 Дифференциальный диагноз аномального маточного кровотечения. Классификация PALM-COEIN

P — polyps — полипы
A — adenomyosis — аденомиоз
L — leiomyoma — лейомиома
M — malignancy — злокачественная опухоль
C — coagulopathies — коагулопатия
O — ovulatory disorder — овуляторное нарушение
E — endometrial — эндометриальное
I — iatrogenic — ятрогенное
N — not otherwise specified — без дополнительных уточнений

Непредсказуемые обильные и длительные менструации могут помешать посещению школы и выполнению социальных функций: железодефицитная анемия связана с низкой успеваемостью. **Лечение** требуется в том случае, если АМК снижает качество жизни. Хронические и острые кровотечения лечатся с помощью КГК; могут потребоваться неоднократные дневные дозы, пока кровотечение не будет взято под контроль. Иногда неконтролируемое кровотечение требует госпитализации, внутривенных вливаний, переливания крови и высоких доз эстрогена. Важно также восполнение дефицита железа. Если причиной кровотечений является незрелость гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, для регуляции менструального цикла используют КГК до тех пор, пока эндокринная система не достигнет зрелости; обычно бывает достаточно 6–12 месяцев терапии. КГК также прописывают (циклично или непрерывно) при обильных кровотечениях, связанных с **нарушениями коагуляции** (болезнь фон Виллебранда, дефекты тромбоцитов, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и т. д.). Дополнительной терапевтической опцией при сильных кровотечениях является транексамовая кислота, обладающая антифибринолитическим действием; однако она не регулирует цикл и не является контрацептивом. Если существуют противопоказания к эстрогенам, может назначаться только прогестиновая терапия. Внутриматочная система с высвобождением левоноргестрела, контрацептива длительного действия, обеспечивает 70% снижение кровопотерь при АМК, а также эффективную контрацепцию для сексуально активных подростков. Родители часто выражают озабоченность по поводу того, что их дочь станет более сексуально активна при использовании контрацептивов, однако имеющиеся данные этого не подтверждают.

Дисменорея



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Дисменорея

Наиболее частой жалобой молодых женщин являются болезненные менструации, или дисменорея, в первые 1–3 дня цикла. **Первичная дисменорея** описывается как боль внизу живота в отсутствие патологии органов малого таза и является признаком овуляции. Она обычно появляется в течение 1–3 лет после менархе с увеличивающейся частотой до 24 лет, когда устанавливается овуляторный цикл. Высвобождение простагландинов и лейкотриенов из отслаиваю-

щегося эндометрия после снижения уровня прогестеронов повышает тонус матки и увеличивает частоту и аритмичность ее сокращений. Это создает в матке избыточное давление и ишемию, которая повышает чувствительность болевых волокон к брадикинину и другим физическим стимулам.

Вторичная дисменорея — это менструальная боль, связанная с патологией органов малого таза. Она составляет 10% случаев дисменореи в этой возрастной группе и чаще всего вызвана **эндометриозом** или **воспалительным заболеванием органов таза**. У подростков эндометриоз обычно является легким или умеренным при лапароскопическом исследовании. Тяжелая дисменорея, начинающаяся сразу после менархе, может свидетельствовать об асимметричном препятствии оттоку крови (обструкция одной половины влагалища, или ипсилатеральная почечная аномалия, или функциональный несообщающийся рог матки). Типы дисменореи обычно дифференцируются на основании анамнеза и физикального осмотра. Вторичная дисменорея обычно более тяжелая, трудно поддается лечению и связана с атипичными чертами (хронические боли, дисхезия, диспареуния). Тяжелая дисменорея у пациентки с известной почечной аномалией может указывать на аномалию мюллерова протока. УЗИ является методом исследования при подозрении на обструктивные аномалии половых путей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является золотым стандартом для выявления сложных аномалий репродуктивной системы в этой возрастной группе. Лапароскопия требуется для установления диагноза эндометриоза и воспалительных заболеваний органов таза, хотя обычно она используется только в тех случаях, когда медикаментозная терапия не приносит результата.

Лечение первичной дисменореи обычно направлено на устранение наиболее беспокоящих симптомов. Терапия первой линии — это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, см. таблицу 69.3). Для достижения максимального обезболивающего эффекта НПВП должны приниматься до или сразу после начала менструации, при этом должна тщательно соблюдаться дозировка. Обычно НПВП нужны в первые 2–3 дня. Если они не приносят облегчения, можно добавить КГК или обратимые контрацептивы пролонгированного действия. Эти контрацептивы могут быть препаратами первой линии, если одновременно требуется эффективная контрацепция. Если дисменорея сохраняется, несмотря на использование КГК (более 4 месяцев), следует рассмотреть возможность альтернативного диагноза (например, эндометриоза). Если КГК неэффективны, может быть выполнена лапароскопия для подтверждения диагноза и удаления очагов эндометриоза. Однако чаще используют дополнительные опции для облегчения симптомов: диеногест (2 мг/день), депо медроксипрогестерона ацетата (150 мг раз в 3 месяца) или введение внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы. Эндометриоз лечится агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (нафарелином или леупролидом) в сочетании с норетиндроном у девочек более старшего возраста (старше 16 лет), когда требуется облегчение симптомов.

ТАБЛИЦА 69.3 Лечение дисменореи

НПВП
Безрецептурные препараты
Ибупрофен или напроксен натрий каждые 4 часа
Рецептурные
Ибупрофен 400 мг перорально 4 раза в день
Напроксен 500 мг перорально сразу, затем 250–500 мг перорально 2 раза в день
Мефенаминовая кислота 500 мг перорально сразу, затем 250 мг 4 раза в день или 500 мг 3 раза в день
Диклофенак 100 мг перорально сразу, затем 50 мг 3 раза в день
Комбинированные гормональные контрацептивы — циклами или постоянно
Пилюли только с прогестагеном
Депо медроксипрогестерона ацетата 150 мг внутримышечно каждые 12–14 недель или 104 мг подкожно
Внутриматочная левоноргестрел-рилизинг система

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

БЕРЕМЕННОСТЬ

Средний возраст начала половой жизни в США — 17 лет для девочек и 16 лет для мальчиков; это соответствует другим развитым странам. Хотя возраст начала половой жизни примерно одинаков в разных социальных группах, распространенность подростковых беременностей выше среди населения с низким социоэкономическим статусом. Ежегодно во всем мире около 14 миллионов детей рождается от матерей в возрасте от 14 до 19 лет. Факторы риска подростковой беременности включают низкий социоэкономический статус, низкий уровень образования, низкую самооценку, недоступность контрацептивов, употребление алкоголя и наркотиков и неблагоприятную обстановку дома. В США каждый год регистрируется примерно 553 000 беременностей у женщин 15–19 лет. Почти 60% этих беременностей заканчиваются родами, 26% — абортами, оставшаяся часть приходится на выкидыши. Благодаря более широкому использованию контрацептивов число подростковых родов в США в 2013 году сократилось на 57% по сравнению с 1991 годом и достигло рекордно низкого уровня. Сохраненные подростковые беременности часто заканчиваются преждевременными родами и рождением детей с низким весом; кроме того, среди детей, рожденных от матерей-подростков, выше показатели неонатальной госпитализации и смертности, а также плохого обращения с детьми. Юные матери чаще оказываются безработными, у них меньше возможностей для продолжения образования. Дети, родившиеся в таких семьях, обычно хуже учатся в школе, чаще становятся алкоголиками и наркоманами, а также чаще сами становятся родителями в подростковом возрасте.

Риски при подростковой беременности связаны с поведением и социоэкономическим статусом, а также с биологическими факторами, обусловленными юным возрастом. При подростковых беременностях возраст до 15 лет связан с бóльшим риском, чем возраст старше 16 лет. Ведение подростковой беременности должно быть особенно тщательным для того, чтобы обеспечить ее благоприятный исход. Необходимо мультидисциплинарное наблюдение, обеспечение правильного питания и социальной поддержки.

Диагноз

Возможность беременности должна учитываться у любой девочки со вторичной аменореей. Часто девочки откладывают обращение к врачу на месяцы и скрывают свои половые от-

ношения. Иногда обращение к врачу продиктовано другими симптомами: рвотой, неопределенными болями, ухудшением поведения; при этом девочка сообщает о нормальных менструациях. Из-за разнообразия клинической картины важен тщательный сбор анамнеза и истории менструаций. Анализ мочи может показать беременность на 7–10-й день после зачатия. Следует установить, не имело ли место насилие или принуждение к половому контакту. Важно признать, что не все подростковые беременности являются нежелательными или незапланированными; кроме того, необходимо принимать во внимание семейные и культурные традиции.

При подтверждении беременности необходимо установить ее срок, чтобы определить план наблюдения. Для установления точного срока используют УЗИ. Дальнейшие опции включают сохранение беременности или аборт (если срок не превышает 20–24 недели). Если принято решение о сохранении беременности, девочка может оставить ребенка себе или отдать на усыновление. Решение лучше принимать с участием членов семьи.

Ведение беременности

Если принято решение о сохранении беременности, будущая мать нуждается в медицинском наблюдении, адаптированном к ее возрасту. По имеющимся данным, мультидисциплинарный пренатальный уход снижает риск преждевременных родов, рождения детей с низким весом и риск госпитализаций в отделение интенсивной терапии новорожденных. Медицинское наблюдение должно быть доступным для будущей матери. Необходимо оценить социоэкономический статус, чтобы оптимизировать уход за новорожденным и его развитие. Медицинские осмотры должны проводиться регулярно, чтобы контролировать изменения настроения, употребление алкоголя и наркотиков. Необходим скрининг на ИППП и признаки физического насилия, поскольку в этой возрастной группе частота подобных событий выше, чем среди взрослых. Беременность является частой причиной прекращения посещения школы, поэтому следует уделить особое внимание тому, чтобы убедить девочку не бросать школу во время и после окончания беременности. Следует также обсудить способы контрацепции на будущее, чтобы снизить количество повторных незапланированных беременностей.

Прекращение беременности

Если принято решение о прекращении беременности, девочку следует немедленно направить на аборт в толерантную медицинскую службу. Опции для прекращения беременности зависят от гестационного срока. Хирургические процедуры включают мануальную вакуумную аспирацию (< 8 недель гестации), кюретаж (< 12–14 недель гестации в зависимости от медицинского учреждения) и дилатацию с эвакуацией (14–20 недель гестации). На ранних сроках беременность может быть прекращена медикаментозно с помощью перорального мифепристона (RU-486) в сочетании с мизопростолом; метотрексата с мизопростолом или только мизопростола. Однако подростки часто обращаются к врачу слишком поздно для использования этого метода. Подросткам, выбравшим аборт, необходима психосоциальная поддержка и консультации по поводу использования контрацептивов в дальнейшем.

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Подростки могут вступать в половые отношения без использования надежных методов контрацепции. Хотя число подростков, использующих контрацептивы во время первого полового акта, увеличилось, 20% ими все еще не пользуются, и это в большей степени относится к подросткам раннего возраста. Все методы контрацепции значительно снижают риск беременности, если используются постоянно и правильно. Лучшая форма контрацепции — это та, которую выберет сам подросток, поэтому важно рассказать обо всех доступных опциях и поддержать выбор подростка. Контрацептивы делятся на одноразовые и контрацептивы пролонгированного действия. Хотя последние рекомендуются в качестве надежного метода предотвращения подростковых беременностей, родов и абортов, их использует лишь незначительная часть девушек. Однако исследования показывают, что при надлежащем информировании и отсутствии барьеров в виде стоимости и доступности многие предпочли бы этот метод. Важно также предупредить подростков, что гормональные контрацептивы и контрацептивы длительного действия не предохраняют от ИППП и чтобы снизить риск инфекции, следует использовать презерватив.

Стероидные контрацептивы

Контрацептивы пролонгированного действия

Имплантируемые

Подкожные импланты, содержащие этоногестрел, представляют собой единичные стержни, вводимые под кожу плеча с внутренней стороны. Такие импланты эффективны в течение 3 лет и имеют самый низкий риск наступления беременности (0,05% на 100 женщин в течение первого года использования). Первичным механизмом действия является подавление овуляции; дополнительная эффективность обеспечивается воздействием прогестина на цервикальную слизь и эндометрий. Возможна быстрая установка (в день обращения), если исключена беременность. Не обязательно вводить имплант в определенный день менструального цикла. Наиболее распространенным побочным эффектом являются нерегулярные и непредсказуемые кровотечения, особенно в первые три месяца использования. Подростков следует предупредить о возможных кровотечениях. Сообщается, что свыше 80% девочек используют импланты свыше 1 года.

Внутриматочные

Внутриматочные устройства (ВМУ) вводятся в матку, где из них высвобождаются либо ионы меди, либо левоноргестрел. Любой из этих методов безопасен для подростков. Стерильная реакция на инородное тело в полости матки является общим механизмом действия обоих ВМУ. Кроме того, медьсодержащие ВМУ нарушают функцию сперматозоидов и препятствуют оплодотворению, а левоноргестрел вызывает атрофию эндометрия и делает более густой цервикальную слизь. ВМУ с медью имеют самый длительный срок действия и могут использоваться до 10 лет, однако они могут увеличивать длительность кровотечений и вызывать дисменорею. ВМУ с левоноргестрелом содержат различные количества действующего вещества (13,5 мг или 52 мг), и длительность использования составляет 3 и 5 лет соответ-

ственно. Все левоноргестрел-содержащие ВМУ влияют на паттерны кровотечения. Системы с содержанием левоноргестрела 52 мг снижают объем крови, приводя к аменорее примерно у 20% пользователей в течение 1 года. Они используются в терапевтических целях при обильных кровотечениях и дисменорее. Системы, содержащие 13,5 мг левоноргестрела, также снижают кровопотери, но реже приводят к аменорее. Все ВМУ высокоэффективны (вероятность беременности < 1%, для левоноргестрела даже меньше). Хотя существует несколько повышенный риск воспаления в течение 21 дня после введения устройства, в дальнейшем риск снижается и уравнивается с риском для лиц, не использующих ВМУ. До введения ВМУ необходимо исключить наличие ИППП, а при положительных результатах — как можно скорее провести лечение, особенно если есть риск несоблюдения полового воздержания до введения ВМУ. Введение ВМУ у нерожавших женщин облегчается парацервикальной блокадой. Следует поощрять использование презервативов для снижения риска ИППП.

Гормональные инъекции

Депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) доступно в двух формах: внутримышечные инъекции 150 мг каждые 12–14 недель или подкожно 104 мг / 65 мл каждые 12–14 недель. Основной механизм действия — подавление овуляции с дополнительным эффектом прогестина на цервикальную слизь. Контрацепция с использованием только прогестина связана с нерегулярностью менструаций (70% аменорея и 30% частые кровотечения). При использовании ДМПА непрогнозируемым является набор веса. Средний набор веса составляет около 2,5 кг в течение первого года. Те, кто набирает более 5% собственного веса в первый период, имеют высокий риск увеличения веса в дальнейшем. Современные данные о возможном влиянии на минеральную плотность костей указывают на обратимость эффекта. Потенциальное влияние ДМПА на плотность костной ткани не должно препятствовать назначению этого метода после обсуждения возможных эффектов. Использование ДМПА дольше 1 года распространено меньше, чем использование имплантов.

Комбинированные гормональные контрацептивы

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) могут применяться перорально, трансдермально и вагинально. Все они содержат синтетический эстроген и прогестерон и подавляют секрецию гонадотропина, созревание овариальных фолликулов и овуляцию. Они также вызывают атрофию эндометрия (что препятствует имплантации бластоцисты) и делают более густой цервикальную слизь, что препятствует проникновению сперматозоидов. Абсолютные и относительные противопоказания к использованию КГК приведены в таблицах 69.4 и 69.5. При регулярном применении эффективность КГК составляет 99%, кроме того, они оказывают целый ряд положительных эффектов, не связанных с контрацепцией (уменьшают акне, смягчают дисменорею, снижают кровопотерю). К сожалению, обычное использование КГК подростками довольно часто заканчивается неудачей (беременностью), и их применение свыше 1 года нетипично. Доступны многочисленные варианты КГК с разным содержанием эстрогена и прогестина, а также разной длительностью действия и разными интервалами между приемом гормонов. Если есть сомнения в том, что девочка будет принимать пилюли ежедневно, назначать оральные КГК не следует. Контрацептивный пластырь (розовый пластырь площадью 25 см^2), содержащий этинилэстрадиол и норелгестромин, наклеивается на кожу торса, ягодиц или плеча на 1 неделю, после чего пластырь снимается и заменяется новым. Пластырь носят 3 недели, на четвертой неделе наступает кровотечение от отмены пластыря. Затем 4-недельный цикл повторяется. Для женщин весом более 90 кг пластырь менее эффективен. Контрацептивное влагалищное кольцо представляет собой гибкое кольцо из материала Silastic. Оно высвобождает с постоянной скоростью 15 мг этинилэстрадиола и 0,120 мг этоногестрела в день. Кольцо используется три недели, затем вынимается. Новое кольцо вставляется через 7 дней. Любые КГК можно использовать без недели перерыва, чтобы увеличить интервал между кровотечениями, вызванными отменой препарата.

После сбора анамнеза и физикального осмотра можно назначить прием КГК с первого дня следующего менструального цикла или использовать «быстрый старт». «Быстрый старт» означает начало приема препарата с любого дня цикла, обычно в день обращения, если есть возможность исключить беременность. Перед назначением КГК необходимо измерить давление, поскольку при гипертензии назначение этих препаратов противопоказано. В первые месяцы следует приглашать пациентку на осмотр ежемесячно, чтобы убедиться в том, что контрацептивы используются правильно.

ТАБЛИЦА 69.4 Абсолютные противопоказания к использованию комбинированных гормональных контрацептивов

Курение и возраст старше 35 лет и курение > 15 сигарет в день
Гипертензия (систолическое давление > 160 мм рт. ст., диастолическое > 100 мм рт. ст.) или сопутствующее заболевание сосудов
Венозная тромбоэмболия (без лечения или с лечением > 3 месяцев и высоким риском рецидива)
Венозная тромбоэмболия в анамнезе, риск рецидива
Серьезная хирургическая операция с длительной иммобилизацией
Ишемическая болезнь сердца
Кардиомиопатия, связанная с беременностью и родами, с умеренным или тяжелым нарушением сердечной функции, или развившаяся в течение 6 месяцев после беременности
Осложненная трансплантация солидных органов
Осложненный порок сердечных клапанов (легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, подострый бактериальный эндокардит в анамнезе)
Мигрень с фокальными неврологическими симптомами в любом возрасте
Рак молочной железы
Диабет с ретинопатией/нефропатией/нейропатией или длительность диабета более 20 лет
Тяжелый цирроз
Опухоль печени (аденома или гепатома)
Острый гепатит
Системная красная волчанка с положительным или неизвестным уровнем антифосфолипидных антител
Тромбогенные мутации

ТАБЛИЦА 69.5	Относительные противопоказания к использованию комбинированных гормональных контрацептивов
< 1 дня после родов и грудное вскармливание или < 21 дня после родов при отсутствии грудного вскармливания	
Адекватно контролируемая гипертензия	
Гипертензия с адекватным контролем или систолическое давление 140–159 мм рт. ст., диастолическое 90–99 мм рт. ст.	
Мигрень без ауры и возраст > 35 лет	
Симптоматическое заболевание желчного пузыря с лечением	
Кардиомиопатия, связанная с беременностью и родами, нормальная или незначительно нарушенная сердечная функция спустя 6 месяцев после беременности	
Холестаз, связанный с употреблением комбинированных оральных контрацептивов, в анамнезе	
Мальабсорбционная бариатрическая операция в анамнезе	
Перенесенный рак молочной железы без рецидивов болезни > 5 лет	
Венозная тромбоэмболия в анамнезе, низкий риск рецидива	
Острая венозная тромбоэмболия в стадии лечения, по крайней мере в течение 3 месяцев, низкий риск рецидива	
Курение и возраст старше 35 лет и курение < 15 сигарет в день	
Лекарственные взаимодействия (ритонавир-стимулируемые ингибиторы протеаз, некоторые противосудорожные средства [фенитоин, карбамазепин, примидон, ламотригин, топирамат, барбитураты], рифампицин, рифабутин)	

Первоначально побочные эффекты, такие как тошнота, болезненность груди и прорывные кровотечения, являются достаточно распространенными, но обычно проходят. Часто использование КГК не приводит к увеличению веса. Часто требуется 3–4 месяца использования одного КГК, чтобы оценить его приемлемость для данной пациентки. Если наблюдаются прорывные кровотечения, врач должен убедиться в том, что пациентка правильно применяет препарат (обычно это касается пероральных контрацептивов), прежде чем изменить метод контрацепции. Пациентки должны быть проинформированы о том, что делать, если они пропустили прием препарата. Врач обычно рекомендует использовать в первый месяц дополнительные средства контрацепции.

Прогестиновые контрацептивы

Хотя таблетки, содержащие только прогестин, *норэтиндрон*, используются не так часто, как КГК, они являются безопасной и эффективной формой контрацепции при постоянном применении. Эти контрацептивы выпускаются в упаковках по 28 таблеток и не требуют «безгормонального» периода. Они предотвращают наступление беременности благодаря снижению объема, повышению вязкости и изменению молекулярной структуры цервикальной слизи, что снижает вероятность проникновения сперматозоидов в матку. Кроме того, изменения эндометрия снижают потенциал для имплантации, а овуляция частично или полностью подавляется. Примерно у 40% женщин, использующих прогестиновые контрацептивы, продолжается овуляция. Эти контрацептивы назначают при наличии противопоказаний к эстрогенам (см. таблицу 69.4) или выраженных побочных эффектах, связанных с эстрогенами.

Барьерные методы

Презервативы

Латексные презервативы при правильном использовании обеспечивают защиту не только от беременности, но и от ИППП, включая ВИЧ. Презервативы из полиуретана и других нелатексных материалов чаще рвутся или соскальзывают. Презервативы могут предпочесть те, кто не живет регулярной половой жизнью. Латексные и полиуретановые презервативы можно купить в аптеке без рецепта. Женские презервативы из полиуретана могут обеспечить дополнительную защиту, однако молодежь считает их неэстетичными. Презервативы обычно рекомендуются подросткам как дополнительное средство защиты. Любого подростка, использующего барьерные контрацептивы, следует проконсультировать относительно мер экстренной контрацепции.

Губки, колпачки и диафрагмы

Влагалищная губка — синтетическая губка, пропитанная спермицидами, эффективна в течение 24 часов после полового акта. По сравнению с другими методами губки являются менее надежными. Ноноксинол-9 (спермицид) повышает риск раздражения и ранок влагалища и шейки матки, а значит, риск заражения ВИЧ. Шеечный колпачок, изготовленный из силикона, имеет несколько размеров: выбор размера зависит от истории предшествующих беременностей. Колпачок надевается на шейку матки перед половым актом. Этот метод технически сложен, особенно для подростков. Диафрагма является внутривлагалищным барьерным методом в сочетании со специальным гелем. Введение диафрагмы технически менее сложно, чем колпачка, но она должна быть подобрана по размеру. Исследования эффективности диафрагмы и колпачка проводились в сочетании со спермицидным гелем, который уже не применяется. Таким образом, эффективность этих методов в сочетании с использованием лубриканта, содержащего кислоту для подавления подвижности сперматозоидов, неизвестна. Все эти средства не должны удаляться в течение 6 часов после полового акта для их оптимального действия.

Экстренная посткоитальная контрацепция

Экстренная посткоитальная контрацепция должна обсуждаться на каждом врачебном приеме. Рецепт следует выдать заранее, если средства для экстренной контрацепции не продаются без рецепта. Экстренная контрацепция (ЭК) снижает риск беременности после незащищенного полового акта. Показания и противопоказания для экстренной контрацепции перечислены в таблице 69.6. Существует несколько форм ЭК. Медьсодержащее ВМУ может быть введено в течение 7 дней после незащищенного секса; эффективность этого метода 99%. Две таблетки левоноргестрела 0,75 мг за один прием (общая доза 150 мг) одобрены для использования в течение 72 часов после полового акта и действуют в течение 5 дней. Эффективность тем выше, чем раньше приняты таблетки после незащищенного полового акта. У женщин с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м^2 эффективность может быть ниже, тем не менее, независимо от ИМТ, этим методом стоит воспользоваться, если ЭК с медьсодержащим ВМУ недоступна или невозможна. Может быть прописан любой КГК в двух дозах, эквивалентных 100 мг этинилэстрадиола и 500 мкг левоноргестрела, с интервалом 12 часов. Метод КГК связан со значительно большей частотой тошноты и рвоты, чем контрацептивы, в которых используется только прогестин, и менее эффективен. Мифепристон с антипрогестиновым эффектом

ТАБЛИЦА 69.6	Экстренная контрацепция
ПОКАЗАНИЯ	
• Контрацепция не применялась во время полового акта	
• Повреждение или соскальзывание презерватива	
• Смещение диафрагмы или шеечного колпачка/удаление ранее чем через 6 часов	
• Пропущенный прием гормонального контрацептива	
• Неудачно прерванный половой акт (эякуляция произошла на гениталии или во влагалище)	
• Изнасилование, если жертва не использовала контрацептивы	
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	
• Уже имеющаяся беременность	
• При противопоказаниях к эстрогену следует использовать прогестерон	
• Аномалии матки — противопоказания к использованию внутриматочных устройств	

является эффективным ЭК в дозе 30 мг, однако он не одобрен в США для этих целей. После использования ЭК следует провести тест на беременность, если менструация не наступила в течение 21 дня после использовании прогестина или ВМУ, или в течение 28 дней после использования КГК. Молодых женщин, которые используют ЭК, следует проинформировать об альтернативных методах контрацепции.

Прерванный половой акт

Прерванный половой акт является распространенным методом контрацепции, используемым сексуально активными подростками. Он неэффективен, поскольку часть спермы попадает во влагалище до эякуляции, к тому же своевременное прерывание акта не всегда осуществимо.

Календарный метод (периодическое воздержание)

Календарный метод основан на периодическом воздержании от секса непосредственно до, во время и после овуляции. Этот метод требует точного знания цикла, признаков овуляции и дисциплины. У подростков цикл часто непрогнозируемый, и поэтому трудно определить время овуляции, а следовательно, этот метод не может считаться безопасным.

Оральный и анальный секс

Некоторые подростки практикуют оральный и анальный секс, поскольку считают, что при этом не требуется контрацепция. Многие даже не считают это настоящим сексом. При этом подростки не используют презервативы, и поэтому риск ИППП сохраняется. Подросткам следует специально задать вопросы о вневлагалищных сексуальных практиках, поскольку эти виды секса требуют консультаций и скрининга на ИППП, в том числе на ВИЧ.

ИЗНАСИЛОВАНИЕ

Изнасилование — это юридический термин, обозначающий половой акт, совершенный без согласия. Почти половина жертв насилия — подростки, и в 50% случаев насильник известен. Хотя сбор доказательств для следствия является важным, основная задача врача состоит в установлении доверительных отношений с пациентом во время выполнения этих функций. Врач должен установить детали нападения, время между актом насилия и обращением в медицинское учреждение; выяснить, смывала ли жертва следы, зафиксировать дату последней менструации и собрать информацию о предшествующей сексуальной активности, если таковая была.

Для получения оптимальных результатов биологический материал для полицейского расследования должен быть собран не позднее 72 часов после эпизода. Одежда, особенно белье, помещается в бумажный пакет (пластиковый удерживает влагу, способствуя росту микроорганизмов, уничтожающих следы). Пациентку следует осмотреть на предмет следов избиения и укусов, а также оральных, генитальных и анальных травм. Фотографии являются лучшим доказательством наличия повреждений. Следует взять образцы материала из-под ногтей, изо рта, влагалища, с лобка и из ануса. Современный набор для фиксирования следов сексуального насилия позволяет получить образцы ДНК из спермы, слюны, крови, подногтевого содержимого и лобковых волос. Влажный образец влагалищных выделений при микроскопическом исследовании показывает наличие или отсутствие спермы. Следует взять материал для бактериального посева на определение ИППП, однако часто результаты бывают отрицательными (если только пациентка не была заражена ранее), так как требуется 72 часа, чтобы бактериальная нагрузка стала достаточной для посева. Необходимо также взять кровь для анализа на ВИЧ и сифилис (тест Лаборатории исследования венерических заболеваний VDRL). Все полученные материалы должны быть оформлены и храниться таким образом, чтобы они не были подвергнуты сомнению в суде.

Терапия после изнасилования включает профилактику беременности с помощью ЭК, профилактику ИППП и, если необходимо, введение иммуноглобулинов и вакцины против гепатита. Единичная пероральная доза цефиксима 400 мг и азитромицина 1 г используется для лечения хламидиоза, гонореи и сифилиса. Альтернативный режим включает единичную внутримышечную дозу цефтриаксона 125 мг с единичной пероральной дозой азитромицина 1 г. Для профилактики бактериального вагиноза и *Trichomonas* рекомендуется единичная пероральная доза метронидазола 2 г. Если известно, что насильник является ВИЧ-положительным и произошел контакт жертвы с кровью, генитальными выделениями или другими потенциально опасными жидкостями организма, а жертва обратилась за помощью в течение 72 часов, необходимо как можно скорее начать 28-дневный курс высокоэффективной антиретровирусной терапии. Если ВИЧ-статус насильника неизвестен, следует использовать индивидуальный подход в отношении профилактики с оценкой риска инфицирования (травма во время нападения, распространенность ВИЧ в регионе, характер контакта) и желания пациентки. Следует также проконсультироваться со специалистом по ВИЧ-инфекции. Повторный посев, анализ образцов и тест на беременность необходимо повторить через три недели после эпизода насилия, затем через 12 недель провести серологический анализ на сифилис, гепатит и ВИЧ. Насилие может иметь долговременные последствия, поэтому пациентке должна быть оказана психологическая помощь, например в местной службе оказания помощи жертвам насилия.

ГЛАВА 70

Нарушения пищевого поведения

Нарушения пищевого поведения являются распространенными хроническими заболеваниями среди подростков, особенно девочек. Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям (пятое издание) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V*), относит их к психическим расстройствам. Диагноз в раннем подростковом возрасте (до начала бурного роста и менструаций) может не соответствовать типичным диагностическим критериям (таблица 70.1).

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

Распространенность нервной анорексии среди девочек-тинейджеров составляет 1,5%, соотношение девочек и мальчиков 20:1; нарушение носит семейный характер. Причина нервной анорексии неизвестна, однако включает сложные взаимодействия между социальными, психологическими, биологическими факторами и средой (рис. 70.1); факторы риска представлены на рис. 70.2.

Клинические проявления и диагноз

Скрининг на нарушения пищевого поведения является важным, и его лучше проводить в рамках общего психосоциального скрининга на выявление склонности к рискованному поведению (см. таблицу 67.1). Хотя рекомендуется опрашивать подростков конфиденциально, юноша или девушка могут

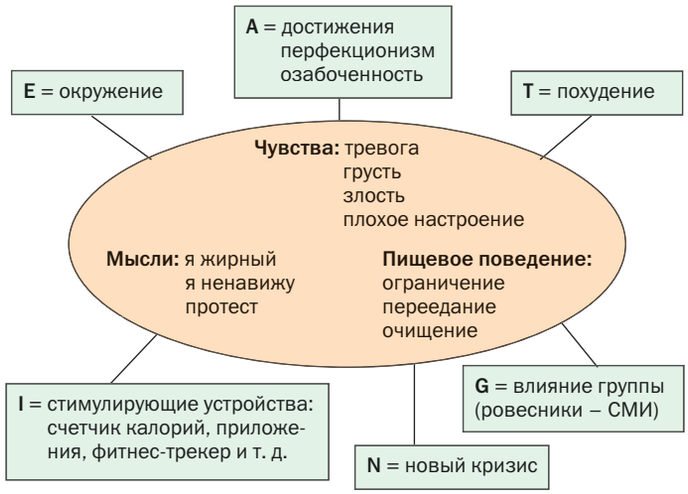


РИС. 70.1 Цикл нарушения пищевого поведения

преуменьшать проблему, поэтому важно также поговорить с родителями без присутствия подростка. Первым событием, которое обычно описывают, является изменение поведения в отношении еды или физических нагрузок (одержимость едой, постоянные мысли о еде, изменения настроения). У пациентов обычно складывается неправильное представление о себе, они чувствуют себя толстыми, несмотря на то, что это противоречит объективной картине. Реакция родителей на эту ситуацию может быть разной: гнев, самообвинение, повышенное внимание к дочери/сыну, игнорирование проблемы или одобрение подобного поведения.

Врач не должен начинать с осуждения, следует собрать информацию и оценить дифференциальный диагноз. **Дифференциальный диагноз** снижения веса включает гастроэзофагеальный рефлюкс, пептическую язву, злокачественную опухоль, хроническую диарею, мальабсорбцию, воспалительное заболевание кишечника, повышенные энергетические потребности организма, поражение гипоталамуса, гипертиреоз, сахарный диабет и болезнь Аддисона. Следует также рассмотреть возможность психических нарушений (наркомания, депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство).

Клиническая картина анорексии может включать ношение одежды не по размеру: слишком большой, мешковатой, скрывающей фигуру, или, наоборот, слишком тесной. Другие признаки включают тонкие волосы на лице и туловище (напоминающие лануго), грубую шелушащуюся кожу, брадикардию, пониженную температуру, снижение индекса массы тела, разрушение зубной

ТАБЛИЦА 70.1 Вехи нормального подросткового развития

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ СТАДИИ	ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ СПРОВОЦИРОВАТЬ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ
Ранний подростковый возраст — осознание собственного тела	Боязнь взросления
Средний подростковый возраст — растущее самосознание	Протестные настроения Влияние средств массовой информации, образов моделей и знаменитостей Соперничество, стремление выделиться
Старший подростковый возраст — самоидентичность	Тревога и беспокойство по поводу будущего Необходимость контроля

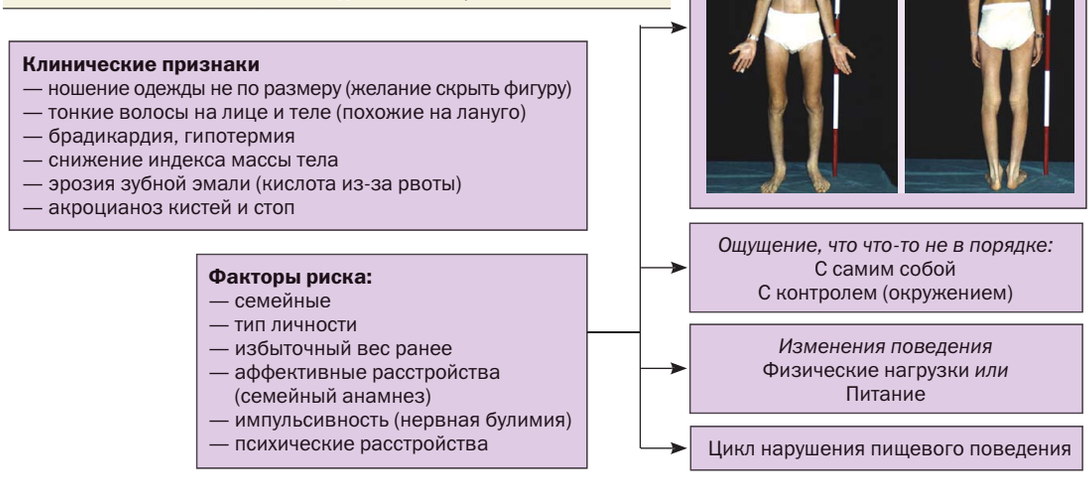


РИС. 70.2 Путь к нарушениям пищевого поведения

эмали (результат действия кислоты при рвоте) и акроцианоз кистей и стоп. Признаки гипертиреоза при этом отсутствуют (см. главу 175). Диагностические критерии нервной анорексии приведены в таблице 70.2.

Лечение и прогноз

Лечение требует мультидисциплинарного подхода, совмещая программу питания, а также индивидуальную и семейную терапию. Диетотерапия включает добровольный прием пищи через регулярные интервалы, либо специальное пероральное питание, либо питание через назогастральный зонд. Когда витальные признаки нормализуются, важно детально обсудить с пациентом и его родителями план лечения и заключить своеобразный контракт. Первым шагом является восстановление веса тела. Для этого может потребоваться госпитализация (таблица 70.3). После того как вес пациента достигнет 80% нормального, пациенту дается свобода в выборе темпов дальнейшего набора веса. Прогноз включает смертность 3–5% (самоубийство, истощение), развитие симптомов булимии (30%) и персистирующий синдром нервной анорексии (20%).

НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота

В таблице 70.4 представлены диагностические критерии нервной булимии. Распространенность нервной булимии составляет 5% среди студенток колледжей. Соотношение женщин и мужчин 10:1. За эпизодами жадного быстрого поглощения продуктов, которые воспринимаются подростками как запрещенные или неподобающие, следуют приступы рвоты. Обильная рвота, использование слабительных и мочегонных средств приводят к метаболическим нарушениям. Эпизоды переедания и потеря контроля над питанием характерны для девушек со слегка избыточным весом, ранее сидевших на диете.

ТАБЛИЦА **70.3**	Основания для госпитализации пациента с анорексией
Потеря веса > 25% идеального*	
Риск суицида	
Брадикардия, гипотермия	
Обезвоживание, гипокалиемия, дистимия	
Амбулаторное лечение не дало результатов	

* Даже меньшая потеря в раннем подростковом возрасте требует госпитализации.

ТАБЛИЦА **70.2**	Диагностические критерии нервной анорексии
Отказ поддерживать вес тела на минимальном (или выше) уровне нормы для данного возраста и роста (например, снижение веса до < 85% идеального)*	
Упорная боязнь набрать вес, потолстеть, даже если на самом деле вес ниже нормы	
Отрицание серьезности чрезмерного снижения веса — нарушение объективного восприятия собственного веса и формы	
Аменорея в постменархе у девочек	

* У слишком юных подростков критерии могут не соблюдаться и возможен более широкий спектр признаков.

Обучение основам правильного питания и методы аутотренинга используются для того, чтобы помочь пациенткам осознать неадекватность своего поведения и изменить пищевые привычки. Пациенты с нервной булимией могут отвечать на терапию антидепрессантами, которые позволяют контролировать импульсивное поведение и/или депрессию. У таких пациентов могут быть аффективные расстройства в семейном анамнезе. Часто пациентов преследует чувство вины и стыда за свои поступки. Серьезной проблемой являются самоубийства и попытки самоубийства (5%).

ГЛАВА 71

Наркомания

Возраст, в котором подростки впервые пробуют «уличные» наркотики, снижается (сейчас < 12 лет), и женская наркомания уже обгоняет мужскую. Девяносто процентов взрослых курильщиков пристрастились к сигаретам в подростковом возрасте. Употребление марихуаны и стимулирующих веществ растет. Среди подростков раннего возраста и коренных американцев популярны ингаляционные вещества (растворители, аэрозоли). Резко выросло употребление *клубных наркотиков* среди подростков из обеспеченных семей на рейв-вечеринках (3,4-метилендиоксиметамфетамин [«экстази»]) и так называемых наркотиков «для изнасилования на свидании» (*англ.* date-rape drugs) (гамма-гидроксибутират или флунитразепам [Рогипнол]). Мальчики, которые хотят добиться атлетического телосложения, употребляют анаболические стероиды.

Вопросы, касающиеся наркотиков, не должны звучать осуждающе, беседу следует вести в дружественной манере. Врач должен выяснить тип употребляемых веществ, частоту, время и обстоятельства, а также эффект, который наркотики оказывают на подростка. Таблица 71.1 может быть использована в качестве скринингового инструмента. Физических признаков, указывающих на употребление наркотиков, немного, даже у наркоманов со стажем. Подросток может оказаться в медицинском учреждении из-за передозировки, интоксикации или состояния психоза, вызванного употреблением галлюциногенов, таких как фенциклидин («ангельская пыль»). Клубные наркотики имеют прямые (кома, судороги) или косвенные (склонность к сексуальной агрессии, обезвоживание) нежелательные эффекты. Анабо-

ТАБЛИЦА **70.4**	Диагностические критерии нервной булимии
Повторяющиеся эпизоды переедания, по крайней мере дважды в неделю в течение 3 месяцев, характеризующиеся следующим:	
	Съедание количеств пищи, явно превышающих нормальные порции
	Ощущение отсутствия контроля за едой во время эпизода (невозможность остановиться или контролировать количество съеденного)
	Компенсаторное поведение для предотвращения набора веса (насильно вызванная рвота, злоупотребление слабительными или диуретиками, усиленные тренировки)
	Зависимость самооценки от веса и формы тела
	Нарушения не ограничиваются только эпизодами нервной анорексии

лические стероиды также вызывают прямые (гинекомастия и атрофия яичек) и косвенные (резкая смена настроения, склонность к насилию) побочные эффекты.

ОСТРАЯ ПЕРЕДОЗИРОВКА

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Судороги и другие пароксизмальные нарушения
Атаксия
Измененный ментальный статус

Многие вещества (алкоголь, амфетамины, опиоиды, кокаин) могут привести к интоксикации, требующей экстренной медицинской помощи; часто это случается уже при первом употреблении (таблица 71.2). Первоначальные действия должны быть направлены на обеспечение поддерживающе-

ТАБЛИЦА 71.1 Скрининговый инструмент для подростковой наркомании (CRAFFT)

C (car)	Автомобиль	Вождение под действием наркотиков
R (relax)	Релаксация	Использование наркотиков для расслабления, улучшения самочувствия
A (alone)	Одиночество	Употребление алкоголя/наркотиков в одиночестве
F (forgetting)	Забывание	Неспособность вспомнить события после употребления алкоголя/ наркотиков
F (family/ friends)	Семья/ друзья	Семья и друзья советуют отказаться от наркотиков
T (trouble)	Проблемы	Проблемы из-за употребления наркотиков

ТАБЛИЦА 71.2 Наркотические вещества, употребляемые подростками: названия и острые эффекты

ВЕЩЕСТВО (УЛИЧНОЕ/ АЛЬТЕРНАТИВНОЕ НАЗВАНИЕ)	ЭФФЕКТЫ И ФАКТЫ	СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ (ВРЕМЯ ДЕЙСТВИЯ)	ВЫЯВЛЕНИЕ
Алкоголь	Расторможенность, атаксия, затрудненная речь, угнетение респираторной системы и ЦНС	Пероральный (зависит от количества и толерантности)	Кровь и моча
Никотин	Релаксация, зависимость, ↑ давления, ↑ ЧСС, ↓ температуры	Ингаляционный (минуты); вдыхание, капание, жевание	Моча (до 1 месяца)
Марихуана (каннабис, травка)	Эйфория, релаксация, ↑ аппетита, ↓ времени реакции	Ингаляционный (минуты) Пероральный (30 минут +)	Моча (до 1 месяца)
СТИМУЛЯТОРЫ			
Кокаин (кокс, крэк)	Энергия, эйфория Бессонница, ↓ аппетита, раздражительность, паранойя	Втягивание носом (быстрый, сильный эффект) Пероральный (более длительный эффект)	Моча (до 48 часов)
Амфетамины (колеса, «черные красотки», лед)	Бессонница, ↓ аппетита, сердечная аритмия, гипертензия	Ингаляционный, пероральный, инъекция	
ГАЛЛЮЦИНОГЕНЫ			
Мескалин (метла, кактус, меск)	Психоз, расширение зрачков	Инъекция, вдыхание, проглатывание (начало 20–90 минут, длительность 6–12 часов)	Иммуноанализ
Псилобицин (грибы, волшебные грибы)	Дисфория	Проглатывание (сушеные, сырые грибы, чай) (начало 20–90 минут, длительность 6–12 часов)	
ЛСД (кислота)	Артистические способности, «Небо в алмазах»	Пероральный (таблетки, жидкость [пропитанную бумагу помещают в рот]) (начало 20–90 минут, длительность 6–12 часов)	
Фенциклидин (PCP, «ангельская пыль»)	Цветные точки Суицидальные попытки	Проглатывание, вдыхание, инъекция (начало 20–90 минут, длительность 6–12 часов)	
МДМА (экстази, молли) (стимулятор и галлюциноген)	Эйфория, сонливость, нарушение памяти	Пероральный (таблетки или жидкость) (длительность 3–6 часов)	Не определяется анализом мочи
ОПИОИДЫ	Эйфория, атаксия, миоз, затрудненная речь	Пероральный, внутривенный, вдыхание, нюхание	Моча или кровь
Героин (эйч, лошадь, smack)	Эйфория, чередование бодрости и сонливости	Инъекция, курение, вдыхание	
Опиум и героин (свободное основание)	Распространенная среди подростков смесь	Инъекция, курение	
Оксикодон (хлопок, деревенский)	Обезболивание, седация	Пероральный, внутривенный, ингаляционный	
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ			
Флунитразепам (Рогипнол, наркотик «для изнасилования на свидании»)		Часто в смеси с алкоголем	Моча (1–24 часа)
Седативные вещества (барбы, сонники)	Седация	Пероральный	Моча или кровь
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ВЕЩЕСТВА (РАСТВОРИТЕЛИ, ГАЗОЛИН)	Подобно алкоголю	Ингаляционный	
АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ	Создают атлетическую фигуру	Пероральный	Моча

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты.
Данные из: *Департамент здоровья и социальных служб США. Снижение использования табака: отчет главного хирурга; Атланта, Джорджия: Департамент здоровья и социальных служб США, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальный центр профилактики хронических заболеваний и здоровому образу жизни, Офис курения и здоровья* (https://www.cdc.gov/tobacco/data....statistic/sgr/2000/complete.... report/index.htm; 2000)

го лечения; после устранения эффектов интоксикации необходима консультативная помощь.

Распространенные побочные эффекты (с методами лечения): паранойя (галоперидол), судороги (диазепам), гипертермия (медленное охлаждение), гипертензия (бета-блокаторы), передозировка опиоидов (налоксон).

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Злоупотребление алкоголем может вызвать острый гастрит и острый панкреатит. Внутривенное введение наркотиков приводит к гепатиту В, бактериальному эндокардиту, остеомиелиту, септической легочной тромбоэмболии, инфекциям и СПИДу (синдрому приобретенного иммунодефицита). Длительное использование марихуаны и табака связано с бронхоконстрикцией и бронхитом. Постоянное употребление алкоголя и наркотиков приводит к таким психосоциальным последствиям, как воровство, проституция, наркодилерство, безработица, отсутствие образования, социальная изоляция.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение подростковой наркомании зависит от множества индивидуальных факторов. Из-за высокой аддиктивности (физической и психологической) многих наркотических веществ рекомендуется направлять подростков в стационарные центры лечения наркозависимости.

Рекомендуемая литература

ACOG Committee Opinion No 651. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(6): e143–e146.

Blake K, Mann K, Kutcher M. The structured communication adolescent guide (SCAG). *MedEdPORTAL*. https://www.mededportal.org/publication/798; 2008. Accessed November 8, 2016.

Brodie N, Silberholz EA, Spector ND, et al. Important considerations in adolescent health maintenance: long acting reversible contraception, human papillomavirus vaccination and heavy menstrual bleeding. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6): 778–785.

Das JK, Salam RA, Arshad A, et al. Interventions for adolescent substance abuse: an overview of systematic reviews. *J Adolesc Health*. 2016; 59(4S): S61–S75.

Fleming N, O'Driscoll T, Becker G, et al; CANPAGO COMMITTEE. Adolescent pregnancy guidelines. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(8): 740–759.

Hartman L, Monasterio E, Hwang L. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012; 24: 221–263.

Keel PK, Brown TA. Update on course and outcome in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010; 43(3): 195–204.

Klein D, Goldenring J, Adelman W. HEEADSSS 3.0 the psychosocial interview for adolescents updated for a new century fueled by media. *Contemp Pediatr*. 2014; 31: 16–28.

Lauterstein D, Hoshino R, Gordon T, et al. The changing face of tobacco use among United States youth. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014; 7(1): 29–43.

Norris ML, Spettigue WJ, Katzman DK. Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 213–218.

The Emergency Contraception Website. Office of Population Research, Princeton, NJ. http://ec.princeton.edu/; 2016 Accessed November 8, 2016.

Williams C, Creighton S. Menstrual disorders in adolescents: review of current practice. *Horm Res Paediatr*. 2012; 78(30): 135–143.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 67

Оценка состояния здоровья и подростковых проблем

Общая оценка

- Ведущие причины подростковой смертности в США:
  - Непреднамеренные травмы (транспортные происшествия), самоубийства, убийства.
- Физические симптомы у подростков часто связаны с психосоциальными проблемами.
- Психосоциальный анамнез должен включать факторы защитного и рискованного поведения.

Ключевые моменты при опросе подростка

- Конфиденциальное обсуждение.
- Отделение от взрослого.
- Отсутствие осуждения, установление контакта через обсуждение интересующих подростка вопросов — хобби, кино, социальных сетей и т. д.
- Подход HEADDSS (дом, школа [друзья/враги], занятия, наркотики [алкоголь/сигареты/э-сигареты], питание, депрессия [попытки суицида], секс, самосознание).
- Объясните, какие моменты не могут оставаться конфиденциальными: суицидальные намерения, причинение вреда кому-либо; факты физического или сексуального насилия/ненадлежащей родительской заботы в отношении самого подростка или причинение/планирование насилия со стороны подростка.

Зрелые несовершеннолетние

- Обладают компетенцией и способностью понимать (независимо от возраста).
- Могут получать лечение без согласия родителей.
- Любое медицинское вмешательство должно производиться в интересах подростка (подтверждается документально).

ГЛАВА 68

Медицинское наблюдение здорового подростка

Лабораторные и физические изменения

- Высокий гематокрит (у мальчиков >, чем у девочек) из-за андрогенной симуляции костного мозга.
- Уровни щелочной фосфатазы в период пубертата повышены из-за ускоренного ремоделирования костей.
- Усугубление легкого сколиоза из-за быстрого роста.

Физическое развитие подростков (у афроамериканцев начинается раньше)

- У девочек начинается в 8–13 лет (стадии I–II по шкале Таннера) с телархе (набухание грудных желез), пубархе (подмышечные волосы, запах тела, легкие акне).
- Резкое ускорение роста происходит через 1 год после телархе (стадии III–V по шкале Таннера).
- Менархе (средний возраст — 12,5 года).

- У мальчиков начинается в 9–14 лет (стадии I–II по шкале Таннера) с увеличения яичек, пубархе (подмышечные волосы и волосы на лице, запах тела, легкие акне).
- Увеличение полового члена, затем резкий рост.

СТАДИЯ	ВОЗРАСТ (ЛЕТ)	ХАРАКТЕРИСТИКИ
Ранний подростковый возраст	10–14	Акцент на внешности, неуязвимость, высокая роль ровесников, отсутствие мыслей о будущем, конкретное мышление
Средний подростковый возраст	15–17	Рискованные эксперименты, самосознание, отсутствие мыслей о будущем, конкретное мышление
Старший подростковый возраст	18–21	Планирование будущего, отделение от семьи, формально-операционное мышление

ГЛАВА 69
Подростковая гинекология

- Обследование в связи с первичной аменореей рекомендуется в возрасте 15 лет или раньше при наличии циклических болей внизу живота, подозрения на нарушение пищевого поведения, гиперандрогенизма.
- При аменорее необходимо исключить беременность.
- Лечение обратимой гипоталамической аменореи (нарушения пищевого поведения, стресс) направлено на устранение причины для восстановления менструаций.
- Физиологическая ановуляция является самой распространенной причиной аномального менструального кровотечения (АМК) у подростков; лечение назначают, если симптомы влияют на качество жизни.
- Коагулопатию следует подозревать, если обильные менструальные кровотечения начинаются сразу после менархе, особенно в сочетании с анемией или нарушениями свертываемости крови в семейном/личном анамнезе.
- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) трудно диагностируется в подростковом возрасте из-за наложения симптомов заболевания на признаки полового созревания; диагноз ставится на основании редких менструаций в сочетании с клиническими и биохимическими признаками гиперандрогенизма.
- Первая линия терапии первичной аменореи должна предусматривать необходимость контрацепции и включает комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), прогестиновые контрацептивы и внутриматочное устройство (ВМУ) с левоноргестрелом.
- Если нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и гормональные контрацептивы неэффективны против дисменореи, следует искать вторичные причины (эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, аномалии мюллерова протока).
- Мультидисциплинарный пренатальный уход может снизить риски, связанные с подростковой беременностью (преждевременные роды, рождение детей с низким весом, неонатальные госпитализации в отделение интенсивной терапии).
- Обратимые методы контрацепции пролонгированного действия доступны для подростков, имеют высокий показатель длительного использования и должны быть рекомендованы в качестве методов первой линии.
- При использовании барьерных методов необходимы консультации по экстренной контрацепции.

ГЛАВА 70
Нарушения пищевого поведения

Нервная анорексия (1–2% девочек-подростков; соотношение женщин и мужчин — 20 : 1).

- Первыми признаками являются изменения пищевого поведения, физических нагрузок и настроения.
- Искаженное восприятие своего тела («я толстая»), несмотря на объективную худобу.
- Аменорея в постменархе.
- В раннем подростковом возрасте может быть трудно поставить диагноз на основании принятых диагностических критериев.
- Физические признаки: одежда не по размеру (стремление скрыть фигуру); тонкие волосы на лице и теле, похожие на лануго; брадикардия, гипотермия, снижение индекса массы тела, эрозия зубной эмали.

Нервная анорексия (5% женщин, соотношение женщин и мужчин — 10:1).

- Эпизоды переедания по крайней мере 2 раза в неделю в течение 3 месяцев.
- Съедание большого количества пищи за один прием.
- Ощущение отсутствия контроля.
- Попытки предотвратить набор веса (насильственная рвота, слабительные, диуретики, усиленные тренировки).

Основания для госпитализации пациента с анорексией:

- Потеря веса > 25% идеального (меньше — у юных подростков).
- Риск суицида, неудача амбулаторного лечения.
- Брадикардия, гипотермия, обезвоживание, гипокалиемия, дизритмия.

ГЛАВА 71
Наркомания

- Используйте скрининговый инструмент (анкету) CRAFFT (вождение автомобиля, релаксация, одиночество, забывание, семья/друзья, проблемы) для выявления рискованного поведения.

Вещества, которыми злоупотребляют подростки:

- Депрессанты, барбитураты, транквилизаторы (Рогипнол, «наркотик для изнасилования на свидании»); опиоиды (героин, оксиконтин, гамма-гидроксибутират), стимуляторы (амфетамины [лед], кокаин [крэк], метилфенидад [риталин]); галлюциногены (ЛСД, фенциклидин [«ангельская пыль»], псилоцибин [волшебные грибы]); марихуана (каннабис, травка), экстази (клубные наркотики; комбинации [например, галлюциногены + амфетамины]); анаболические стероиды.
- Распространенные побочные эффекты наркотиков (с **лечением**): паранойя (**галоперидол**), судороги (**диазепам**), гипертермия (**медленное охлаждение**), гипертензия (**бета-блокаторы**), передозировка опиоидов (**налоксон**).

ИММУНОЛОГИЯ

Джеймс У. Вербски

ГЛАВА 72

Иммунологическая оценка

Основные компоненты защитной системы организма включают анатомические барьеры, врожденный и адаптивный иммунитет. Целостность **анатомического** и **мукоцилиарного барьера** (кожи и слизистых оболочек) важна для защиты от инфекций, и дефекты этой барьерной функции могут привести к проникновению в организм патогенов (таблица 72.1). **Врожденная иммунная система** представляет собой первую линию защиты от патогенов и реагирует быстро, но неспецифическим образом, пока не разовьется более гибкий и направленный **адаптивный иммунитет**. **Врожденный иммунитет** включает растворимые факторы, в том числе белки острой фазы, цитокины, хемокины и систему комплемента, а также клеточные компоненты, такие как нейтрофилы, моноциты/макрофаги, врожденные лимфоидные клетки и клетки — естественные киллеры (NK-клетки). **Адаптивная иммунная система** состоит из Т- и В-лимфоцитов и их эффекторных молекул (таблица 72.2).

Распознавание патогенов врожденной иммунной системой облегчается наличием на макрофагах, NK-клетках и нейтрофилах рецепторов, которые опознают повторяющиеся молекулярные структуры патогенов — **патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП)**, включая липополисахариды грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий, маннаны дрожжей и специфические нуклеотидные последовательности бактериальных и вирусных ДНК. Распознавание ПАМП врожденной иммунной системой приводит к выработке цитокинов, которые инициируют воспаление и вызывают ответ острой фазы (С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин, компоненты комплемента), и хемокинов, которые привлекают воспалительные клетки, что в итоге приводит к активации адаптивной иммунной системы. Активация белков комплемента на поверхности патогенов облегчает их поглощение фагоцитарными клетками или приводит к лизису патогенов. Полиморфноядерные нейтрофилы поглощают пиогенные бактерии и некоторые грибы. Макрофаги эффективно уничтожают факультативные внутриклеточные организмы, такие как *Mycobacterium, Toxoplasma, Salmonella* и *Legionella*. NK-клетки опосредуют цитотоксическую активность против клеток, зараженных вирусами, и раковых клеток.

Ключевыми особенностями адаптивного иммунитета являются антиген-специфичность и формирование иммунологической памяти, вызванные экспансией и созреванием антиген-специфических Т- и В-клеток. Антитела (иммуноглобулины), продуцируемые **В-клетками**, нейтрализуют токсины, выделяемые патогенами, опсонизируют патогены, облегчая их захват фагоцитарными клетками, активируют систему комплемента, вызывая лизис патогенов, и мобили-

ТАБЛИЦА 72.1 Дефекты анатомического и мукоцилиарного барьера, приводящие к рецидивирующим инфекциям

АНАТОМИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Аспирационные синдромы (эзофагеальный рефлюкс, неэффективный кашель, инородное тело)
Расщелина нёба, дисфункция евстахиевой трубы
Гипертрофия аденоидов
Носовые полипы
Затрудненный дренаж параназальных синусов (дефект остиомеатального комплекса, мозговая грыжа)
Посттравматический или врожденный дефект, приводящий к сбросу ЦСЖ через полость носа (цереброспинальная ринорея)
АНАТОМИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА
Трахеоэзофагеальный свищ, бронхобилиарный свищ
Секвестрация легких, бронхогенные кисты
Сосудистое кольцо
Опухоли, инородные тела, увеличенные лимфатические узлы
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Синдромы первичной дискинезии ресничек
Кистозный фиброз (муковисцидоз)
Бронхолегочная дисплазия
Бронхоэктазия
Аллергические заболевания (аллергический ринит, астма)
Длительное воздействие сигаретного дыма
ДРУГИЕ ДЕФЕКТЫ
Ожоги
Хронический атопический дерматит
Обструкция мочеточника, везикоуретеральный рефлюкс
Внутривенное введение наркотиков
Центральный венозный катетер, искусственный клапан сердца, шунтирование ЦСЖ, катетер для перитонеального диализа, мочевой катетер
Кожный свищ

Сокращение: ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

ТАБЛИЦА 72.2 Цитокины и хемотактические цитокины и их функции

ФАКТОР	ИСТОЧНИК	ФУНКЦИЯ
IL-1	Макрофаги	Костимуляторный эффект на Т-клетки; усиливает антиген-презентацию; ответ острой фазы; лихорадка
IL-2	Т-клетки	Основной фактор роста Т-клеток; фактор роста В-клеток и NK-клеток; необходим для функционирования и выживания Т-регуляторных клеток
IL-3	Т-клетки	Фактор роста тучных клеток, колониестимулирующий фактор
IL-4	Т-клетки	Фактор роста Т-клеток; усиливает синтез IgE; усиливает дифференцировку В-клеток; рост тучных клеток
IL-5	Т-клетки	Усиливает дифференцировку эозинофилов; увеличивает синтез иммуноглобулинов; увеличивает синтез IgA
IL-6	Т-клетки, макрофаги, фибробласты, эндотелий	Увеличивает синтез иммуноглобулинов; антивирусная активность; вызывает ответ острой фазы, лихорадку; гемопоэтический эффект
IL-7	Стромальные клетки	Увеличивает рост предшественников Т-клеток
IL-8	Т-клетки, макрофаги, эпителий	Нейтрофил-активирующий белок; хемотактический фактор Т-лимфоцитов и нейтрофилов
IL-9	Т-клетки	Действует синергически с IL-4, вызывая выработку IgE, рост тучных клеток
IL-10	Т-клетки, включая регуляторные Т-клетки, макрофаги	Ингибиторный фактор синтеза цитокинов; подавляет функцию макрофагов; усиливает рост В-клеток; ингибирует продукцию IL-12; подавляет воспаление на поверхности слизистой оболочки
IL-12	Макрофаги, нейтрофилы	Стимулирующий фактор NK-клеток; фактор созревания цитотоксических лимфоцитов; увеличивает синтез IFN-γ; подавляет синтез IL-4
IL-13	Т-клетки	Усиливает синтез IgE; усиливает рост В-клеток; ингибирует активацию макрофагов; вызывает гиперреактивность дыхательных путей
IL-17	Т-клетки	Вызывает синтез IL-1β и IL-6; важен при грибковых инфекциях
IL-18	Макрофаги	Увеличивает синтез IFN-γ
IFN-γ	Т-клетки	Активация макрофагов; ингибирует синтез IgE; антивирусная активность
TGF-β	Т-клетки, включая регуляторные Т-клетки, многие другие клетки	Ингибирует пролиферацию и активацию Т-клеток и В-клеток; индуцирует Т-регуляторные клетки
RANTES	Т-клетки, эндотелий	Хемокин для моноцитов, Т-клеток, эозинофилов
MIP-1α	Одноядерные клетки, эндотелий	Хемокин для Т-клеток; усиливает дифференцировку CD4+ Т-клеток
Эотаксин 1, 2 и 3	Эпителий, эндотелий, эозинофилы, фибробласты, макрофаги	Хемокин для эозинофилов, базофилов,Th2-клеток
IP-10	Моноциты, макрофаги, эндотелий	Хемокин для активированных Т-клеток, моноцитов и NK-клеток

Сокращения: IFN — интерферон, Ig — иммуноглобулин, IL — интерлейкин, NK — естественные киллеры, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, Th2 — Т-хелпер 2.

зуют NK-клетки на уничтожение инфицированных клеток через антитело-опосредованную цитотоксичность.

Т-лимфоциты уничтожают инфицированные вирусами и раковые клетки, активируют макрофаги для уничтожения внутриклеточных патогенов и обеспечивают необходимые сигналы для синтеза антител В-клетками и образования В-клеток памяти. Иммунодефицит может являться результатом дефектов одного или более компонентов врожденного или адаптивного иммунитета, что приводит к рецидивирующим, оппортунистическим или жизнеугрожающим инфекциям. Первичные иммунодефициты по отдельности являются довольно редкими, однако в совокупности они могут привести к значительной заболеваемости и смертности (таблица 72.3).

АНАМНЕЗ

Частота, тяжесть и локализация инфекций, а также тип возбудителя могут помочь различить инфекции у людей с нормальным и нарушенным иммунитетом (таблица 72.3). Хотя отит среднего уха и инфекции дыхательных путей нередко встречаются у детей, слишком частые, инвазивные или глубокие инфекции; инфекции, требующие нескольких курсов пероральных или внутривенных антибиотиков; или инфекции, вызванные условно патогенными (оппортунистическими) организмами, указывают на первичный иммунодефицит. Рецидивирующие инфекции дыхательных путей инкапсулированными бактериями могут указывать на дефекты антитело-опосредованного иммунитета, поскольку эти патогены способны избегать фагоцитоза. «Неспособность к процветанию» (Failure to Thrive), диарея, мальабсорбция и оппортунистические инфекции (грибковые инфекции, *Candida sp., Pneumocystis jirovecii [carinii]*) являются признаками Т-клеточного иммунодефицита. Рецидивирующие вирусные инфекции могут быть результатом дефицита Т-клеток и NK-клеток. Глубоко расположенные абсцессы и инфекции *Staphylococcus aureus, Serratia marcescens* и *Aspergillus* свидетельствуют о нарушениях функции нейтрофилов, например о хронической гранулематозной болезни (ХГБ). Запоздалое отпадение пуповины, особенно в присутствии омфалита, и заболевания периодонта впоследствии, особенно в сочетании с неоформленными абсцессами, указывают на дефицит адгезии лейкоцитов. Ин-

ТАБЛИЦА 72.3	Клинические характеристики первичных иммунодефицитов
ДЕФЕКТЫ В-КЛЕТОК	
Рецидивирующие пиогенные инфекции внеклеточными инкапсулированными организмами, такими как *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* типа *b* и стрептококками группы А	
Отит, синусит, повторные пневмонии, бронхоэктазия и конъюнктивит	
Некоторые проблемы с грибковыми и вирусными инфекциями (за исключением энтеровируса и полиомиелита)	
Частая диарея, особенно после инфекции *Giardia lamblia*	
Минимальное отставание в росте	
Возможно дожитие до взрослого возраста или жизнь в течение нескольких лет после начала заболевания при отсутствии осложнений	
ДЕФЕКТЫ КОМПЛЕМЕНТА	
Рецидивирующие бактериальные инфекции внеклеточными инкапсулированными организмами, такими как *S. Pneumoniae* или *H. influenzae*	
Подверженность рецидивирующим инфекциям *Neisseria meningitidis*	
Повышенная частота аутоиммунных заболеваний	
Тяжелые или рецидивирующие инфекции кожи и дыхательных путей	
ДЕФЕКТЫ Т-КЛЕТОК	
Рецидивирующие инфекции менее вирулентными или оппортунистическими организмами, такими как грибки, *Candida sp.,* микобактерии, вирусы, простейшие, а также бактериальные инфекции	
Частое отставание в росте, мальабсорбция, диарея, «неспособность к процветанию»	
Анергия	
При переливании необлученной или материнской крови возможна реакция «трансплантат против хозяина»	
Возможна фатальная реакция при вакцинации живыми вирусами или бациллой Кальметта — Герена	
Повышенная частота злокачественных опухолей	
Плохая выживаемость после младенческого или раннего детского возраста	
ДЕФЕКТЫ НЕЙТРОФИЛОВ	
Рецидивирующие инфекции кожи бактериями (*Staphylococcus, Pseudomonas, Escherichia coli*) и грибками (*Aspergillus*)	
Частые легочные инфекции, в том числе с образованием абсцессов и пневматоцеле, что способствует хроническому течению болезни	
Частые инфекции костей и суставов	
Позднее отделение пуповины	
Отсутствие гноя на месте инфекции	
Плохое заживление ран	

фекции *Neisseria* или аутоиммунные заболевания с ранним дебютом могут свидетельствовать о дефектах комплемента.

Возраст начала симптомов может помочь определить наличие иммунодефицита, хотя здесь наблюдается значительная вариабельность. Дефекты нейтрофилов (врожденная нейтропения, дефицит адгезии лейкоцитов) обычно проявляются в первые месяцы жизни. Дефекты антител (агаммаглобулинемия) и Т-клеток (тяжелый комбинированный иммунодефицит [ТКИД]) становятся очевидными после 3-го месяца жизни, когда снижается уровень антител, полученных от матери. Появление симптомов дефицита антител в подростковом или молодом взрослом возрасте указывает скорее на общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД), чем на врожденную агаммаглобулинемию, хотя более мягкий фенотип первичного иммунодефицита может проявиться только в зрелые годы. Наличие сопутствующих проблем, таких как врожденный порок сердца и гипокальциемия (синдром Ди Джорджи), аномалии походки и телеангиэктазии (атаксия-телеангиэктазия), атопический дерматит (синдром гипер-IgE, синдром Оменна) или быстрое образование синяков или нарушение свертываемости крови (синдром Вискотта — Олдрича), могут дать дополнительную информацию для диагностики иммунодефицита. Наличие первичного иммунодефицита в семейном анамнезе или предшествующая смерть маленького ребенка в семье в результате инфекции должны привести к дальнейшей иммунологической оценке ребенка, особенно если он подвержен частым инфекциям.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Рецидивирующие инфекции у детей с иммунодефицитом приводят к различным патологиям в очагах инфекции и длительным осложнениям, например к образованию рубцов на барабанной перепонке и в результате к потере слуха; хроническим заболеваниям легких из-за частых пневмоний или «неспособности к процветанию» из-за вовлечения желудочно-кишечного тракта. Следует оценить процентили роста и веса ребенка, статус питания, наличие подкожного жира. Признаками рецидивирующих или хронических инфекций могут быть гнойные выделения из носа и ушей, молочница в ротовой полости, постоянные хрипы. Отсутствие лимфоидной ткани (например, миндалин) указывает на агаммаглобулинемию или ТКИД, а увеличенный размер лимфоидной ткани может свидетельствовать об ОВИД, ХГБ или ВИЧ-инфекции. Мозжечковая атаксия и телеангиэктазия указывают на атаксию-телеангиэктазию. Тяжелая экзема и воспалительное заболевание кишечника наблюдаются при Х-сцепленном синдроме иммунной дисрегуляции с полиэндокринопатией и энтеропатией, а экзема и петехии или синяки могут быть признаками синдрома Вискотта — Олдрича.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Существует множество вторичных причин иммунодефицита, которые следует принимать во внимание, особенно если результаты иммунологического анализа не являются диагностическими (таблица 72.4). У пациентов с первичным иммунодефицитом инфекции развиваются в нескольких очагах (уши, синусы, легкие, кожа), в то время как при анатомических аномалиях (секвестрации доли легкого, мочеточниковом рефлюксе) инфекции локализуются в одной анатомической области. Аспления ассоциируется с тяжелыми и повторяющимися инфекциями даже в присутствии защитных антител. ВИЧ-инфекцию следует подозревать у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Диагноз первичного иммунодефицита зависит от раннего распознавания его признаков и симптомов, которое позволит направить пациента на лабораторные тесты с целью оценки иммунной функции (см. таблицу 72.3, рис. 72.1).

ТАБЛИЦА 72.4 Причины вторичных иммунодефицитов
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ
ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) (разрушает Т-клетки CD4)
Корь
Краснуха
Грипп
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
Сахарный диабет
Плохое питание
Уремия
Серповидно-клеточная болезнь
Дефицит цинка и витаминов
Множественная карбоксилазная недостаточность
Ожоги
ПОТЕРИ БЕЛКА
Нефротический синдром
Энтеропатия с потерей белка
ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ
Недоношенность
Иммуноподавляющие факторы (кортикостероиды, радиация, антиметаболиты)
Злокачественные опухоли (лейкемия, болезнь Ходжкина, нелимфоидные опухоли)
Приобретенная аспления
Приобретенная нейтропения (аутоиммунная, вирусная, медикаментозная)
Трансплантация стволовых клеток/болезнь «трансплантат против хозяина»
Системная красная волчанка и другие аутоиммунные заболевания
Саркоидоз

Лабораторные тесты

Диагноз первичного иммунодефицита не может быть установлен без лабораторных анализов, которые назначаются в зависимости от клинической картины и анамнеза (таблица 72.5). Полный клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы необходим для выявления пациентов с нейтропенией или лимфопенией (СКИД), а также эозинофилией (аллергическая реакция) и анемией (хроническое заболевание). Уровни сывороточных иммуноглобулинов важны при подозрении на первичный иммунодефицит. Уровни антител варьируют с возрастом, при этом доношенные младенцы могут иметь взрослый уровень иммуноглобулина G (IgG) в результате его трансплацентарного переноса от матери, который затем снижается, достигая минимума между 3 и 6 месяцами жизни, а затем постепенно повышается до взрослых значений в течение нескольких лет. Уровни IgA и IgM при рождении низкие и постепенно повышаются, при этом взрослый уровень IgA достигается дольше всего. Низкие уровни альбуминов при низких уровнях иммуноглобулинов указывают на сниженный синтез или повышенные потери белка (энтеропатия с потерей белка). Высокие уровни иммуноглобулинов свидетельствуют об интактном В-клеточном иммунитете, который обнаруживается при заболеваниях с рецидивирующими инфекциями, таких как ХГБ, синдром неподвижных ресничек, кистозный фиброз, ВИЧ-инфекция и аутоиммунные заболевания. Повышенные уровни IgG могут обнаруживаться при нескольких иммунодефицитных состояниях, например гипер-IgG синдроме, а также при атопическом дерматите.

Специфические титры антител после плановой вакцинации (вакцины против столбняка, дифтерии, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* типа *b*) отражают способность иммунной системы синтезировать определенные антитела и создавать В-клетки памяти. Если титры низкие, проводится иммунизация специфической вакциной, а титры, полученные спустя 4–6 недель, подтверждают ответ

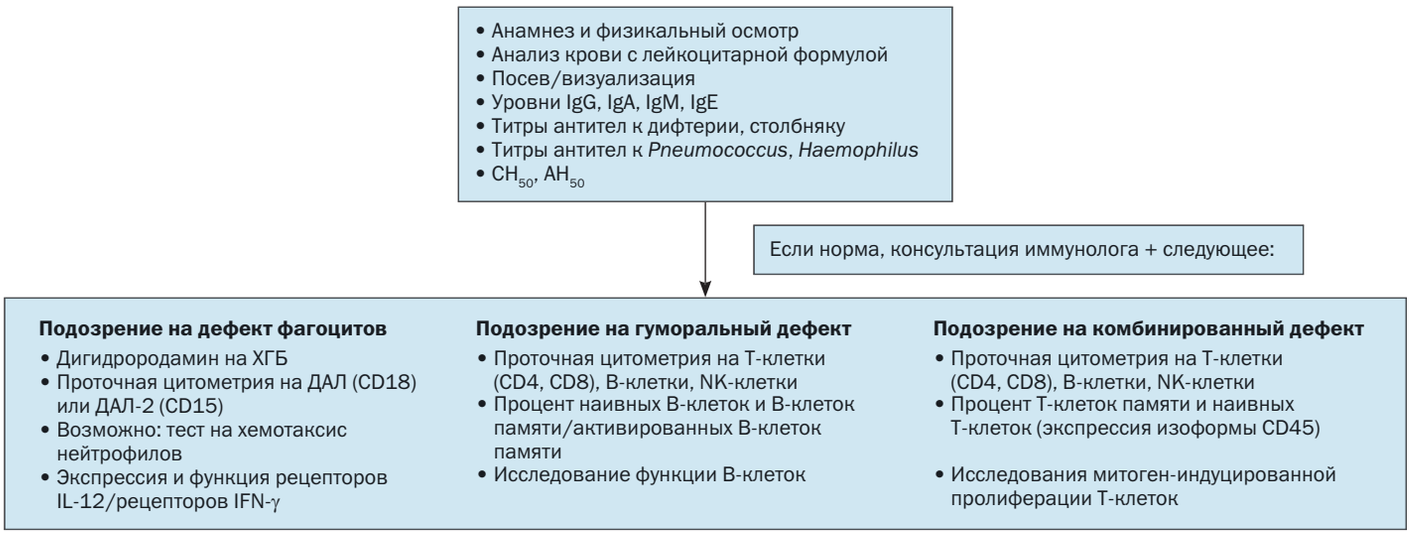


РИС. 72.1 Первоначальные и последующие диагностические шаги при подозрении на иммунодефицит. Консультация клинического иммунолога рекомендуется для выбора тестов и интерпретации результатов. Ig — иммуноглобулин, IL — интерлейкин, IFN — интерферон, ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь, ДАЛ — дефект адгезии лейкоцитов. (Источник: Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, eds. *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis.* Philadelphia: Elsevier; 2018, Fig. 41.1.)

ТАБЛИЦА 72.5	Тесты при подозрении на иммунодефицит
ОБЩИЕ	
Полный клинический анализ крови, включая уровень гемоглобина, лейкоцитарную формулу, морфологию лейкоцитов, уровень тромбоцитов	
При наличии показаний в анамнезе — рентген грудной клетки, синусов, сосцевидного отростка, длинных костей для выявления инфекций	
Бактериальный посев при необходимости	
АНТИТЕЛО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ	
Уровни иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, IgE, титры изогемагглютинина (анти-А, анти-В, функция IgM)	
Уровни специфических антител:	
белковые антигены: дифтерия, столбняк	
протеин-конъюгированные антигены: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (конъюгированные вакцины)	
полисахаридные антигены: *S. Pneumoniae* (неконъюгированные вакцины)	
Количество и подтипы В-клеток	
КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ	
Количество и морфология лимфоцитов	
Кожные реакции замедленной гиперчувствительности (столбнячный токсин, *Candida*, свинка); оценка функции Т-клеток и макрофагов	
Поточная цитометрия для определения количества и подтипов Т-клеток и NK-клеток	
Функциональные анализы Т-лимфоцитов (ответ на митогены, цитокины)	
Анализ цитоксичности NK-клеток	
ФУНКЦИЯ ФАГОЦИТОВ	
Количество и морфология нейтрофилов	
Поточная цитометрия с нитроголубым тетразолом/дигидродамином 123	
Уничтожение стафилококков, хемотактический тест	
Миелопероксидазное окрашивание	
КОМПЛЕМЕНТ	
Общий гемолитический комплемент CH_{50}: оценивает классический и общий путь активации	
AH_{50}: оценивает альтернативный и общий путь активации	
Уровни отдельных компонентов комплемента	
Уровень и функция ингибитора С1	

на иммунизацию. Слабый ответ на бактериальные полисахаридные антигены является нормой до возраста 24 месяца, однако он также ассоциируется с дефицитом подкласса IgG или дефицитом специфических антител. Разработка протеин-конъюгированных полисахаридных вакцин предотвратила инфицирование инкапсулированными организмами в раннем детстве. Выработка антител в ответ на серотипы *S. pneumoniae,* входящие в состав 23-валентной полисахаридной вакцины, но не в состав конъюгированной вакцины, может использоваться для выявления ответа на полисахаридные антигены.

Кожные тесты на **гиперчувствительность замедленного типа** к белковым антигенам (столбняк, дифтерия, *Candida,* свинка) демонстрируют присутствие антиген-специфических Т-клеток и функциональных антиген-презентирующих клеток. Если результаты этих тестов отрицательные, пациенту необходима бустерная вакцинация и повторное тестирование спустя 4 недели.

Лимфоцитарное фенотипирование с помощью метода проточной цитометрии (*англ.* flow cytometry) позволяет определить процентное соотношение и абсолютные количества Т-клеток, В-клеток и NK-клеток. Проточная цитометрия также позволяет определить наличие белков, необходимых для формирования нормального иммунитета, таких как молекулы главного комплекса гистосовместимости и молекулы адгезии, а также провести внутриклеточный анализ сигнальных белков и цитокинов. **Анализы Т-клеточной пролиферации**, индуцированной митогенами (фитогемагглютинин, конкавалин А, митоген лаконоса [*растение*], CD3) или антигенами (столбнячный токсин или *Candida*), являются *in vitro* анализами, которые подтверждают способность Т-клеток к пролиферации в ответ на неспецифический стимул (митоген) или присутствие антиген-специфических Т-клеток памяти (антиген). **Тесты, оценивающие синтез цитокинов, внутриклеточные сигнальные пути или экспрессию маркеров активации** могут быть выполнены в специализированных лабораториях.

Анализы системы комплемента включают тест CH_{50}, измеряющий содержание белков классического пути активации комплемента (С1, С2, С3, С4), и тест AH_{50}, измеряющий белки альтернативного пути активации комплемента (С3, фактор В, пропердин). Если уровни и тех и других белков аномальны, высока вероятность дефекта общего пути активации (С5–С9). Специализированные лаборатории могут провести анализ наличия и функциональности отдельных белков комплемента. Тесты на определение уровней и функции антигенов, ингибирующих С1, используются для диагностики врожденного или приобретенного ангионевротического отека.

В тестах, оценивающих функцию нейтрофилов, для диагностики ХГБ используются нитроголубой тетразол (НГТ) и дигидродамин 123 (ДГР); кислородные радикалы, вырабатываемые активированными нейтрофилами, восстанавливают НГТ до нерастворимого голубого красителя, а ДГР — до флуоресцентной молекулы. У пациентов с ХГБ отсутствуют нейтрофилы, окрашивающие НГТ в голубой цвет, и при использовании ДГР наблюдается лишь небольшая флуоресценция. В некоторых лабораториях выполняются *in vitro* тесты, оценивающие нейтрофильный фагоцитоз, хемотаксис и способность уничтожать бактерии. Тесты на экспрессию молекул адгезии, таких как CD18 (антиген-1, ассоциированный с лейкоцитарной функцией, ЛФА-1) и CD15 (ЛФА-2), выполняются методом проточной цитометрии.

Генетическое тестирование для подтверждения диагноза первичного иммунодефицита проводится в специализированных лабораториях и может помочь в выборе терапии, оценке естественного течения и прогноза заболевания, а также в проведении генетических консультаций и пренатальной диагностике. У пациентов с подозрением на синдром Ди Джорджи делеция хромосомы 22 может быть выявлена с помощью хромосомного микроанализа или флуоресцентной гибридизации *in situ*. Пациентам с подозрением на атаксию-телеангиэктазию следует провести анализ, выявляющий поломки в хромосомах 7 и 14.

Диагностическая визуализация

Отсутствие вилочковой железы на рентгенограмме указывает на синдром Ди Джорджи или другие аномалии Т-клеточного развития. Аномалии мозжечка обнаруживаются у пациентов с атаксией-телеангиэктазией. В других случаях роль диагностической визуализации в оценке иммунодефицитных состояний сводится к диагностике инфекционных болезней.

ГЛАВА 73

Нарушения функции лимфоцитов

Заболевания, которые влияют на развитие и функцию лимфоцитов, приводят к выраженному иммунодефициту, поскольку именно лимфоциты ответственны за антиген-специфичность и формирование иммунологической памяти. Гемопоэтические стволовые клетки дают начало предшественникам лимфоцитов, которые далее развиваются в Т-лимфоциты в тимусе и В-лимфоциты в костном мозге (рис. 73.1). Нарушения функции В-клеток приводят к дефициту антител, а Т-клеточные нарушения — к комбинированным иммунодефицитам, поскольку они необходимы для клеточно-опосредованного иммунитета, уничтожающего внутриклеточные патогены, и для синтеза антител В-клетками. Клетки — естественные киллеры (NK-клетки), которые являются важным компонентом **врожденного иммунного ответа**, развиваются из лимфоидных предшественников и могут уничтожать инфицированные вирусами клетки. Антитела усиливают функцию NK-клеток через иммуно-опосредованную цитотоксичность.

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Заболевания, связанные с дефицитом антител

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рецидивирующие инфекции

Нарушения функции В-клеток приводят к повышенной уязвимости для инфекций инкапсулированными бактериями и некоторыми вирусами.

Агаммаглобулинемия развивается в отсутствие В-клеток или дефектах их функции с выраженным снижением уров-

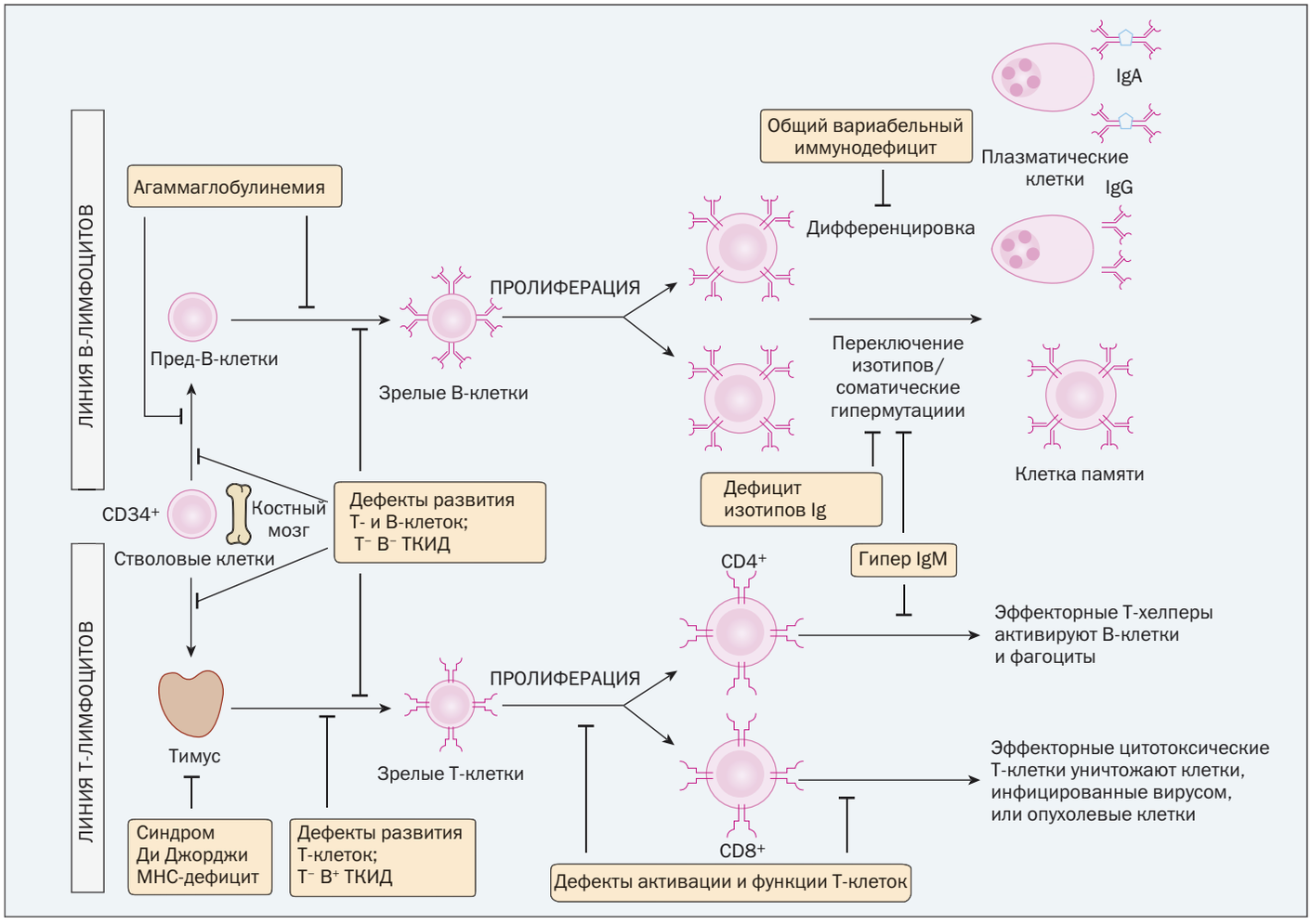


РИС. 73.1 Участки клеточных аномалий при врожденном иммунодефиците. При первичном иммунодефиците созревание или активация В- и Т-лимфоцитов может блокироваться на разных стадиях.
Сокращения: В — В-лимфоциты, Т — Т-лимфоциты, Ig — иммуноглобулин, MHC — главный комплекс гистосовместимости, ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит. (*Модифицировано из*: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology.* 3-rd ed. Philadelphia; Saunders; 1997.)

ней иммуноглобулинов (Ig) и отсутствием специфических антител. **Х-сцепленная агаммаглобулинемия** встречается у мальчиков и характеризуется глубоким дефицитом В-клеток, тяжелой гипогаммаглобулинемией и отсутствием лимфоидной ткани (таблица 73.1, рис. 73.1). Этот дефект вызван мутациями гена, кодирующего тирозинкиназу *Btk* на хромосоме Xq22, которая участвует в сигналинге пред-В-клеточных рецепторов и В-клеточных антигенных рецепторов. **Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия** является результатом дефектов компонентов пред-В-клеточных и В-клеточных антигенных рецепторных комплексов и включает мутации в μ-тяжелой цепи гена, γ5, Igα, Igβ и BLNK. Х-сцепленная агаммаглобулинемия является более распространенной, чем аутосомно-рецессивные формы.

Агаммаглобулинемия обычно проявляется в первые 6–12 месяцев жизни, когда иссякает запас материнских антител, хотя может проявиться и позже. У пациентов развиваются инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* тип b, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas,* для которых антитела являются важными опсонинами. У пациентов также повышена восприимчивость к жиардиазу и энтеровирусным инфекциям, что приводит к хроническому энтеровирусному менингоэнцефалиту и ассоциированному с вакцинацией полиомиелиту (при иммунизации живой ослабленной пероральной вакциной).

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) является гетерогенным заболеванием, которое характеризуется гипогаммаглобулинемией, развивающейся после периода нормального функционирования иммунной системы, чаще всего во втором или третьем десятилетии жизни (см. таблицу 73.1). Сывороточные уровни иммуноглобулина G (IgG) менее 500 мг/дл (обычно < 300 мг/дл), уровни IgA менее 10 мг/дл, кроме того, у пациентов низкие уровни IgM. Титры антител к белковым антигенам, таким как столбнячный и дифтерийный антиген, к полисахаридным антигенам, таким как пневмококк, низкие либо отсутствуют. Количество и функция Т-клеток могут значительно варьировать, а количество В-клеток — в норме или понижено. У пациентов — нормальные или увеличенные миндалины и лимфоузлы, может присутствовать спленомегалия. Они подвержены частым респираторным инфекциям, вызванным *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma.* Распространены инфекции желудочно-кишечного тракта такими организмами, как *Giardia, Campylobacter, Salmonella, Helicobacter,* а также энтеровирусами. Часто встречаются аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения; кроме того, значительный вклад в заболеваемость вносит гранулематозная болезнь, поражающая желудочно-кишечный тракт, печень и легкие. Одной из основных причин смертности являются онкологические заболевания, в особенности лимфома.

Генетические дефекты, вызывающие большинство случаев ОВИД, неизвестны. У некоторых встречаются дефекты индуцируемого костимулятора (ICOS) на активированных Т-клетках, трансмембранного активатора и кальций-модулирующего лиганд-интерактора циклофилина (TACI), CD19, CD21, CD81 и BAFF-R. Прежде чем поставить диагноз ОВИД, важно исключить Х-сцепленную агаммаглобулинемию, Х-сцепленное лимфопролиферативное заболевание, гипер-IgM синдром, а также другие причины гипогаммаглобулинемии, такие как гипогаммаглобулинемия, вызванная тимомой, энтеропатия с потерей белка или прием препаратов.

Селективный дефицит IgA определяется как уровень IgA менее 10 мг/дл при нормальных уровнях других иммуноглобулинов. Диагноз не может быть подтвержден до достижения пациентом возраста 4 лет, когда содержание IgA должно достичь взрослого уровня. Селективный дефицит IgA встречается с частотой 1:500. Большинство пациентов не имеют симптомов, однако у других дефицит связан с частыми синусо-легочными

ТАБЛИЦА 73.1 Заболевания, связанные с дефицитом антител

НАРУШЕНИЕ	ГЕНЕТИКА	ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	ПРОЯВЛЕНИЯ	ПАТОГЕНЕЗ	СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРИЗНАКИ
Агаммаглобулинемия	Х-сцепленная, АР	Младенчество (6–9 мес.)	Частые инфекции, синусит, пневмония, менингит (инкапсулированные бактерии, энтеровирусы)	Остановка дифференцировки В-клеток на уровне предшественников, мутации: ген *Btk* (Х-сцепленный, μ-цепь, α5, Igβ, Igγ и BLNK (АР)	Гипоплазия лимфоидной ткани
Общий вариабельный иммунодефицит	АР, АД, спорадический	2–3-е десятилетия	Синусит, бронхит, пневмония, хроническая диарея	Остановка дифференцировки плазмацитов, мутации ICOS, TACI, CD19, CD81, CD20, CD21	Аутоиммунные заболевания, РА, СКВ, болезнь Грейвса, ИТП, рак, гранулематозная болезнь
Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия		Младенчество (3–7 мес.)	Частые вирусные и пиогенные инфекции	Неизвестен, замедленное созревание плазмацитов	Часто в семьях в сочетании с другими иммунодефицитами
Дефицит IgA	Различные	Различный	Синусо-легочные инфекции (может не быть)	Отсутствие экспрессии IgA	Часто вместе с дефицитом подкласса IgG, аутоиммунные заболевания
Дефицит подкласса IgG	Различные	Различный	Синусо-легочные инфекции (может не быть)	Дефект продукции изотипа IgG	Дефицит IgA, атаксия-телеангиэктазия, дефицит антител к полисахаридам
Селективный дефицит антител	Различные	После 2 лет	Синусо-легочные инфекции	Неизвестен	Дефицит подкласса IgG
Гипер-IgM синдром	АР	Различный	Синусо-легочные инфекции	Дефекты AID, UNG	Аутоиммунные реакции

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, РА — ревматоидный артрит, СКВ — системная красная волчанка, ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, AID — индуцированная активацией цитидин-дезаминаза, Ig — иммуноглобулин, UNG — урацил-ДНК гликозилаза.

инфекциями, дефицитом подкласса IgG_2, дефицитом специфических антител, пищевой аллергией, аутоиммунными заболеваниями или целиакией. Дефицит IgA является семейным, что указывает на аутосомный тип наследования.

Дефицит подкласса IgG развивается, когда уровень антител одного или более из четырех подклассов IgG снижается, но при этом общий уровень IgG остается в норме. Дефицит одного или более подклассов IgG может присутствовать и у здоровых индивидов, поэтому диагноз подтверждается рецидивирующими инфекциями. Неспособность синтезировать титры специфических антител к белковым или полисахаридным антигенам является лучшим маркером дефицита подкласса IgG, связанного с рецидивирующими инфекциями и требующего лечения.

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия является временным состоянием, представляющим собой пролонгированную физиологическую гипогаммаглобулинемию младенческого возраста. Минимальное содержание Ig отмечается в возрасте 6 месяцев (уровень Ig менее 200 мг/дл). Содержание Ig остается минимальным в течение первого года жизни, а затем начинает расти и обычно достигает взрослого показателя к 2–4 годам. При этом у некоторых пациентов частота синусо-легочных инфекций повышена. Диагноз подтверждается нормальными уровнями Т- и В-клеток и нормальным ответом на белковые и полисахаридные антигены, такие как дифтерийный и столбнячный токсин. Тем не менее транзиторный характер этого нарушения не может быть подтвержден, пока уровни Ig не вернутся к норме.

Синдром селективного дефицита антител характеризуется рецидивирующими инфекциями при нормальных уровнях Ig и нормальном количестве лимфоцитов и их подтипов, но неспособностью синтезировать специфические антитела в ответ на полисахаридные антигены, такие как 23-валентная пневмококковая вакцина. Патогенез этого нарушения неизвестен. Недостаток титров специфических антител объясняет частые инфекции и требует лечения.

Комбинированные иммунодефициты



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Петехии, пурпура
Рецидивирующие инфекции

Нарушения, затрагивающие развитие или функцию Т-клеток, обычно приводят к комбинированным иммунодефицитам, поскольку Т-клетки обеспечивают необходимые сигналы для дифференцировки В-клеток. **Х-сцепленный синдром гипер-IgM**, самая распространенная форма гипер-IgM синдрома, является комбинированным иммунодефицитом с нарушениями Т-клеточной функции вследствие дефекта лиганда CD40. Дефекты CD40 вызывают **аутосомно-рецессивный гипер-IgM синдром**, сходный с Х-сцепленным гипер-IgM синдромом (рис. 73.2 и таблица 73.2). Синдром гипер-IgM характеризуется неспособностью Ig изотипа переключиться с IgM и IgD на выработку IgG, IgA или IgE, а

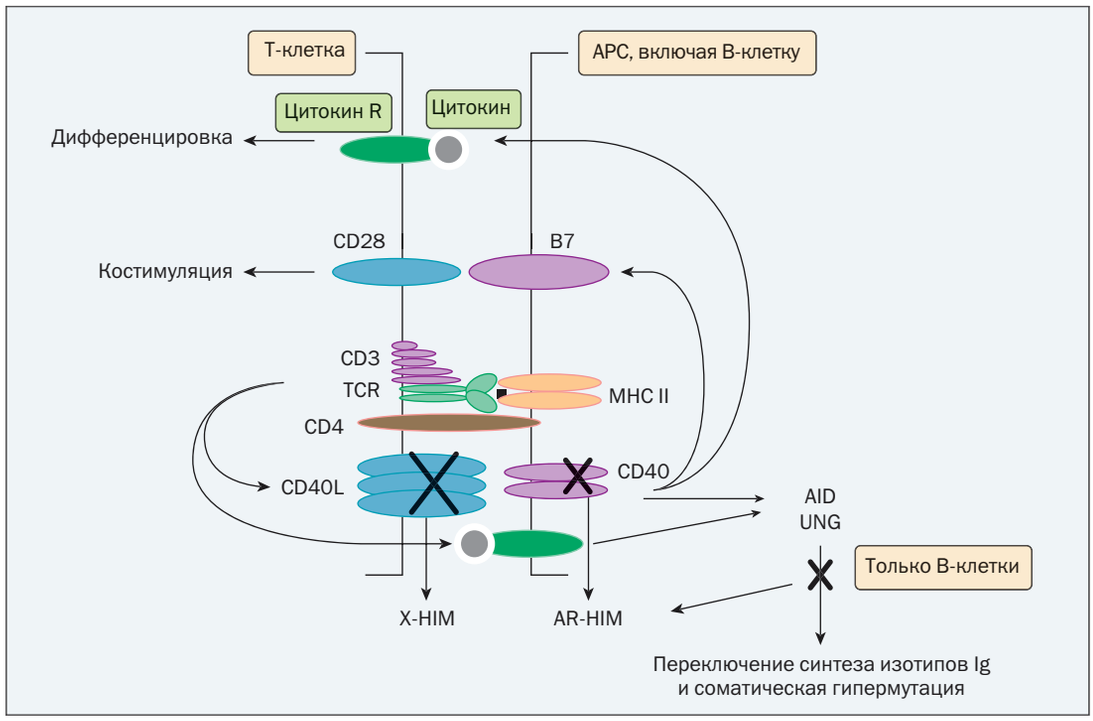


РИС. 73.2 Схематическое представление взаимодействия между Т-клеткой CD4 и В-клеткой. Активация Т-клетки происходит вслед за распознаванием Т-клеточным рецептором пептидного антигена, презентированного молекулами класса II главного комплекса гистосовместимости (MHC), что приводит к экспрессии лиганда CD40 (CD40L) и синтезу цитокинов. CD40L стимулирует В-клетку через CD40, приводя к экспрессии ко-стимуляторных молекул (B7), которые важны для Т-клеточного прайминга и синтеза цитокинов, вызывающего дифференцировку Т-клеток. CD40 и цитокин в В-клетках активируют индуцируемую активацией цитидин-дезаминазу (activation induced cytidine deaminase — AID) и урацил-ДНК-гликозилазу (uracil-DNA glycosylase — UNG), которые стимулируют переключение синтеза Ig изотипов и соматическую гипермутацию. Дефекты CD40L вызывают Х-сцепленный гипер-IgM синдром (X-HIM), а дефекты CD40, AID или UNG — аутосомно-рецессивный гипер-IgM синдром (AR-HIM). Дефекты CD40L или CD40 влияют на Т-клеточную костимуляцию и прайминг, что приводит к дефектам Т-клеток и подверженности оппортунистическим инфекциям, в то время как при дефектах AID или UNG поддерживается нормальная Т-клеточная костимуляция и функция

также недостатком иммунной памяти. У больных нормальные или повышенные уровни IgM, но при этом низкие (или отсутствуют) уровни IgG, IgA или IgE. Переключение изотипа помогает В-клеткам поддерживать специфичность, меняя Ig функцию, и управляется цитокинами и взаимодействием между лигандом CD40 на Т-клетках CD4 и CD40 на В-клетках (рис. 73.2). Проведение сигнала через CD40 активирует несколько сигнальных молекул и факторы транскрипции, включая ядерный фактор κB (NF-κB) и два фермента: индуцированную активацией цитидин-дезаминазу (AID) и урацил-ДНК гликозилазу (UNG), которые необходимы для переключения изотипа. Дефицит этих ферментов препятствует переключению изотипов, при этом не влияя на функцию Т-клеток. Эти формы гипер-IgM синдрома относятся к дефицитам антител, а не к комбинированным иммунодефицитам и вызывают повышенную восприимчивость к оппортунистическим инфекциям (см. таблицу 73.1).

Все пациенты с гипер-IgM синдромом имеют повышенную частоту синусо-легочных инфекций, а пациенты с дефектами CD40 и лиганда CD40 подвержены оппортунистическим инфекциям, таким как *P. jirovecii (carinii)* и *Cryptosporidium parvum*. Сигналинг через CD40 на В-клетках и других антиген-презентирующих клетках, приводит к повышению костимуляторных молекул, важных для дифференцировки Т-клеток и активации клеточно-опосредованного иммунного ответа. Гипер-IgM фенотип обнаруживается также при Х-сцепленных нарушениях, связанных с эктодермальной дисплазией, которая является результатом дефектов в гене, кодирующем эссенциальный модулятор NF-κB (NEMO). Пациенты с дефектом NEMO подвержены целому ряду инфекций, особенно менингиту и инфекциям атипичными микобактериями, поскольку NF-κB-сигналинг важен для функций как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) характеризуется глубоким дефицитом или дисфункцией Т-клеток и дисфункцией В-клеток, которая может быть вызвана их отсутствием вследствие генетического дефекта, или быть вторичной по отношению к Т-клеточной дисфункции (таблица 73.2). Т-клетки развиваются из клеток-предшественников костного мозга в тимусе (рис. 73.2), где они проходят несколько стадий, характеризующихся рекомбинацией ДНК вариабельной области генов, отвечающих за Т-клеточные антигенные рецепторы, чтобы создать необходимый рецепторный репертуар. Процесс положительной селекции происходит в тимусе, где отбираются только тимоциты, с антигенными рецепторами, способными взаимодействовать с молекулами главного комплекса гистосовместимости (MHC); эти клетки выживают (рис. 73.2). Тимоциты дифференцируются в CD4 и CD8 Т-клетки в процессе взаимодействия с MHC молекулами класса II и класса I соответ-

ТАБЛИЦА 73.2 Комбинированные иммунодефициты

НАРУШЕНИЕ	ГЕНЕТИКА	ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	ПРОЯВЛЕНИЯ	ПАТОГЕНЕЗ	СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Гипер-IgM синдром (см. таблицу 73.1)	Х-сцепленный, АР	1-й год	Синусо-легочные инфекции, оппортунистические инфекции, *Pneumocystis jirovecii*	Дефект CD40L (Х-сцепленный) или CD40 (АР)	Нейтропения, болезнь печени, рак
Аномалия Ди Джорджи	Делеция 22q11.2 (или 10p)	Новорожденность, раннее младенчество	Гипокальциемическая тетания, пиогенные инфекции, полный или частичный дефицит Т-клеток	Гипоплазия 3-го и 4-го жаберных карманов	Врожденный порок сердца (аномалии дуги аорты), гипопаратиреоз, микрогнатия, гипертелоризм
ТКИД (Т- В+)	Х-сцепленный, АР	1–3 мес.	Кандидоз, все типы инфекций, «неспособность к процветанию», хроническая диарея	Мутации IL-2γ цепи, Jak3 киназы, ZAP-70, IL-7Ra, CD3 субъединиц	«Трансплантат против хозяина» на материнские лимфоциты, тяжелая реакция «трансплантат против хозяина» при переливании необлученной крови
ТКИД (Т- В-)	АР	1–3 мес.	То же, что и ТКИД Т- В+	Мутации *RAG1/2, Artemis*, ADA/PNP дефицит	То же, что и ТКИД Т- В+; дефицит ADA: костно-хрящевая дисплазия; дефицит PNP: неврологические расстройства
Синдром Оменна	АР	1–3 мес.	То же, что и ТКИД Т- В-; эксфолиативная эритродерма, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Гипоморфные мутации генов, вызывающих ТКИД (*RAG1/2, Artemis*)	Ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов, эозинофилия, повышенный IgG
Ретикулярный дисгенез (ТКИД Т- В-)	АР	1–3 мес.	То же, что и ТКИД Т- В-	Дефекты созревания стволовых клеток из-за мутаций *AK2*	Агаммаглобулинемия, алимфоцитоз, агранулоцитоз
Синдром «голых» лимфоцитов (дефицит MHC класс I)	АР	Первые 10 лет жизни	Синусо-легочные инфекции	Мутации TAP1 или TAP2 (транспортер, ассоциированный с процессингом антигена)	Снижение Т-клеток CD8, хроническое воспаление легких
Синдром «голых» лимфоцитов (дефицит MHC класс II)	АР	Раннее младенчество	Инфекции респираторного тракта, хроническая диарея, вирусные инфекции	Мутации CIITA, RFX5, RFXAP, RFX-B (ДНК-связывающие факторы)	Снижение Т-клеток CD4, аутоиммунные заболевания

Сокращения: ADA — аденозиндезаминаза, АР — аутосомно-рецессивный, IL — интерлейкин, MHC — главный комплекс гистосовместимости, PNP — пуриннуклеозидфосфорилаза, ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит, Т- В- с отсутствием Т- и В-клеток, Т- В+ — Т-клетки отсутствуют, В-клетки присутствуют.

ственно. Тем не менее некоторые из тимоцитов, прошедших положительную селекцию, экспрессируют рецепторы к собственным антигенам, презентированным MHC-молекулами в тимусе. Такие клетки удаляются из тимуса в процессе отрицательной селекции. В результате положительной и отрицательной селекции зрелые Т-клетки, покидающие тимус, способны распознавать собственные антигены в комплексе с MHC-молекулами и отличать их от множества чужеродных антигенов, не вызывая аутоиммунного ответа. ТКИД может быть результатом специфических генных мутаций, нарушающих нормальное развитие Т-клеток в тимусе и функционирования Т-клеток на периферии.

Клинические проявления ТКИД включают «неспособность к процветанию», тяжелые бактериальные инфекции, хронический кандидоз и другие грибковые инфекции, хронические вирусные инфекции, инфекции *P. jirovecii (carinii)* и другие оппортунистические организмы и упорную диарею. У пациентов часто развивается кожное заболевание, похожее на экзему, возможно, являющееся проявлением реакции «трансплантат против хозяина» на материнские лимфоциты, однако оно не считается смертельным. Более опасной (даже фатальной) у пациентов с ТКИД является реакция «трансплантат против хозяина» на лимфоциты, полученные при переливании крови, при котором в организм пациента могут попасть компоненты крови, зараженные цитомегаловирусом (ЦМВ); поэтому *пациенты с ТКИД должны получать только облученную ЦМВ-отрицательную кровь с малым количеством лейкоцитов*.

Х-сцепленный ТКИД, самая распространенная форма заболевания, вызвана мутациями в гене, расположенном на хромосоме Xq13.1 и кодирующем общую гамма-цепь рецепторов интерлейкина-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. У больных отсутствуют Т-клетки и NK-клетки в периферической крови, однако В-клетки у них нормальные. Уровни Ig низкие или вообще неопределяемые, поскольку отсутствуют Т-клетки CD4, стимулирующие В-клетки. Дефект развития Т-клеток приводит к отсутствию сигналинга через IL-7 рецептор и IL-15, который необходим для развития NK-клеток. Существует несколько причин **аутосомно-рецессивного ТКИД**. Дефекты янус-киназы 3 (Jak3), которая связывает общую гамма-цепь, приводит к фенотипу, аналогичному Х-сцепленному ТКИД. Дефекты рецепторов IL-7, ZAP-70 и субъединиц молекулы CD3 вызывают дефицит Т-клеток при нормальном количестве В-клеток и NK-клеток. Кроме того, существуют различные дефекты рекомбинации ДНК в Т- и В-клетках, включая два гена, активирующие рекомбиназу (*RAG1 и RAG2*), а также другие гены, важные для эксцизии и репарации ДНК, такие как *Artemis*. Дефекты в любом из генов, препятствующие рекомбинации и репарации ДНК, приводят к аутосомно-рецессивному ТКИД с отсутствием Т- и В-клеток. Мутации генов *RAG1, RAG2* и *Artemis*, при которых сохраняется ограниченная функция, вызывают **синдром Оменна**, вариант ТКИД, который характеризуется эксфолиативной эритродермой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, выраженной эозинофилией, повышенными уровнями IgE и нарушением Т-клеточной функции. У пациентов с синдромом Оменна присутствуют Т-клетки на периферии, однако они имеют ограниченный рецепторный репертуар.

Дефицит **аденозиндезаминазы (АДА)** и **пуриннуклеозидфосфорилазы**, двух ферментов пуринового пути реутилизации, также приводит к ТКИД. Накопление нуклеозидных субстратов или их метаболитов в плазме и моче является токсичным для лимфоцитов, включая Т-, В- и NK-клетки. У большинства пациентов тяжелые инфекции наблюдаются с первых месяцев жизни, хотя при частично сохраненной функции ферментов диагноз может быть поставлен после 5 лет, а в некоторых случаях — уже во взрослом возрасте. У больных с поздним диагнозом обычно наблюдается лимфопения; уровни В-клеток и общий уровень иммуноглобулинов могут быть нормальными, однако функция антител снижена.

Синдром «голых» лимфоцитов является результатом дефектов факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию молекул MHC класса II или генов, влияющих на транспорт антигенных пептидов, что приводит к отсутствию MHC-молекул либо класса I, либо класса II. Лимфоидная ткань и В-клетки могут присутствовать в нормальных количествах, однако при дефиците молекул класса II число Т-клеток CD4 либо снижено, либо они отсутствуют, а при дефиците молекул класса I снижены или отсутствуют клетки CD8. У некоторых пациентов количество Т-клеток CD4 и CD8 может быть нормальным, однако эти клетки не функциональны, поскольку пептидные антигены не могут быть им презентированы.

Синдром Ди Джорджи, также известный как велокардиофациальный синдром, или синдром CATCH 22 (сердечные аномалии, дефекты лица, гипоплазия тимуса, расщелина нёба и гипокальциемия), является результатом неправильного формирования третьего и четвертого жаберных карманов, что приводит к гипоплазии тимуса, в котором происходит созревание Т-лимфоцитов. В большинстве, хотя и не во всех случаях, при синдроме Ди Джорджи присутствует делеция на хромосоме 22q11.2. Синдром классически характеризуется гипокальциемической тетанией, конотрункальными дефектами, аномалиями дуги аорты и постоянными инфекциями. Диагноз ставится с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* или полимеразной цепной реакции с ДНК-зондом, выявляющей делецию на хромосоме 22q11.2. Большинство пациентов имеют частичные иммунные дефекты, при которых снижены число и функция Т-клеток; ситуация обычно улучшается с возрастом. Тяжелый дефицит Т-клеток является редким, но если он присутствует, симптомы похожи на ТКИД. Важно отметить, что при синдроме Ди Джорджи, как и при синдроме «голых» лимфоцитов, пересадка костного мозга неэффективна, как при других формах ТКИД, так как причина находится в тимусе, хотя перенос зрелых Т-клеток при трансплантации может несколько улучшить иммунную функцию. При синдроме Ди Джорджи с тяжелой Т-клеточной лимфопенией использовалась пересадка тимуса.

Синдром Вискотта — Олдрича является Х-сцепленным нарушением, которое характеризуется тромбоцитопенией, экземой, дефектами клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета и предрасположенностью к лимфопролиферативным заболеваниям (таблица 73.3). Причиной являются мутации в гене на хромосоме Xp11.22, кодирующем белок синдрома Вискотта — Олдрича, который экспрессируется на лимфоцитах, тромбоцитах и моноцитах. Дефицит этого белка приводит к повышенным уровням IgE и IgA,

ТАБЛИЦА 73.3 Другие иммунодефицитные заболевания

НАРУШЕНИЕ	ГЕНЕТИКА	ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	ПРОЯВЛЕНИЯ	ПАТОГЕНЕЗ	СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Синдром Вискотта — Олдрича	Х-сцепленный (Xp11.22)	Раннее младенчество	Тромбоцитопения, кровотечения, атопический дерматит, рецидивирующие инфекции	Дефект белка 53-kDa (WASP)	Дефицит полисахаридных антител, маленькие тромбоциты, снижение клеточного иммунитета, лимфопролиферация
Атаксия-телеангиэктазия	АР (11q22.3)	2–5 лет	Рецидивирующий средний отит; пневмония; менингит, вызванный инкапсулированными организмами	Мутации гена *ATM,* нарушения репарации разрыва двойной цепи ДНК	Неврологическая и эндокринная дисфункция, рак, телеангиэктазии, чувствительность к радиации
Синдром неймегеновского повреждения	АР (8q21)	Младенчество	Синусо-легочные инфекции, бронхоэктазия, инфекции мочевого тракта	Дефект механизма хромосомной репарации, гипоморфные мутации *NBS1 (Nibrin)*	Чувствительность к ионизирующей радиации, микроцефалия, легкие неврологические нарушения, рак
Гипоплазия хряща и волос (карликовость с короткими конечностями)	АР (9p13-21)	С рождения	Различная восприимчивость к инфекциям	Мутации *RMRP*	Дисплазия метафизов, короткие конечности
Хронический кожно-слизистый кандидоз (APECED)	АР	3–5 лет	Кандидоз кожи, слизистых и ногтей	Мутации гена *AIRE*	Аутоиммунные эндокринопатии
Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы	Х-сцепленный	Разный	Различная степень снижения функции Т-, В- и NK-клеток; гипогаммаглобулинемия	Мутации *SH2D1A* (SAP-SLAM-ассоциированный белок) или *XIAP*	Угрожающая жизни инфекция ВЭБ, лимфома или болезнь Ходжкина, апластическая анемия, лимфогистиоцитоз
Гипер-IgE синдром	АД, АР	Разный	Абсцессы кожи и легких, грибковые инфекции, экзема, повышенный IgE	Мутации *STAT3* (АД), *TYK2* (АР) и *DOCK8* (АР)	Грубые черты лица, невыпадение молочных зубов, частые переломы (STAT3), вирусные и другие инфекции (TYK2 и DOCK8)

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр.

снижению IgM, недостаточному ответу на полисахаридные антигены, ослаблению функции Т-клеток и выраженной тромбоцитопении. У более старших детей развиваются оппортунистические инфекции и аутоиммунная цитопения. **Изолированная Х-сцепленная тромбоцитопения** является результатом мутаций того же гена. Одна треть пациентов с синдромом Вискотта — Олдрича умирает от кровотечений, и две трети — в результате рецидивирующих инфекций, вызванных бактериями, цитомегаловирусом, *P. jirovecii (carinii)* или герпес-вирусом. Трансплантация стволовых клеток снимает тяжесть иммунологических и гематологических проблем у некоторых пациентов.

Атаксия-телеангиэктазия вызывается мутацией гена атаксии-телеангиэктазии (*ATM*) на хромосоме 11q22.3 (см. таблицу 73.3). У пациентов развиваются телеангиэктазии на коже и конъюнктивах и прогрессирующая мозжечковая атаксия с дегенерацией клеток Пуркинье; наблюдается дефицит IgA, дефицит подкласса IgG_2 разной степени, низкий уровень IgE и подавление функции Т-клеток. Нормально функционирующий ген ATM участвует в обнаружении повреждений ДНК и блокирует рост и деление клеток, пока повреждения не будут устранены. Клетки атаксии-телеангиэктазии исключительно чувствительны к облучению, в результате могут развиться опухолевые заболевания, включая лейкемию и лимфому. Может присутствовать диабет, позднее половое созревание. Единого эффективного лечения не существует, однако могут помочь антимикробные препараты и внутривенная иммуноглобулин-заместительная терапия.



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Непроизвольные движения
Атаксия
Рецидивирующие инфекции

Хронический кожно-слизистый кандидоз (аутоиммунная полиэндокринная кандидозная эктодермальная дистрофия [*англ.* APECED]) характеризуется хроническими или рецидивирующими кандидозными инфекциями кожи, слизистых оболочек и ногтей (таблица 73.3). При этом выработка антител сохраняется, однако снижена или отсутствует пролиферация лимфоцитов и замедлена кожная реактивность на дрожжеподобные грибки рода *Candida.* Местная противогрибковая терапия обычно неэффективна, поэтому лечение включает пероральные противогрибковые препараты. У большинства пациентов к взрослому возрасту развиваются эндокринные нарушения, такие как гипопаратиреоз и болезнь Аддисона. Отмечены также другие аутоиммунные заболевания. Причиной является дефект гена аутоиммунного регулятора фактора транскрипции (*AIRE*), необходимого для экспрессии антигенов периферических тканей в тимусе, отрицательной селекции и формирования толерантности к этим антигенам у нормальных индивидов. Хотя первоначально это заболевание считалось Т-клеточным дефектом, у пациентов с APECED вырабатываются нейтрализующие антитела к цитокинам, играющим роль в контроле грибковых инфекций, в том числе к IL-17.

Пациенты с **Х-сцепленным лимфопролиферативным синдромом** (см. таблицу 73.3) проявляют дисрегуляцию иммунного ответа на вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ). У мальчиков с этим синдромом признаки болезни отсутствуют до заражения ВЭБ, которое приводит к быстрой смерти у 80% пациентов. Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром типа 1 (XLP-1) вызван мутацией в гене *SH2D1A* на хромосоме Xq25, кодирующем адаптерный белок, участвующий в сигнальной трансдукции лимфоцитов. При инфицировании ВЭБ у мальчиков с такой мутацией развивается клинический фенотип, подобный гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу с экспансией Т-клеток CD8, и некроз печени, приводящий к смерти. Мальчики, выжившие после первичной ВЭБ-инфекции, имеют выраженную гипогаммаглобулинемию и высокий риск развития апластической анемии и лимфомы. Подобное заболевание наблюдается у мальчиков с мутацией *XIAP*, которая приводит к Х-сцепленному лимфопролиферативному синдрому типа 2. У этих пациентов может развиваться ранний колит, но отсутствует предрасположенность к лимфоме.

Синдром гипер-IgE характеризуется повышенным уровнем сывороточного IgE; сыпью, напоминающей топический дерматит; эозинофилией и стафилококковыми абсцессами кожи, легких, суставов и органов брюшной полости (таблица 73.3). Могут развиваться инфекции *Haemophilus influenzae* типа b, *Candida* и *Aspergillus*. У пациентов обычно грубые черты лица, гипермобильность суставов, остеопения со склонностью к переломам; после стафилококковой пневмонии могут развиться гигантские пневматоцеле. Хотя сывороточные уровни IgG, IgA и IgM остаются в норме, гуморальный ответ на некоторые антигены снижен, так же, как и клеточный иммунный ответ. Показано длительное лечение противостафилококковыми препаратами и иммуноглобулин-заместительная терапия. У многих пациентов тип наследования аутосомно-доминантный, хотя некоторые имеют аутосомно-рецессивную форму. У пациентов с аутосомно-рецессивным гипер-IgE синдромом обнаружены мутации генов *TYK2* и *DOCK8*, а у пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE синдромом — дефекты гена *STAT3*.

ЛЕЧЕНИЕ

Подход к лечению заболеваний, вызванных нарушениями функции лимфоцитов, зависит от диагноза, клинических и лабораторных данных (таблица 73.4). При подозрении на иммунодефицит и до получения результатов анализов все переливаемые продукты крови должны быть облучены и проверены на цитомегаловирус (ЦМВ). Лимфоциты переливаемой крови могут вызвать реакцию «трансплантат против хозяина» с летальным исходом у пациентов с ТКИД. ЦМВ-инфекция может быть фатальной для пациентов с иммунодефицитом, которым проводится пересадка стволовых клеток. Кроме того, пациентам и членам их семей нельзя проводить иммунизацию живыми вакцинами до постановки диагноза.

Инфекции должны лечиться подходящими антибиотиками; **антибиотикопрофилактика** может использоваться для предотвращения рецидивов, обеспечения лучшего качества жизни и снижения возможных осложнений. Пациенты с тяжелым дефицитом Т-клеток должны получать профилактику против *Pneumocystis* и грибковых инфекций до трансплантации стволовых клеток. Пациентам с более легкими формами дефицита антител может помочь **вакцинация** протеин-конъюгированной вакциной против *H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae*.

ТАБЛИЦА 73.4 Общие рекомендации по ведению пациентов с иммунодефицитами

Избегать переливания продуктов крови без предварительного облучения и анализа на цитомегаловирус
Избегать иммунизации пациентов и членов их семей живыми вакцинами, особенно пациентов с тяжелым Т-клеточным дефицитом или агаммаглобулинемией
Использовать профилактику против *P. jirovecii (carinii)* при Т-клеточном иммунодефиците и при Х-сцепленном гипер-IgM синдроме; рассмотреть возможность противогрибковой профилактики при Т-клеточном иммунодефиците
Отслеживать функцию легких у пациентов с рецидивирующими пневмониями
При рецидивирующих пневмониях использовать физиотерапию грудной клетки и постуральный дренаж
Профилактически использовать антибиотики, поскольку незначительные инфекции могут быстро диссеминировать
Провести анализ стула на *Giardia lamblia* и *Clostridium difficile*
Избегать необязательных контактов с инфицированными людьми
При Т-клеточных дефектах и гипер-IgM синдроме кипятить воду (риск инфекции *Cryptosporidium*)
При тяжелом дефиците антител использовать Ig-заместительную терапию (400–600 мг/кг веса ежемесячно, внутривенно или подкожно)

Иммуноглобулин-заместительная терапия, внутривенная или подкожная, может спасти жизнь пациентам с тяжелым дефицитом антител и ТКИД. Она обеспечивает пассивный иммунитет против распространенных микроорганизмов и снижает частоту и тяжесть инфекций у большинства пациентов. Ig-заместительная терапия обычно назначается в месячной дозе 400–600 мг/кг веса внутривенно каждые 3–4 недели или подкожно через инфузионную помпу каждые 1–2 недели. **Внутривенная Ig-терапия** должна проводиться под тщательным наблюдением с регулярным измерением минимальных уровней Ig и оценкой клинического течения. Пациентам с рецидивирующими инфекциями, особенно в последнюю неделю перед назначением терапии, могут потребоваться более высокие дозы или более частые вливания. Сочетание антибиотикопрофилактики и иммуноглобулин-заместительной терапии показано пациентам, у которых продолжаются рецидивы инфекций. Осложнения внутривенной Ig-терапии включают трансфузионные реакции, сопровождающиеся ознобом, лихорадкой, миалгией. Профилактика таких реакций при последующих курсах терапии включает назначение антигистаминных и жаропонижающих препаратов и уменьшение скорости инфузии. Головные боли вследствие асептического менингита могут развиться после терапии, обычно в первые 24 часа; они лучше всего снимаются ибупрофеном. У пациентов с отсутствием IgA могут развиться аллергические реакции на Ig-заместительную терапию, однако они являются редкими. Подкожное введение Ig дает меньше побочных эффектов, но может осложняться ограниченными реакциями в месте введения. Риск передачи инфекционного возбуди-

теля при этом очень низкий, несмотря на то что препарат готовится из крови нескольких доноров.

Терапией выбора при тяжелых Т-клеточных нарушениях является трансплантация стволовых клеток, лучше всего от HLA-совместимого сиблинга (см. главу 78). Ig-замещение дает пассивный антитело-опосредованный иммунитет. У некоторых пациентов после трансплантации сохраняется дисфункция В-клеток, и им требуется пожизненная Ig-заместительная терапия. Реакция «трансплантат против хозяина», при которой донорские клетки инициируют иммунный ответ против тканей реципиента, является основным осложнением трансплантации стволовых клеток. Пациенты с ТКИД и дефицитом аденозиндезаминазы (ADA), у которых нет совместимого сиблинга-донора, могут получать множественные внутримышечные заместительные дозы ADA, стабилизированной полиэтиленгликолем. Генная терапия проводится пациентам с дефицитом общей гамма-цепи и ADA путем переноса нормального гена в стволовые клетки костного мозга, которые вводятся пациенту. Генная терапия при дефиците общей гамма-цепи была успешной у большинства пациентов, однако у некоторых пациентов она осложнилась развитием лейкемии. Сейчас разработаны новые вирусные векторы, которые не несут риска развития лейкемии, что делает генную терапию вероятной опцией для будущих пациентов с ТКИД.

ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ

Сейчас разрабатываются популяционные программы для скрининга ТКИД у новорожденных, которые позволят выявить заболевание до развития инфекционных осложнений и улучшить клинические исходы. Амплификация с помощью полимеразной цепной реакции эксцизионных кругов Т-клеточных рецепторов (T-cell receptors excision circles — TRECs), образующихся при рекомбинации генов этих рецепторов в тимусе, может быть выполнена при скрининге крови новорожденных для выявления тяжелой Т-клеточной лимфопении. Скрининг новорожденных на TRECs, как было показано, выявляет ТКИД уже при рождении, и этот тест рекомендован для универсального использования.

ГЛАВА 74

Нарушения функции нейтрофилов

Нейтрофилы играют важную роль в иммунитете и заживлении ран: их основная функция состоит в поглощении и уничтожении патогенов. Заболевания, связанные с нарушениями нейтрофильного звена иммунной защиты, могут быть вызваны недостаточным количеством или дисфункцией нейтрофилов (таблица 74.1). Пациенты с такими нарушениями подвержены разнообразным бактериальным и некоторым грибковым инфекциям. Признаки дисфункции нейтрофилов включают инфекции слизистых оболочек (гингивит), абсцессы кожи и внутренних органов, плохое заживление ран, запоздалое отпадание пуповины или гнойные абсцессы. Нейтрофилы развиваются в костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток под действием нескольких колониестимулирующих факторов, включая фактор стволовых клеток, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и интерлейкин-3. После выхода из костного мозга зрелые нейтрофилы циркулируют в кровотоке или оседают в маргинальном пуле. Молекулы адгезии необходимы для перекатывания и прикрепления нейтрофилов к сосудистому эндотелию и их экстравазации в очаг инфекции, где они фагоцитируют и уничтожают патогены, особенно те, которые несут компоненты комплемента или антитела. Хемотактические факторы, включая фрагмент комплемента $C5_a$, интерлейкин-8 и формилированные бактериальные пептиды, стимулируют выход нейтрофилов в ткани и очаги инфекции. Нейтрофилы разрушают поглощенные ими патогены, используя гранулярные ферменты, или с помощью активации кислородных радикалов.

ТАБЛИЦА 74.1 Нарушения фагоцитоза

НАЗВАНИЕ	ГЕНЕТИКА	ДЕФЕКТ	КОММЕНТАРИИ
Врожденная нейтропения, циклическая нейтропения	АР (*HAX1, GFI1*, другие) АД (*GFI1, ELANE*)	Тяжелая нейтропения	Целлюлит, фарингит, гингивит, лимфаденит, абсцессы, тифлит, пневмония
Хроническая гранулематозная болезнь	Х-сцепленная (gp91^{phox}) АР (p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox})	Бактерицидная способность	Х-сцепленный рецессивный (66%), АР (33%); Экзема, остеомиелит, гранулемы, абсцессы (*Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacian, Aspergillus fumigatus*), колит
Синдром Чедиака — Хигаси (1q421-44)	АР (*LYST*)	Бактерицидная способность + хемотаксис; снижена функция NK-клеток	АР: глазной и кожный альбинизм, нейропатия, гигантские нейтрофильные цитоплазматические включения; злокачественные опухоли, нейтропения
Дефицит миелопероксидазы	АР (*MPO*)	Бактерицидная, фунгицидная способность	Сниженная хемолюминесценция, АР (1:4000), персистирующий кандидоз у диабетиков
Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	АР (*G6PD*)	Бактерицидная способность	Фенотипически близок к хронической гранулематозной болезни
Дефицит адгезии лейкоцитов	АР (*ITGB2, FUCT1*)	Адгезия, хемотаксис, фагоцитоз, снижена цитотоксичность лимфоцитов	Запоздалое отпадание или инфекции пуповины, летальные бактериальные инфекции без гноя, АР, нейтрофилия
Синдром Швахмана — Даймонда	АР (*SBDS*)	Хемотаксис, нейтропения	Недостаточность поджелудочной железы, метафизарная хондроплазия, АР

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный.

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Количественные дефекты нейтрофилов



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Диарея
Нейтропения
«Неспособность к процветанию»

В норме количество нейтрофилов меняется с возрастом. Нейтропения определяется как абсолютное число нейтрофилов менее 1500/мм^3 у белых детей в возрасте 1 года и старше. У детей афроамериканского происхождения общее количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, ниже. Эффект нейтропении зависит от ее тяжести. При нейтропении с общим числом нейтрофилов менее 1000/мм^3 подверженность инфекциям лишь слегка повышена. Большинство пациентов не испытывают особых проблем при количестве нейтрофилов > 500/мм^3. При таких количествах нейтрофилов инфекции чаще бывают локализованными, чем генерализованными. Серьезные бактериальные инфекции развиваются при нейтропении < 200/мм^3. Основные типы инфекций, связанные с нейтропенией, включают целлюлит, фарингит, гингивит, лимфаденит, абсцессы (кожные или перианальные), энтерит (тифлит) и пневмонию. Очаги инфекции обычно колонизированы нормальной бактериальной флорой, которая становится инвазивной при наличии нейтропении. Нейтропения может быть врожденной или приобретенной (таблица 74.2) и может ассоциироваться со специфическими заболеваниями, особенно инфекционными (таблица 74.3), или может быть результатом приема определенных препаратов (таблица 74.4).

Существует несколько форм врожденной нейтропении. **Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костмана)** является аутосомно-рецессивным нарушением, при котором созревание миелоидных клеток останавливается на стадии промиелоцитов в результате мутации гена *HAX-1*. В периферической крови может наблюдаться выраженный моноцитоз. Хотя уровни эндогенного Г-КСФ понижены, экзогенный Г-КСФ вызывает рост числа нейтрофилов, улучшая состояние детей с этим синдромом. У некоторых пациентов, доживших до подросткового возраста, развивалась острая миелоидная лейкемия. Методом лечения может быть трансплантация стволовых клеток. Дефекты *G6PC3, GF11* и других генов также могут вызвать тяжелую врожденную нейтропению. **Циклическая нейтропения** является дефектом стволовых клеток, при котором все элементы костного мозга проходят циклические изменения, что приводит к периодической нейтропении. Она может наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному типу или быть спорадической. Из-за короткого периода полужизни нейтрофилов в крови (6–7 часов) по сравнению с тромбоцитами (10 дней) и эритроцитами (120 дней) при циклических изменениях в костном мозге нейтропения является единственной клинически значимой аномалией. Обычный цикл составляет 21 день, при этом нейтропения сохраняется 4–6 дней, сопровождаясь моноцитозом и иногда эозинофилией. При очень низком количестве нейтрофилов появляется мучительная боль в костях. Г-КСФ повышает количество нейтрофилов и снижает длительность нейтропении. У пациентов с циклической нейтропенией были выявлены дефекты гена *ELANE*, кодирующего нейтрофильную эластазу. Дальнейшие анализы показали наличие мутаций этого гена при тяжелой врожденной нейтропении.

Тяжелая врожденная нейтропения, которая может быть постоянной или цикличной, также является компонентом **синдрома Швахмана — Даймонда**, аутосомно-рецессивного синдрома панкреатической недостаточности, сопровождающегося дисфункцией костного мозга. Это панмиелоидное нарушение, при котором нейтропения является наиболее заметным проявлением. Может развиваться метафизарный дизостоз и карликовость. Пациенты отвечают на терапию Г-КСФ. Функциональная мутация белка синдрома Вискот-

ТАБЛИЦА 74.2 Механизмы нейтропении

АНОМАЛИИ КОСТНОГО МОЗГА
Повреждения
Лекарственные препараты: идиосинкразические, цитотоксические (миелосупрессивные)
Радиация
Химические вещества: ДДТ, бензол
Иммуно-опосредованные: Т- и В-клетки, иммуноглобулины
Инфекции: вирусы, риккетсии
Инфильтративные процессы: опухоли, болезни накопления
Миелодисплазия
Апластическая анемия
Дефекты созревания
Дефицит фолиевой кислоты
Витамин B_{12}
Медь
Врожденные нарушения
Тяжелая врожденная нейтропения (HAX-1, G6PD, ELANE, GFI-1)
Циклическая нейтропения (ELANE)
Гипоплазия хряща и волос
Синдром Швахмана — Даймонда
Синдром Даймонда — Блекфена
Синдром Гришелли
Снндром Чедиака — Хигаси
Синдром WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis — бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, миелокатексис)
Гликогеноз тип Ib
Метилмалоновая ацидемия
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ
Псевдонейтропения: сдвиг нейтрофилов в костный мозг/селезенку
Спленомегалия
Тяжелые инфекции
Внутрисосудистые нарушения
Разрешение: неонатальное изоиммунное, аутоиммунное, гиперспленизм
Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена

ТАБЛИЦА 74.3	Нейтропения, ассоциированная с инфекциями
БАКТЕРИИ	
Тиф-паратиф	
Бруцеллез	
Неонатальный сепсис	
Менингококцемия	
Общий сепсис	
Врожденный сифилис	
Туберкулез	
ВИРУСЫ	
Корь	
Гепатит В	
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	
Краснуха	
Цитомегаловирус (ЦМВ)	
Грипп	
Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)	
РИККЕТСИИ	
Пятнистая лихорадка Скалистых Гор	
Тиф	
Эрлихиоз	
Осповидный риккетсиоз	

ТАБЛИЦА 74.4	Медикаментозная нейтропения
ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ	
Миелосупрессоры, химиотерапевтические препараты	
Иммуносупрессоры	
ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ	
Индометацин	
Производные пара-аминофенола	
Производные пиразолона (аминопирин, дипирон, оксифенбутазон)	
Хлорамфеникол	
Сульфаниламиды	
Противотиреоидные препараты (пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол)	
Пенициллины и полусинтетические пенициллины	

Модифицировано из: *Dale DC, Neutropenia. In Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al., eds.* Williams Hematology. 8th ed. New York; McGraw-Hill; 2010.

та — Олдрича (WASP) также связана с Х-сцепленной формой тяжелой врожденной нейтропении. **Доброкачественная врожденная нейтропения** — это функциональный диагноз у пациентов с выраженной нейтропенией, у которых тем не менее не развиваются серьезные инфекционные осложнения. Многие пациенты с количеством нейтрофилов 100–500 мм^3 имеют повышенную частоту инфекций, в особенности респираторных, однако основной проблемой для них является более медленное выздоровление. Эти дефекты могут быть спорадическими или семейными и в некоторых случаях наследуются по аутосомно-доминантному типу. Тяжелая врожденная нейтропения может быть связана с тяжелым комбинированным иммунодефицитом при **ретикулярной дисгенезии**, серьезном заболевании, затрагивающем все клеточные линии костного мозга вследствие мутации гена *AK2*.

Изоиммунная нейтропения развивается у новорожденных в результате трансплацентарного взаимодействия материнских антител с фетальными нейтрофильными антигенами. Мать сенсибилизируется к специфическим нейтрофильным антигенам плода, которые наследуются от отца и не присутствуют в материнских клетках. Изоиммунная неонатальная нейтропения, подобно изоиммунной анемии и тромбоцитопении, является временным состоянием (см. главы 62 и 151). При этом часто встречаются кожные инфекции, но сепсис развивается редко. Раннее начало лечения инфекции, пока у младенца наблюдается нейтропения, является основной целью терапии. Внутривенное введение иммуноглобулинов может сократить период нейтропении.

Аутоиммунная нейтропения обычно развивается у детей 5–24 месяцев и часто длится довольно долго. Антитела к нейтрофилам могут включать IgG, IgA и IgM или их комбинацию. Обычно аутоиммунная нейтропения разрешается в период от 6 месяцев до 4 лет. Хотя для лечения используются иммуноглобулины и кортикостероиды, у большинства пациентов эффект наблюдается при введении Г-КСФ. Аутоиммунная нейтропения редко может быть ранним проявлением системной красной волчанки, ревматоидного артрита или аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома.

Нарушения миграции нейтрофилов

В норме нейтрофилы прикрепляются к эндотелию и мигрируют в очаги воспаления благодаря взаимодействию мембранных белков, называемых *интегринами* и *селектинами*, с молекулами клеточной адгезии на эндотелиальных клетках. Ключевым признаком дефектов миграции нейтрофилов является отсутствие гноя в очагах инфекции. При синдроме **дефицита адгезии лейкоцитов типа I (ДАЛ-I)** у младенцев с недостатком β_2 интегрина CD18 одним из ранних проявлений болезни является запоздалое отпадание пуповины (часто спустя 2 месяца после рождения) с сопутствующим омфалитом и сепсисом (см. таблицу 74.1). Число нейтрофилов обычно превышает 20 000/мм^3 из-за их неспособности нормально прикрепляться к сосудистому эндотелию и мигрировать из крови к тканям (рис. 74.1). Развиваются инфекции кожи, слизистой оболочки, респираторного тракта; часто у детей бывает тяжелый гингивит. В раннем детстве сепсис может привести к смерти. Это нарушение передается как аутосомно-рецессивный признак. Пересадка стволовых клеток может спасти пациентам жизнь.

ДАЛ-II является результатом нарушения перемещения (роллинга) нейтрофилов вдоль сосудистой стенки, которое является первым этапом их миграции в ткани и очаги воспаления. Роллинг опосредуется сиалированными и фукозилированными тетрасахаридами, сиалил-Льюис X (S-LeX) на поверхности нейтрофилов, моноцитов и активированных лимфоцитов, которые связываются с молекулами селектина на сосудистом эндотелии (рис. 74.1). Причиной ДАЛ-II является дефект белка FUCT1, который приводит к нару-

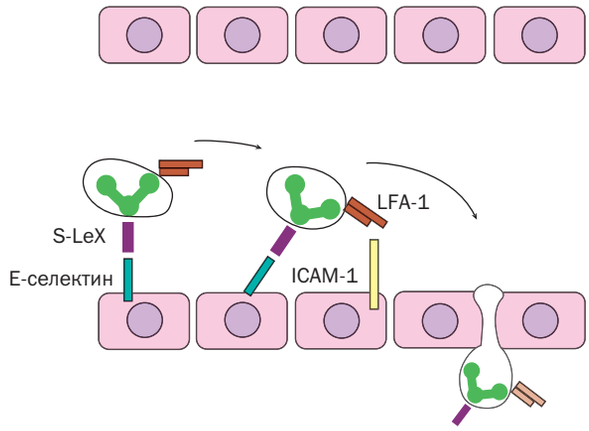


РИС. 74.1 Схематическое представление миграции нейтрофилов из сосудистого пространства в ткани через сосудистый эндотелий. Нейтрофилы связываются с селектинами (E- или P-селектин) на поверхности сосудистого эндотелия через сиалированные и фукозилированные тетрасахариды (сиалил-Льюис X — антиген группы крови) на поверхности нейтрофилов. Связанные нейтрофилы перемещаются вдоль эндотелия; силу сцепления увеличивает взаимодействие лейкоцит-функционально-ассоциированного антигена-1 (LFA-1) на нейтрофилах и молекул межклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1) на сосудистом эндотелии. Это позволяет нейтрофилам продвигаться через эндотелий в тканевое пространство. (*Модифицировано из*: Janaway SA, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 4th ed. New York; Elsevier; 1999.)

шению метаболизма фукозы и, соответственно, отсутствию S-LeX на поверхности нейтрофилов и других лейкоцитов. ДАЛ-III является редким заболеванием, вызванным дефектами белка KINDLIN-3, которые приводят к нарушению адгезии нейтрофилов и к дефектам тромбоцитов. Нарушения миграции нейтрофилов описаны также при **синдроме гипер-IgE** и мутациях гена *RAC2* (см. главу 73 и таблицу 74.1).

Нарушения функции нейтрофилов

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха
Нейтропения
Рецидивирующие инфекции

Дефекты функции нейтрофилов являются довольно редкими наследственными нарушениями и обычно связаны с выраженной предрасположенностью к бактериальным и грибковым инфекциям. **Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)** — нарушение функции лейкоцитов, связанное с дефектами уничтожения бактерий и внутриклеточных патогенов нейтрофилами и макрофагами ввиду отсутствия у них способности активировать «респираторный взрыв», каталитическую конверсию молекулярного кислорода в супероксид (O_2^-). Восстановленный никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (НАДФН)-оксидаза, фермент, катализирующий респираторный взрыв, состоит из 4 субъединиц: gp91^{phox}, p22 ^{phox}, p47 ^{phox}, p67 ^{phox}. Дефекты в любом из этих ферментов приводят к неспособности уничтожать каталаза-положительные патогены, такие как *Staphylococcus aureus,* кишечные грамотрицательные бактерии *(Burkholderia)* и грибки *(Aspergillus fumigatus, Candida albicans).* Ген gp91^{phox} расположен на хромосоме Xp21.1 и ответственен за самую распространенную форму заболевания. Другие генные дефекты наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Хромосомные локализации этих генов 16q24 для p22 ^{phox}, 7q11.23 для p47 ^{phox} и 1q25 для p67 ^{phox}. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа также участвует в образовании супероксида, и ее выраженный дефицит также приводит к ХГБ. У пациентов наблюдается лимфаденопатия, гипергаммаглобулинемия, гепатоспленомегалия, дерматит, «неспособность к процветанию», анемия, хроническая диарея и абсцессы. Инфекции развиваются в легких, среднем ухе, желудочно-кишечном тракте, на коже, в мочевом тракте, лимфоузлах, печени и костях. Гранулемы имеют большой размер и могут вызвать обструкцию привратника или мочеточников.

Синдром Чедиака — Хигаси, аномалия вторичных гранул, является аутосомно-рецессивным нарушением, вызванным мутацией белка цитоплазмы LYST, который, как полагают, участвует в процессе переноса белков органелл, что приводит к фузии первичных и вторичных гранул в нейтрофилах. Гигантские гранулы присутствуют во многих клетках, включая лимфоциты, тромбоциты и меланоциты. Пациенты обычно имеют частичный альбинизм кожи и глаз. Результатом синдрома Чедиака — Хигаси является нарушенная функция нейтрофилов и NK-клеток, что приводит к постоянным и иногда фатальным инфекциям стрептококками и стафилококками. У большинства пациентов заболевание переходит в ускоренную фазу, которая связана с инфекцией вирусом Эпштейна — Барр и характеризуется лимфопролиферативным синдромом с генерализованными лимфогистиоцитарными инфильтратами, лихорадкой, желтухой, гепатомегалией, лимфаденопатией и панцитопенией. Это заболевание напоминает гемофагицитарный лимфогистиоцитоз.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Оценка ребенка с нейтропенией зависит от клинических признаков инфекции, семейного и лекарственного анамнеза, возраста пациента, циклического или постоянного характера заболевания, признаков инфильтрации костного мозга (злокачественная опухоль или болезнь накопления) и данных об аномалиях других клеточных линий. Нейтропения подтверждается анализом крови с лейкоцитарной формулой. Аспират и биопсия костного мозга могут понадобиться для установления, является ли нейтропения результатом дефекта образования клеток в костном мозге, опухоли костного мозга или потери нейтрофилов на периферии. Антинейтрофильные антитела помогают диагностировать аутоиммунную нейтропению.

Нарушения хемотаксиса нейтрофилов можно исключить на основании их присутствия в очаге инфекции. **«Кожное окно»** представляет собой 4-часовой тест *in vivo*, позволяющий оценить хемотаксис, однако не все лаборатории выполняют этот тест. Исследования нейтрофильной миграции *in vitro* доступны в специализированных лабораториях. Поточная цитометрия, определяющая наличие молекул адгезии, таких как CD19 и CD15, может помочь определить дефекты адгезии лейкоцитов, однако она не выявляет точечные мутации, которые влияют на функцию молекул адгезии, но не изменяют связывание антител. ХГБ можно

диагностировать с помощью теста на основе поточной цитометрии с использованием **дигидродамина 123** или нитроголубого тетразола (см. главу 72). Световая микроскопия используется для выявления в нейтрофилах гигантских гранул, характерных для синдрома Чедиака — Хигаси.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение нейтропении зависит от причины. Пациентам с тяжелыми бактериальными инфекциями требуются антибиотики широкого спектра действия; разрешение нейтропении является наиболее важным прогностическим фактором. Большинство пациентов с тяжелой врожденной или аутоиммунной нейтропенией отвечают на терапию Г-КСФ. Переливание гранулоцитов осуществляется в жизнеугрожающих ситуациях. В отношении легкой хронической нейтропении, не связанной с иммуносупрессией, можно избрать наблюдательную тактику с немедленным назначением антибиотиков при возникновении инфекций мягких тканей, которые обычно вызываются *S. Aureus* или стрептококками группы А.

Частые курсы антибиотиков, включая профилактику триметопримсульфаметоксазолом, и хирургическая очистка очагов инфекции требуется при ХГБ. Поскольку пациенты с ХГБ восприимчивы к инфекциям *Aspergillus fumigatus,* им следует избегать нахождения вблизи влажного сена, разлагающегося компоста и других мест обитания этих грибов; может также помочь профилактика антигрибковыми препаратами. Частоту инфекций при ХГБ можно снизить с помощью рекомбинантного интерферона-гамма, назначаемого подкожно три раза в неделю. Пересадка стволовых клеток может спасти жизнь пациентам с ХГБ, ДАЛ-1 и синдромом Чедиака — Хигаси.

ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

Прогноз зависит от характера дефекта. Незначительные и транзиторные колебания числа нейтрофилов имеют более благоприятный прогноз. Длительное отсутствие нейтрофилов или их дисфункция связаны с плохим прогнозом, особенно если есть риск бактериального или грибкового сепсиса. Профилактическое назначение антибиотиков и интерферона-гамма улучшает прогноз у пациентов с ХГБ. Трансплантация стволовых клеток пока является единственным методом, который может изменить неблагоприятный прогноз при серьезных аномалиях нейтрофильного звена иммунитета.

ГЛАВА 75

Система комплемента

Система комплемента состоит из плазматических и мембранных белков, которые составляют часть врожденного иммунитета, а также опосредуют адаптивный иммунитет. Белки комплемента могут уничтожать патогены вместе с антителами или без них, опсонизировать патогены, чтобы облегчить их захват фагоцитами, или опосредовать воспаление. Система комплемента активируется тремя путями — классическим, альтернативным или лектиновым, — которые включают каскадоподобную последовательную активацию факторов комплемента, вызывая усиленный ответ (рис. 75.1). Нарушения в системе комплемента предрасполагают к рецидивирующим инфекциям, аутоиммунным реакциям и сосудистым отекам (таблица 75.1).

ТАБЛИЦА 75.1 Дефицит компонентов комплемента и связанные с этим нарушения

ДЕФИЦИТНЫЙ БЕЛОК	АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
C1q	СКВ, гломерулонефрит, инфекции инкапсулированными бактериями
C2	СКВ, гломерулонефрит, инфекции инкапсулированными бактериями
C3	Редицивирующие бактериальные инфекции, редко гломерулонефрит или СКВ
C4	СКВ, гломерулонефрит, инфекции, инкапсулированными бактериями
C5	Рецидивирующие менингококковые инфекции
C6	Рецидивирующие менингококковые инфекции
C7	Рецидивирующие менингококковые инфекции
C8	Рецидивирующие менингококковые инфекции
C9	Рецидивирующие менингококковые инфекции
Пропердин	Рецидивирующие инфекции, тяжелые менингококковые инфекции
MBL	Повышенная восприимчивость к инфекциям
Фактор H	Гломерулонефрит, атипичный ГУС
Фактор I	Рецидивирующие инфекции, гломерулонефрит
MCP	Гломерулонефрит, атипичный ГУС
Ингибитор C1	Наследственный ангиоотек

Сокращения: СКВ — системная красная волчанка, ГУС — гемолитический уремический синдром, MBL — маннозосвязывающий лектин, MCP — мембранный кофакторный белок.

ЭТИОЛОГИЯ

Три пути активации комплемента инициируются разными механизмами. **Классический путь** активируется комплексами «антиген — антитело» или С-реактивным белком. **Альтернативный путь** может активироваться белком C3b, который вырабатывается при классическом пути активации, или спонтанным гидролизом C3 на микробных поверхностях. Лектиновый путь инициируется взаимодействием маннозосвязывающего лектина с микробными углеводами. Активация классического пути комплексом «антиген — антитело» начинается со связывания C1q с участком Fc молекулы антитела в иммунном комплексе. C1r самоактивирует и расщепляет C1s, который расщепляет C4 и C2, образуя C3 конвертазу C4b2a. C4b2a активируется лектиновым путем, когда маннозосвязывающий белок связывается с остатками сахаров на поверхности патогена, а протеазы, ассоциированные с маннозосвязывающим белком (MASP), расщепляют C4 и C2. Альтернативный путь всегда сохраняет некоторый уровень активности, которая усиливается, когда активный C3 связывается с поверхностью, на которой не хватает регуляторных белков. C3b, образующийся из C3, связывается с фактором B, который расщепляется фактором D, образуя альтернативный путь C3 конвертазы, C3bBb. Пропердин связывается с C3 конвертазой, стабилизируя ее

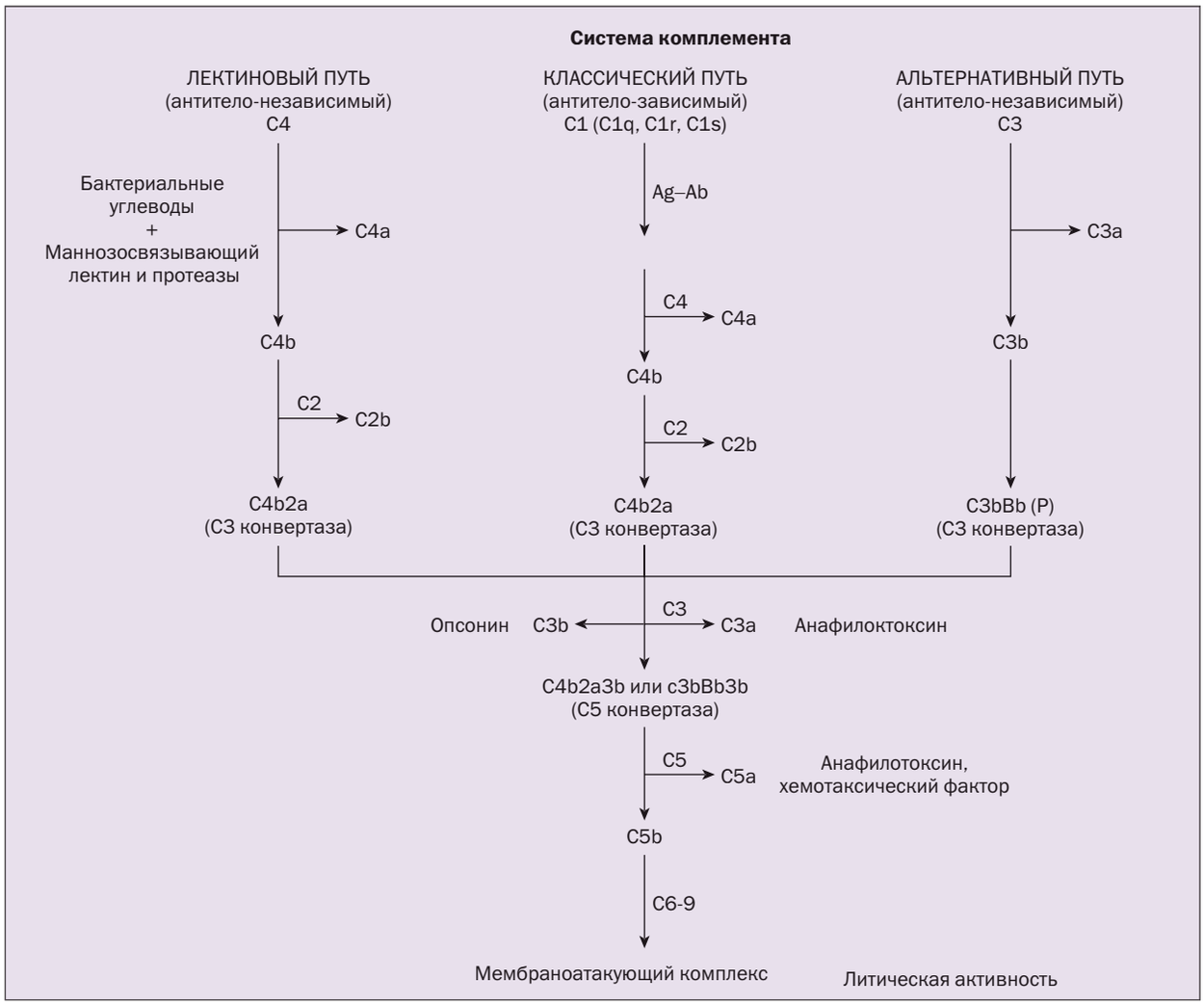


РИС. 75.1 Активация системы комплемента классическим, альтернативным и лектиновым путем. Инициирующие события этих путей активации различны, но все приводят к активации фермента, расщепляющего C3, что является ключевым этапом всех трех путей, которые сходятся на поздних стадиях. *Сокращения:* Ag–Ab —комплекс «антиген — антитело», B — фактор B, D — фактор D (фермент, расщепляющий фактор B), P — пропердин.

(см. рис. 75.1). C3 конвертаза может расщеплять C3, приводя к дальнейшему накоплению C3b и активации альтернативного пути, который действует как амплификационная петля, генерируя больше C3b, или образует C5 конвертазу, которая, в свою очередь, инициирует образование **мембраноатакующего комплекса (МАК)**. МАК представляет собой комплекс из C5b, C6, C7, C8 и нескольких молекул C9, общий для всех трех путей (см. рис. 75.1). МАК создает поры в клеточных мембранах, приводя к лизису клеток. C3a и C5a, образующиеся при расщеплении C3 и C5, соответственно, могут высвобождать гистамин из тучных клеток и базофилов, увеличивая проницаемость сосудов и сокращение гладких мышц. Кроме того, C5a обладает хемотаксической активностью, привлекая фагоциты к очагу активации комплемента, и может вызывать дегрануляцию фагоцитарных клеток. C3b при прикреплении к поверхности патогена действует как опсонин, связываясь с фагоцитом через рецептор комплемента 1 (CR1). Продукт его деградации iC3b может связываться с CR3 на поверхности фагоцитов, приводя к поглощению покрытых C3b или iC3b патогенов. iC3b и продукт его деградации C3dg могут связываться с рецептором комплемента 2 (CR2) на B-клетках, приводя к их активации и дифференцировке.

Система комплемента тщательно контролируется из-за ее мощного воспалительного потенциала и способности наносить значительный ущерб собственным клеткам. Каскад комплемента изначально регулируется коротким периодом полужизни C4b и C3b и нестабильностью C3 конвертаз, C4b2a и C3bBb. C1-ингибитор регулирует каскад, блокируя активные участки C1r, C1s и MASP. Фактор 1 дестабилизирует C3-конвертазные комплексы и разрушает активные фрагменты. Другие ингибиторы включают мембранные белки, такие как факторы распада, CR1, мембранный кофакторный белок (MCP), и белки плазмы, такие как C4b-связывающий белок и фактор H. Образование МАК блокируется находящимися на клеточной поверхности CD59, белком S и другими белками плазмы. Дефицит любого из этих регуляторных белков может привести к воспалительному ответу, повреждению тканей или избыточному расходу компонентов комплемента.

Снижение уровня белков комплемента может быть результатом наследственного дефицита или избыточного расхода. Последствия такого снижения зависят от того, какой фактор затронут (см. таблицу 75.1). **Дефицит компонентов ранних стадий** классического пути (C1, C2 или C4) обычно не ассоциируются с тяжелыми инфекциями, хотя у па-

циентов с дефицитом C2 могут присутствовать легкие рецидивирующие инфекции. Пациенты с дефицитом C1, C2 и C4 подвержены аутоиммунным заболеваниям, особенно системной красной волчанке. Точный механизм неизвестен, но полагают, что он связан с ролью этих компонентов в удалении иммунных комплексов.

Дефицит пропердина, C3 или компонентов поздних стадий активации комплемента вызывает предрасположенность к тяжелым рецидивирующим инфекциям. Дефицит C3, основного опсонина вследствие генетического дефекта или избыточного расхода приводит к тяжелым инфекциям, особенно инфекциям инкапсулированными организмами. Дефицит одного из компонентов поздних стадий, составляющих МАК, предрасполагает к инфекциям *Neisseria meningitidis.* Дефицит компонентов комплемента обнаруживается у 40% пациентов с рецидивирующими инфекциями, вызванными этим организмом. Дефицит маннозосвязывающего лектина связан с повышенной частотой бактериальных инфекций, включая сепсис.

Врожденный дефицит ингибитора C1 приводит к наследственному ангиоотеку, который характеризуется повторяющимися эпизодами не вызывающего зуд ангиоотека, обычно продолжающимися 48–72 часа и развивающимися спонтанно или после небольшой травмы, стресса или волнения. Абдоминальный отек может вызвать острую боль в животе; отек верхних дыхательных путей может угрожать жизни и потребовать экстренной трахеостомии. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и является результатом гетерозиготного дефицита ингибитора C1, при котором его сывороточные уровни не превышают 30% нормальных значений. Некоторые мутации (наследственный ангиоотек II типа) приводят к дефекту функции ингибитора C1 при его нормальном содержании в крови. Приобретенная форма ангиоотека является результатом образования антител к ингибитору C1 при лимфоидных опухолях или аутоиммунных заболеваниях, однако в детском возрасте она встречается редко. Ингибитор C1 является регулятором фактора Хагемана (фактора свертывания XIIa), фактора свертывания XIa, калликреина плазмы и плазмина, помимо C1r и C1s. Недостаток ингибирования контактной системы, фактора Хагемана и калликреина плазмы вызывает развитие ангиоотека. Дефицит регуляторных белков комплемента, фактора H, фактора I и MCP приводит к **атипичному гемолитическому уремическому синдрому**, **мембранопролиферативному гломерулонефриту II типа**, а также связан с развитием **возрастной макулярной дегенерации**.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тест CH_{50} является широкодоступным для оценки функции классического пути активации комплемента и основан на антителозависимой гемолитической пробе, измеряющей количество сыворотки, которое требуется добавить для лизиса 50% эритроцитов в крови овцы. Тест CH_{50} зависит от функции всех 9 белков комплемента, C1–C9. **Тест AH_{50}**, который измеряет активность комплемента, используя эритроциты различных видов животных (например, кроликов), которые могут активировать альтернативный путь без антител, менее распространен, чем CH_{50} и требует компонентов альтернативного пути C5–C9. Аномальные результаты обоих тестов указывают на дефицит компонентов поздних стадий активации, общих для обоих путей, а аномальные результаты первого или второго теста указывают на дефицит компонентов ранних и поздних стадий соответственно. Если результаты CH_{50} или AH_{50} аномальные, индивидуальные компоненты комплемента можно проанализировать в специализированных лабораториях.

Оценка уровней и функции ингибитора C1 необходима для диагностики наследственного ангиоотека. Некоторые функциональные тесты могут упустить редкие мутации, позволяющие ингибитору C1 связывать C1s, но не другие ферменты, с которыми он взаимодействует. Низкие уровни ингибитора C1 или его недостаточная функция приводят к хроническому снижению уровней C4 и снижению уровней C5 во время острых периодов болезни. Низкие уровни C1q обнаруживаются при приобретенном дефиците ингибитора C1, что отличает его от наследственного ангиоотека. Определение антител к ингибитору C1 и C1q может быть выполнено с помощью ферментозависимого иммуносорбентного анализа.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечения дефицита компонентов комплемента с помощью их восполнения не существует. Первичная терапия включает длительные частые курсы антибиотиков. Может принести пользу иммунизация пациентов и членов их семей пневмококковой и менингококковой вакциной, однако даже после иммунизации у комплемент-дефицитных пациентов могут развиться инфекции. Переливание плазмы использовалось для замещения недостающих белков комплемента у некоторых пациентов с дефицитом C2, фактора H и фактора I. Дефицит MCP лечится с помощью пересадки почки, поскольку он является мембранным белком.

Пациенты с дефицитом ингибитора C1 и частыми эпизодами ангиоотека отвечают на профилактическое использование пероральных ослабленных андрогенов (**станозолола** или **даназола**), которые повышают сывороточную концентрацию ингибитора C1. Побочные эффекты, включая маскулинизацию у девочек, остановку роста и гепатит, ограничивают их использование. Профилактическое назначение свежезамороженной плазмы до операции позволяет предотвратить ангиоотек, однако ее применение во время острого эпизода может привести к ухудшению. Ангиоотек дыхательных путей является чрезвычайной ситуацией, требующей трахеостомии, поскольку введение адреналина, антигистаминов и кортикостероидов неэффективно в лечении этого типа отека. Очищенный ингибитор C1 доступен и может использоваться профилактически (до операции) и во время острых эпизодов ангиоотека. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, такие как каптоприл, не должны использоваться у пациентов с дефицитом ингибитора C1, поскольку эти препараты могут спровоцировать эпизоды ангиоотека, ингибируя деградацию кининов, которые опосредуют образование отека. Новые медикаментозные опции, включая ингибиторы калликреина и антагонисты рецептора брадикинина 2, сейчас изучаются в качестве потенциальной терапии наследственного ангиоотека.

ГЛАВА 76

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) может излечить некоторых пациентов с первичным иммунодефицитом (таблица 76.1). Использование этого метода ограничено иммунодефицитными состояниями, некоторыми болезнями накопления (см. главы 55 и 56), онкологическими заболеваниями (см. главу 154), апластической анемией (см. главу 150), гемоглобинопатиями (см. главу 150) и несколькими другими заболеваниями.

Принцип ТГСК состоит в замещении дефектных стволовых клеток костного мозга пациента нормальными стволовыми клетками. Гемопоэтические стволовые клетки находятся в костном мозге, однако могут быть получены из периферической и пуповинной крови. В периферической крови обычно немного стволовых клеток, если костный мозг специально не стимулировать к их выработке. Пуповинная кровь является хорошим источником стволовых клеток и может использоваться для сиблингов и неродственных трансплантаций.

Совместимость по главному комплексу гистосовместимости (MHC) является ключевым фактором при выборе донора стволовых клеток, чтобы избежать отторжения донорских клеток иммунной системой хозяина и предупредить **реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ)**, вызванную токсическими зрелыми Т-клетками. Пересаженные стволовые клетки дают начало Т-клеткам, которые развиваются в тимусе хозяина и должны взаимодействовать с антиген-презентирующими клетками донора и хозяина. В случае MHC-несовместимого донора зрелые Т-клетки удаляются из пересаживаемого материала, чтобы снизить риск РТПХ: это осложнение несет больший риск для реципиента, чем длительное время созревания новых Т-клеток. У пациентов существует риск развития **В-клеточной лимфопролиферативной болезни**, обычно связанный с вирусом Эпштейна — Барр, при использовании метода удаления Т-клеток, вероятно, из-за задержки приживаемости Т-клеток.

Важнейшим фактором, от которого зависит результат ТГСК, является сходство MHC донора и реципиента. Наилучший результат достигается при использовании в качестве доноров MHC-идентичных сиблингов (25%-ный шанс совместимости сиблинга), или MHC-совместимых неродственных доноров. В отличие от трансплантации при других нарушениях, MHC-гаплоидентичный костный мозг родителей или сиблингов может использоваться для лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД), вероятно, из-за того, что у этих пациентов отсутствуют функциональные Т-клетки. Стволовые клетки от частично MHC-совместимого донора, например родителя, могут дать начало функционирующей иммунной системе, поскольку в этом случае по крайней мере половина MHC-молекул пациента и донора являются общими.

Молекулы MHC являются высокополиморфными, и типирование выполняется с использованием ДНК, а не серологических тестов. Регистры костного мозга и пуповинной крови сейчас являются международными. Поиск подходящего донора может быть длительным процессом, особенно для представителей малых этнических групп. Нахождение подходящей пуповинной донорской крови занимает меньше времени, поскольку такая кровь уже получена и хранится, в то время как доноров костного мозга необходимо найти и протестировать. Предпочтительным донором гемопоэтических стволовых клеток является совместимый сиблинг.

ТАБЛИЦА 76.1 Иммунодефициты, излечимые с помощью трансплантации стволовых клеток

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД)
Х-сцепленный ТКИД (дефицит гамма-цепей)
Дефицит JakЗ киназы
Дефицит ZAP 70 и другие дефекты Т-клеточной активации
Дефицит RAG1/RAG2 и другие Т-, В-ТКИД
Синдром Оменна
Дефицит аденозиндезаминазы
Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы
Ретикулярная дисгенезия
Синдром «голых» лимфоцитов
Синдром Вискотта — Олдрича
Х-сцепленный гипер-IgM синдром
Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы
Хроническая гранулематозная болезнь
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Тяжелая врожденная нейтропения
Синдром Швахмана — Даймонда
Иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия Х-сцепленная (IPEX)
Циклическая нейтропения
Синдром Чедиака — Хигаси
Дефект адгезии лейкоцитов I типа
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Пациенты с ТКИД считаются идеальными кандидатами для трансплантации стволовых клеток, которая является основной опцией для лечения этого заболевания, хотя продолжаются исследования генной терапии. Без трансплантации продолжительность жизни таких пациентов 1–2 года, и у них отсутствуют Т-клетки, которые могли бы вызвать отторжение донорских клеток. Им не требуется кондиционирование химиотерапией или лучевой терапией перед трансплантацией. Разработка метода трансплантации с удалением Т-клеток и использованием гаплоидентичного костного мозга от родителя для лечения ТКИД обеспечила практически каждого пациента с этим заболеванием потенциальным донором. Мать является предпочтительным источником гаплоидентичного костного мозга, если она способна быть донором, поскольку перенос материнских Т-клеток может произойти во время беременности, и эти материнские клетки могут отторгать клетки, полученные от отца. Выживаемость пациентов с ТКИД составляет примерно 90% при пересадке от MHC-идентичного донора и 60% при пересадке гаплоидентичного костного мозга. Ранняя трансплантация (до развития инфекции) улучшает результаты. Поскольку сейчас возможен неонатальный скрининг на ТКИД, ТГСК следует проводить как можно раньше, пока младенец здоров; это обеспечивает оптимальную возможность для выздоровления.

Принятие решения о лечении других первичных иммунодефицитов с помощью ТГСК является более сложным, поскольку клиническое течение у них варьирует и трудно прогнозировать

результат у каждого конкретного пациента. Следует тщательно взвесить потенциальную пользу и риски трансплантации. Кроме того, при других первичных дефицитах ТГСК является менее успешной, чем при ТКИД, поскольку у пациентов в какой-то мере сохраняется функция Т-клеток и им требуется кондиционирование перед трансплантацией со всеми вытекающими рисками. Решение о проведении ТГСК облегчается наличием МНС-совместимого сиблинга. При В-клеточных нарушениях ТГСК не используют, поскольку во многих случаях донорские В-клетки не приживаются, и пациенты обычно успешно лечатся внутривенным введением иммуноглобулинов. Тем не менее ТГСК применяется для лечения различных первичных иммунодефицитов (см. таблицу 76.1).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Отторжение пересаженных клеток является первым потенциальным осложнением ТГСК и зависит от иммунного статуса пациента, степени МНС несовместимости и количества трансплантируемых клеток. Кондиционирование миелоаблативными препаратами (бусульфан и циклофосфамид) может предотвратить отторжение, однако иногда осложняется легочной токсичностью и вено-окклюзивной болезнью печени, которая является результатом повреждения печеночного сосудистого эндотелия и может быть фатальной. Миелоаблация приводит к анемии, лейкопении и тромбоцитопении, делая пациента уязвимым для инфекций и кровотечений. Следует принять меры против нейтропении; кроме того, пациент должен получать эритроциты и тромбоциты до тех пор, пока эритроцитарная, тромбоцитарная и нейтрофильная линии не приживутся. В последнее время используют сниженную интенсивность кондиционирования для предотвращения отторжения и снижения побочных эффектов миелоаблации. После пересадки костного мозга, предварительно лишенного Т-клеток, может развиться **В-клеточная лимфопролиферативная болезнь**. РТПХ может возникнуть при использовании МНС-несовместимого донора или несоответствии мелких антигенов гистосовместимости, которые не проверяются перед трансплантацией. Деплеция Т-клеток перед пересадкой гаплоидентичного костного мозга снижает риск РТПХ. У пациентов с ТКИД, которым пересаживают гаплоидентичный костный мозг после деплеции Т-клеток, тяжелая РТПХ обычно не развивается. Острая РТПХ начинается через шесть или более дней после трансплантации и может быть результатом переливания необлученных продуктов крови пациентам с нефункциональными Т-клетками. Острая РТПХ характеризуется лихорадкой, кожной сыпью и тяжелой диареей. У пациентов держится высокая температура, появляется макуло-папулезная эритематозная сыпь, болезненная и вызывающая зуд; развивается гепатоспленомегалия с аномальными показателями печеночной функции; тошнота, рвота, боли в животе и водянистая диарея. Острая РТПХ имеет степени от 1 до 4 в зависимости от выраженности лихорадки, степени вовлечения кожи, желудочно-кишечного тракта и печени. Хроническая РТПХ является результатом острой, продолжающейся более 100 дней; она может развиваться без острой РТПХ или после того, как острая РТПХ разрешится. Хроническая РТПХ характеризуется кожными поражениями (гиперкератоз, ретикулярная гиперпигментация, фиброз и атрофия с изъязвлениями), ограничением подвижности суставов, интерстициальным пневмонитом и нарушением иммунной регуляции с образованием аутоантител и иммунных комплексов.

Рекомендуемая литература

Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015; 35(8): 727–738.

Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 suppl 2): S262–S271.

Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, et al. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(6): 1319–1326.

Klein C. Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 399–413.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015; 35(8): 696–726.

Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010; 11: 785–797.

Szabolcs P, Cavazzana-Calvo M, Fischer A, et al. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 207–237.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 72

Иммунологическая оценка

- Первичные иммунодефициты приводят к тяжелым, рецидивирующим или необычным инфекциям.
- Следует учитывать также вторичные причины иммунодефицита (энтеропатия с потерей белков, эффекты препаратов, нарушение барьерной функции [экзема, ожоги, анатомические дефекты, злокачественные опухоли]).
- Первичные иммунодефициты обычно дебютируют в детстве, однако могут проявляться в любом возрасте; возраст дебюта может дать ключ к диагнозу.
  - Врожденная нейтропения и другие фагоцитарные дефициты обычно проявляются инфекциями в первые месяцы жизни.
  - Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) и другие комбинированные иммунодефициты дебютируют в первый год жизни.
  - Дефициты антител проявляются в первые 6 месяцев, однако могут стать очевидными только спустя несколько лет.
  - Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) обычно проявляется в молодом взрослом возрасте.
- Тип и локализация инфекций могут помочь сузить диагноз.
  - Гингивит, плохое заживление ран, омфалит, гранулемы или абсцессы без гноя указывают на дефекты нейтрофилов/фагоцитов.
  - Рецидивирующие синусо-легочные инфекции свидетельствуют о гуморальных или В-клеточных дефектах.

  - Инфекции оппортунистическими организмами или тяжелые вирусные инфекции указывают на Т-клеточный или комбинированный иммунодефицит.
  - Инфекции *Neisseria* и аутоиммунные заболевания с ранним дебютом могут означать дефекты комплемента.
- При подозрении на первичный иммунодефицит диагностические действия начинаются с анализа крови с лейкоцитарной формулой.
  - При подозрении на дефекты нейтрофилов/фагоцитов выполняются следующие анализы: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой; анализ мазка периферической крови; тесты с дигидродамином 123 (ДГР) или нитроголубым тетразолом (НГТ) для оценки НАДФН-оксидазной активности; определение антинейтрофильных антител.
  - При подозрении на гуморальные или В-клеточные дефекты: определение уровней иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, титров специфических антител к дифтерии, столбняку и пневмококкам.
  - При подозрении на Т-клеточные или комбинированные дефекты: определение уровней иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, титров специфических антител к дифтерии, столбняку и пневмококкам; проточная цитометрия для определения субпопуляций лимфоцитов
  - При подозрении на дефекты комплемента: CH50, AH50.
- Генетическое тестирование может подтвердить диагноз первичного иммунодефицита, а также важно для выбора терапии и долговременного мониторинга.
- Лечение первичных иммунодефицитов зависит от диагноза.
  - При гуморальных/В-клеточных дефектах используется иммуноглобулин-заместительная терапия.
  - Дефекты нейтрофилов/фагоцитов лечатся пересадкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или гемопоэтических стволовых клеток.
  - При Т-клеточных/комбинированных дефектах используют внутривенную инфузию иммуноглобулинов, пока не появится возможность трансплантации стволовых клеток.
  - Дефекты комплемента лечатся частыми вакцинациями и в некоторых случаях — профилактическим назначением антибиотиков.
- Практические аспекты ведения пациентов с первичными иммунодефицитами:
  - Не использовать живые вакцины для самих пациентов и членов их семей.
  - Использовать чистую воду, применять кипячение.
  - Все переливаемые продукты крови должны быть цитомегаловирус-отрицательными и подвергаться облучению.

ГЛАВА 73
Нарушения функции лимфоцитов

- Агаммаглобулинемия может наследоваться как Х-сцепленное или аутосомно-рецессивное заболевание.
- Пациенты с агаммаглобулинемией имеют повышенный риск инфекций бактериями, энтеровирусами и лямблиями.
- Пациенты с ОВИД имеют низкие уровни IgG с низкими уровнями IgA или IgM.
- ОВИД повышает риск инфекций, аутоиммунных заболеваний и лимфомы.
- Синдром гипер-IgM может наследоваться как Х-сцепленное или аутосомно-рецессивное заболевание.
- ТКИД сопровождается «неспособность к процветанию», тяжелыми бактериальными или вирусными инфекциями, диареей, экземоподобными кожными высыпаниями и реакцией «трансплантат против хозяина» при переливании лимфоцитов.
- Синдром Ди Джорджи характеризуется гипокальциемией, врожденными пороками сердца, Т-клеточным иммунодефицитом и дефектами на хромосоме 22q11.2.

ГЛАВА 74
Нарушения функции нейтрофилов

- Нейтрофильные нарушения проявляются абсцессами, лимфаденитом, гингивитом, плохим заживлением ран, запоздалым отпадением пуповины и отсутствием гноя в очаге инфекции.
- Нейтропения определяется как абсолютное количество нейтрофилов < 1500 мм^3 у белых детей старше 1 года. У темнокожих детей этот показатель ниже.
- Циклическая нейтропения означает периодическое снижение количества нейтрофилов с циклом 21 день.
- Аутоиммунная нейтропения развивается у детей в возрасте от 3 до 24 месяцев и может персистировать. Отвечает на терапию Г-КСФ.
- Хроническая гранулематозная болезнь является результатом нарушений нейтрофилами внутриклеточного уничтожения бактерий, продуцирующих каталазу.

ГЛАВА 75
Система комплемента

- Дефициты компонентов ранних стадий активации классического пути активации комплемента связаны с тяжелыми инфекциями.
- Пациенты с дефицитом C1, C2 и C4 имеют риск развития аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка).
- Дефицит C3, пропердина и компонентов поздних стадий активации комплемента приводит к тяжелым инфекциям.
- Дефицит ингибитора C1 вызывает наследственный ангионевротический отек.

ГЛАВА 76
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток используется для лечения онкологических заболеваний, некоторых метаболических нарушений, апластической анемии, иммунодефицитных или иммунодисрегуляторных синдромов и гемоглобинопатий.

АЛЛЕРГИЯ

Кристен К. Фолькман | Асриани М. Чиу

ГЛАВА 77

Аллергологическая оценка

Атопия является результатом комплексного взаимодействия между многочисленными генами и факторами окружающей среды. Она включает иммуноглобулин-опосредованные заболевания, в том числе аллергический ринит, астму и пищевую аллергию. **Аллерген** — это антиген, запускающий IgE-ответ у генетически предрасположенных индивидов.

Реакции **гиперчувствительности** иммунной системы делятся на 4 группы в зависимости от механизма воспаления в тканях (таблица 77.1). **Реакции I типа** являются результатом связывания антигена с иммуноглобулином E (IgE) посредством высокоаффинных IgE-рецепторов, расположенных на поверхности тучных клеток в тканях, или циркулирующих базофилов, или тех и других; это вызывает высвобождение уже готовых (преформированных) химических медиаторов, таких как гистамин, или триптаза, или вновь образованных медиаторов, таких как лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов. Эти медиаторы способствуют развитию аллергических симптомов, наиболее опасным из которых является анафилаксия. Через несколько часов после первоначальной реакции может развиться **поздняя фаза** реакции с притоком других воспалительных клеток — базофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и их медиаторов. Привлечение этих клеток приводит к более упорным или хроническим симптомам.

Реакции **гиперчувствительности II типа** (**антитело-зависимые цитотоксические**) опосредуются антителами IgM, IgG и IgA, которые связываются с антигенами на поверхности клеток и активируют систему комплемента, что приводит к лизису клеток или высвобождению анафилотоксинов, таких как C3a, C4a и C5a (см. главу 75). Эти анафилотоксины вызывают дегрануляцию тучных клеток, приводя к высвобождению медиаторов воспаления. Мишенями могут служить антигены на поверхности клеточной мембраны, например на мембране эритроцитов, что вызывает гемолитическую анемию; молекулы на поверхности тромбоцитов или базальной мембраны почечных клубочков; α-цепи ацетилхолиновых рецепторов в нейромышечных соединениях, и рецепторы тиреотропного гормона на клетках щитовидной железы, что приводит к болезни Грейвса.

Реакции III типа (иммунокомплексные) характеризуются образованием комплексов «антиген — антитело», или иммунных комплексов, которые поступают в циркуляцию и депонируются в тканях, например в кровеносных сосудах или тканях фильтрующих органов (печень, селезенка, почки). Эти комплексы вызывают повреждение ткани, активируя каскад комплемента и привлекая нейтрофилы, которые высвобождают свои токсические медиаторы. Местные ре-

ТАБЛИЦА **77.1** Классификация реакций гиперчувствительности Джелла и Кумбса

ТИП	ИНТЕРВАЛ МЕЖДУ ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛЛЕРГЕНА И РЕАКЦИЕЙ	ЭФФЕКТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ	МИШЕНЬ ИЛИ АНТИГЕН	ПРИМЕРЫ МЕДИАТОРОВ	ПРИМЕРЫ
I. Немедленный, поздняя фаза	< 30 минут 2–12 часов	IgE	Пыльца, пища, яды, лекарства	Гистамин, триптаза, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов	Анафилаксия, крапивница, аллергический ринит, аллергическая астма
II. Цитотоксический, с образованием антител	Разное (от минут до часов)	IgM, IgG, IgA	Эритроциты, тромбоциты	Комплемент	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, синдром Гудпасчера
III. Иммунокомплексный	1–3 недели после введения лекарства	Комплекс «антиген — антитело»	Кровеносные сосуды, печень, селезенка, почки, легкие	Комплемент, анафилотоксин	Сывороточная болезнь, гиперчувствительный пневмонит
IV. Замедленный	2–7 дней после введения лекарства	Лимфоциты	*Mycobacterium tuberculosis*, химические вещества	Цитокины (IFN-γ, TNF-α, GM-CSF)	Туберкулиновая кожная проба, контактный дерматит, «трансплантат против хозяина»

Сокращения: IFN — интерферон, TNF — фактор некроза опухолей, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

акции, вызванные введением антигена в ткань, называются **реакциями Артюса**. Введение больших количеств антигена приводит к **сывороточной болезни**. Другие реакции III типа включают гиперчувствительный пневмонит и некоторые васкулиты.

Реакции IV типа (клеточно-опосредованные, или гиперчувствительность замедленного типа) включают распознавание антигенов сенсибилизированными Т-клетками. Антиген-презентирующие клетки представляют собой пептиды на клеточной поверхности в сочетании с молекулами класса II главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC). Т-клетки памяти опознают комплекс «пептид/MHC II», что приводит к высвобождению цитокинов (интерферона-γ, фактора некроза опухолей-α, и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), которые активируют и привлекают макрофаги. Контактные аллергические реакции (например, никелевый дерматит или ожог ядовитым плющом) и реакция на туберкулин являются примерами реакций IV типа.

АНАМНЕЗ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рецидивирующие инфекции

Сбор анамнеза может выявить аллергические симптомы после воздействия потенциальных триггеров, возникавшие ранее. Аллергические заболевания могут присутствовать в семейном анамнезе, часто — у родителей. Атопия связана со множеством генов. Если аллергия есть у одного родителя, риск аллергического заболевания у ребенка составляет 25%. Если аллергия у обоих родителей, риск возрастает до 50–70%. Атопические заболевания часто являются семейными.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рецидивирующие инфекции

Аллергические заболевания могут затрагивать кожу, носовую полость, глаза, легкие или желудочно-кишечный тракт, по отдельности или в сочетании. У многих пациентов поражается не один орган.

Дети с аллергическим ринитом часто трут нос ладонью (жест, получивший название **аллергический салют**), в результате чего на носу образуется поперечная складка. Часто при осмотре выявляются бледность слизистых оболочек и отеки в области носовых раковин. **Аллергические фонари**, серо-синие или фиолетовые круги под глазами, образующиеся в результате венозного застоя, и опухшие веки в сочетании с конъюнктивальными инъекциями (гиперемией) являются характерными признаками. Дерматологические симптомы атопии включают зудящие эритематозные участки атопического дерматита, выраженные складки под нижними веками (**складки Денье, или Денье — Моргана**), крапивницу и **фолликулярный кератоз** (безболезненные твердые узелки на внешней поверхности рук — гусиная кожа). При аускультации респираторного тракта могут выслушиваться хрипы.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Скрининговые тесты

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Эозинофилия
Рецидивирующие инфекции

Атопия характеризуется повышенными уровнями IgE (таблица 77.2) и эозинофилией (3–10% лейкоцитов или абсолютное число эозинофилов > 250/мм^3) с преобладанием цитокинов Т-хелперов (Th2), включая интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13. Крайняя степень эозинофилии указывает на неаллергическое заболевание, например на инфекцию, гиперэозинофильный синдром, лекарственную реакцию или злокачественную опухоль (таблица 77.3).

Есть два метода идентификации аллерген-специфических IgE: кожная проба *in vivo* и анализ сыворотки *in vitro* (таблица 77.4). Кожная проба *in vivo* заключается во введении аллергена в кожу с помощью прокола или внутрикожной инъекции. Аллерген проникает через кожу и взаимодействует с IgE, связанным с тучными клетками. Перекрестное связывание IgE вызывает дегрануляцию тучных клеток, которая приводит к высвобождению гистамина и развитию кожной реакции с **появлением волдыря и гиперемии** (*англ.* **wheal and flare**). Размер волдыря и гиперемии измеряется спустя 15–20 минут после введения аллергена. Правильно выполненный кожный тест является наиболее чувствительным методом выявления аллерген-специфических IgE.

Анализ сыворотки *in vitro*, например иммуноферментный анализ (ELISA), измеряет уровни антиген-специфических IgE. Многие аллергологи и лаборатории предпочитают использовать систему ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific, Уолтхэм, Массачусетс). Этот метод использует твердую фазу и обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Для оценки используют количе-

ТАБЛИЦА 77.2	Заболевания (состояния), характеризующиеся повышенными сывороточными уровнями иммуноглобулина E
Аллергические заболевания	
Атопический дерматит (экзема)	
Инвазивные гельминтозы	
Гипер-IgE синдром	
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	
Синдром Вискотта — Олдрича	
Трансплантация костного мозга	
Болезнь Ходжкина	
Буллезный пемфигоид	
Идиопатический нефротический синдром	

ТАБЛИЦА 77.3	Нарушения, характеризующиеся эозинофилией
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Аллергический ринит	
Атопический дерматит	
Астма	
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ	
Эозинофильный эзофагит и гастроэнтерит	
Аллергический колит	
Воспалительное заболевание кишечника	
ИНФЕКЦИОННЫЕ	
Инвазивные гельминтозы	
НЕОПЛАТИЧЕСКИЕ	
Эозинофильная лейкемия	
Болезнь Ходжкина	
РЕСПИРАТОРНЫЕ	
Эозинофильная пневмония	
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	
СИСТЕМНЫЕ	
Идиопатический гиперэозинофильный синдром	
Недостаточность надпочечников	
Мастоцитоз	
ЯТРОГЕННЫЕ	
Медикаментозные	

ТАБЛИЦА 77.4	Сравнение кожной пробы *in vivo* и иммуноанализа сывороточного IgE *in vitro* в диагностике аллергических заболеваний
КОЖНАЯ ПРОБА *IN VIVO*	**ИММУНОАНАЛИЗ *IN VITRO***
Дешевле	Удобен для пациента и врача
Бóльшая чувствительность	Антигистамины не влияют на результат
Широкий выбор аллергенов	Предпочтителен для пациентов с дерматографией, распространенным дерматитом, а также «неудобных» пациентов
Результаты немедленно	

Источник: *Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis.* J Allergy Clin Immunol. 2001, 108: S2–S8.

ственный флуоресцентный иммуноанализ (FEIA), более чувствительный, чем другие методы. Сывороточные тесты подходят для пациентов с дерматографией и распространенным дерматитом, которые не могут прервать прием препаратов (антигистаминов), применение которых искажает результаты кожной пробы, или для пациентов, которые отказываются от кожной пробы. Наличие специфических IgE антител означает сенсибилизацию, однако не является достаточным для установления диагноза аллергического заболевания. Диагноз должен основываться на оценке врачом общей клинической картины, включая данные анамнеза и физикального осмотра, наличия специфических IgE антител и корреляцию с IgE-опосредованными симптомами.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Визуализационные методы имеют ограниченное применение в диагностике аллергических заболеваний. Рентген грудной клетки помогает в дифференциальной диагностике астмы. Может быть полезной рентгенография и компьютерная томография носовых пазух, однако если на рентгенограмме есть отклонения, они не позволяют отличить аллергические заболевания от неаллергических.

ГЛАВА 78
Астма

ЭТИОЛОГИЯ

Воспалительные клетки (тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, нейтрофилы), химические медиаторы (гистамин, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, брадикинин) и хемотактические факторы (цитокины, эотаксин) опосредуют воспалительный процесс в воздухоносных путях при астме. Воспаление способствует гиперреактивности воздухоносных путей (они сужаются в ответ на аллергены, раздражающие вещества, вирусные инфекции и физические нагрузки). Воспаление также приводит к отеку, повышенной продукции слизи в легких, притоку воспалительных клеток в ткань респираторных путей и обнажение эпителиальных клеток. Хроническое воспаление может привести к ремоделированию воздухоносных путей, которое является результатом пролиферации белков внеклеточного матрикса и сосудистой гиперплазии и в итоге — к необратимым структурным изменениям и прогрессивной потере легочной функции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Астма является самым распространенным заболеванием детского возраста в индустриальных странах; в США астмой страдают почти 7 миллионов детей и подростков в возрасте до 18 лет. С 2001 по 2010 год количество больных астмой увеличивалось на 2,9% в год. Среди взрослых астмой чаще болеют женщины, чем мужчины, однако среди детей ситуация обратная. Среди детей до 18 лет заболеваемость астмой увеличивается на 1,4% в год. В 2010 году число педиатрических госпитализаций в связи с астмой приблизилось к 140 000. Астма может быть фатальной: в 2014 году от нее умерло 187 детей. Детская смертность от астмы составляет 2,5 случая на 1 миллион.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ринорея
Кашель
Хрипы
Боль в груди

Симптомы астмы включают кашель, хрипы, одышку, непереносимость физических нагрузок или ощущение сдавливания в груди. В истории болезни следует отметить частоту, тяжесть приступов, провоцирующие факторы, а также на-

личие астмы и аллергии в семье. К усугубляющим факторам относятся вирусные инфекции, воздействие аллергенов и раздражающих веществ (дыма, загрязненного воздуха, сильных запахов, паров), физических нагрузок, сильных эмоций, изменений погоды/влажности. Часто симптомы проявляются ночью. Астму могут усугубить риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирин. Лечение этих заболеваний уменьшает частоту и тяжесть симптомов.

Во время острых приступов развиваются тахипноэ, тахикардия, кашель, хрипы, удлиняется экспираторная фаза. Физические признаки могут быть слабовыраженными. Хрипы могут быть незаметны, если вентиляция нарушена из-за обструкции дыхательных путей. По мере развития приступа могут наблюдаться цианоз, снижение дыхательных движений, ретракции, волнение, неспособность говорить, поза треножника, обильный пот, парадоксальный пульс (снижение давления > 15 мм рт. ст. на вдохе). Физикальный осмотр может выявить другие атопические заболевания, например экзему или аллергический ринит.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Единого теста для диагностики астмы не существует, однако многие элементы могут способствовать установлению диагноза.

Объективные измерения легочной функции (спирометрия) помогают поставить диагноз и выбрать лечение. Спирометрия также используется для мониторинга ответа на терапию и оценки тяжести приступов. Дети старше 5 лет обычно могут выполнять спирометрические тесты. Вариабельность нормальных значений пиковой скорости выдоха делает спирометрию предпочтительным методом, по сравнению с пикфлоуметрией, для диагностики астмы. Для маленьких детей, которые не могут выполнять необходимые действия для спирометрии и пикфлоуметрии, диагноз помогает установить терапевтическая оценка препаратов для контроля астмы.

Кожная проба на аллергены должна быть включена в диагностические мероприятия для всех детей с персистирующей астмой, но не в период обострения симптомов. Положительный результат пробы, устанавливающий сенсибилизацию к **воздушным аллергенам** (пыльца, плесень, пылевые клещи, перхоть домашних животных) выраженно коррелирует с провокационными пробами на бронхиальные аллергены. Сывороточные тесты *in vitro*, например иммуноферментный анализ (ELISA), обычно менее чувствительны в определении клинически релевантных антигенов, более дороги и требуют нескольких дней для получения результатов, в отличие от кожных проб, результаты которых готовы через несколько минут (таблица 77.4).

Рентгеновское исследование необходимо при первом же эпизоде астмы или при повторяющихся эпизодах не диагностированного кашля или хрипов для исключения анатомических аномалий. Повторная рентгенография не нужна при последующих эпизодах, если не присутствует лихорадка (возможная пневмония) или на физикальном осмотре не выявляются другие симптомы.

Два новых метода для прямого мониторинга астмы или воспаления дыхательных путей включают **анализ выдыхаемой окиси азота** и количественный анализ откашливаемой мокроты на эозинофилию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Многие детские заболевания, как и астма, могут вызывать хрипы и кашель, однако не всегда хрипы и кашель означают астму (таблица 78.1). Неправильный диагноз ведет к запоздалой коррекции причины и подвергает ребенка воздействию ненужных препаратов (таблица 78.2).

Аллергический бронхолегочный аспергиллез является реакцией гиперчувствительности на антигены плесени *Aspergillus fumigatus*. Он развивается преимущественно у пациентов со стероид-ассоциированной астмой и кистозным фиброзом.

ЛЕЧЕНИЕ

Оптимальное медикаментозное лечение астмы предполагает несколько компонентов: контроль среды, фармакотерапию и инструктаж пациента, включая формирование навыков самопомощи. Поскольку у многих пациентов с астмой присутствуют сопутствующие аллергии, следует принять меры по минимизации контактов с аллергенами (таблица 78.3). Больного ребенка следует оградить от воздействия табачного дыма и дыма от горения дров, а также от контактов с людьми, инфицированными вирусами. Показана иммунизация от гриппа. Принимаемые препараты делятся на те, которые используются для длительного контроля заболевания, и те, которые необходимы для быстрого купирования симптомов.

Препараты для длительного контроля астмы

Ингаляционные кортикостероиды

Ингаляционные кортикостероиды являются наиболее эффективными препаратами для лечения хронической персистирующей астмы и препаратами выбора для начала долговременной терапии. Раннее назначение ингаляционных кортикостеро-

ТАБЛИЦА 78.1 Дифференциальный диагноз кашля и хрипов у младенцев и детей

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	ОБСТРУКЦИЯ КРУПНЫХ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ	ОБСТРУКЦИЯ МЕЛКИХ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ	ДРУГИЕ
Аллергический ринит Синусит	Инородное тело в трахее или бронхах Парадоксальное движение голосовых связок Сосудистые кольца или мембраны гортани Увеличенные лимфоузлы или опухоль	Вирусный или облитерирующий бронхиолит Кистозный фиброз (муковисцидоз) Бронхолегочная дисплазия (хроническое заболевание недоношенных)	Хронический кашель, не вызванный астмой (инфекции, привычный кашель, постназальное затекание слизи) Аспирация вследствие нарушения механизма глотания или гастроэзофагеальный рефлюкс

Источник: *Guibert TW, Lemanske RF, Jackson DJ, Diagnosis of asthma in infants and children. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW et al. eds*, Middleton's Allergy Principles and practice. *8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014: 870.*

ТАБЛИЦА 78.2	Мнемоник для причин кашля в первые месяцы жизни	
C*	**C**ystic fibrosis	Кистозный фиброз
R	**R**espiratory tract infections	Инфекции респираторного тракта
A	**A**spiration	Аспирация (нарушения глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеопищеводный свищ, инородное тело)
D	**D**yskinetic cilia	Дискинезия ресничек
L	**L**ung and airway malformations	Мальформации легких и дыхательных путей (мембраны гортани, ларинготрахеомаляция, стеноз трахеи, сосудистые кольца и петли)
E	**E**dema	Отек (сердечная недостаточность, врожденный порок сердца)

* CRADLE — колыбель.
Источник: *Schidlow DV. Cough. In: Schidlow DV, Smith DS eds*. A Practical Guide to Pediatric Disease. *Philadelphia: Hanley & Belfus, 1994*.

идов снижает количество приступов, однако не меняет естественное течение заболевания. Регулярное использование уменьшает гиперреактивность дыхательных путей, снижает необходимость в экстренной бронходилатационной терапии, риск госпитализаций и смерти от астмы. Ингаляционные кортикостероиды доступны в виде аэрозолей, сухих порошков для ингаляции и в виде растворов в небулайзерах.

Потенциальные риски ингаляционных кортикостероидов компенсируются их пользой. Замедление роста может произойти как в результате плохо контролируемой астмы, так и в результате использования ингаляционных кортикостероидов. Небольшие и средние дозы препаратов могут снизить скорость роста, однако это снижение невелико (примерно 1 см в первый год лечения), обычно не прогрессирует и может быть обратимым. Следует регулярно проводить измерения роста ребенка. Ингаляционные кортикостероиды обычно не оказывают серьезных побочных эффектов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, метаболизм глюкозы, развитие субкапсулярной катаракты или глаукомы при употреблении низких или умеренных доз. Полоскание рта после ингаляции и использование ингаляторов большего объема может помочь уменьшить местные побочные эффекты в виде дисфонии и кандидоза, а также системную абсорбцию из желудочно-кишечного тракта. Ингаляционные кортикостероиды необходимо титровать до самых низких доз, которые позволяют контролировать заболевание. Детям с тяжелой формой астмы могут требоваться высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, чтобы минимизировать использование пероральных препаратов, однако следует рассмотреть другие возможности дополнительной терапии (см. следующие разделы).

ТАБЛИЦА 78.3	Контролируемые факторы, способствующие усилению тяжести астмы
ОСНОВНЫЕ ДОМАШНИЕ ТРИГГЕРЫ АСТМЫ	**ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО СНИЖЕНИЮ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ**
Вирусные инфекции верхних дыхательных путей (РСВ, грипп)	Ограничить контакты (детские дошкольные учреждения с небольшой наполняемостью)
	Ежегодная иммунизация против гриппа при персистирующей астме
Табачный дым, дым от горения дров	Избегать курения в доме, в присутствии детей
	Помощь родителям (членам семьи) в отказе от курения
	Отказ от использования дровяных печей и каминов
Пылевые клещи	НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ
	Использование наволочек, чехлов для матрацев, непроницаемых для аллергенов
	Еженедельная стирка постельного белья в горячей воде
	ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ
	Не позволять ребенку спать или лежать на мягких диванах
	Минимизировать количество мягких игрушек в комнате ребенка
	Снизить влажность в помещении до < 50%
	Если возможно, удалить ковры из детской комнаты; если это невозможно, пылесосить их еженедельно
Перхоть домашних животных	Не держать домашних животных в доме
	Не позволять домашним животным находиться в детской комнате/спать с детьми
	Использовать воздушные фильтры в детской комнате
	Еженедельно мыть домашних животных (эффективность не доказана)
Тараканы	Не оставлять недоеденную пищу или мусор в доме
	Использовать пестициды
	Заделывать щели и дыры
Домашняя плесень (грибок)	Не использовать испарителей
	Снизить влажность в помещении до < 50%
	Использовать чистящие средства с антиплесеневым эффектом
	Использовать осушители
	Чинить протекающие трубы, краны

РСВ — респираторный синцитиальный вирус.
Источник: Американская академия аллергии, астмы и иммунологии; *Pediatric Asthma: Promoting Best Practice. Milwaukee WI*: Американская академия аллергии, астмы и иммунологии, 1999: 50.

Модификаторы лейкотриенов

Лейкотриены, синтезируемые в процессе метаболизма арахидоновой кислоты, являются мощными медиаторами воспаления и констрикции гладких мышц бронхов. Модификаторы лейкотриенов представляют собой препараты для ежедневного приема, которые ингибируют эти биологические эффекты. Два класса модификаторов включают антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст) и ингибиторы синтеза лейкотриенов (зилеутон). Антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют бóльшую привлекательность, чем зилеутон. Зафирлукаст одобрен для детей старше 5 лет и принимается дважды в день. Монтелукаст дается один раз в день на ночь в виде гранул или жевательных таблеток, содержащих 4 мг препарата (детям от 6 месяцев до 5 лет), в виде жевательных таблеток 5 мг (детям 6–14 лет) и таблеток 10 мг (подросткам 15 лет и старше). Исследования с участием детей показали пользу модификаторов лейкотриенов контроля легкой формы астмы, а также для уменьшения бронхоконстрикции, вызванной физическими упражнениями. Эти препараты

также помогают избежать назначения стероидов пациентам с плохо контролируемой астмой.

Бета2-агонисты длительного действия

Бета2-агонисты длительного действия, формотерол и сальметерол, даются дважды в день и расслабляют гладкие мышцы бронхов на 12 часов, однако не обладают существенным противовоспалительным эффектом. Добавление бронходилататоров длительного действия к терапии ингаляционными кортикостероидами является предпочтительным по сравнению с удвоением дозы последних. Бета2-агонисты выпускаются в различных формах. Формотерол одобрен для детей старше 5 лет в качестве поддерживающей терапии и для предотвращения вызванных физическими нагрузками приступов астмы. Он начинает действовать быстро, как и альбутерол (через 15 минут). Сальметерол одобрен для детей 4 лет и старше и начинает действовать через 30 минут. Поскольку комбинированные ингаляторы позволяют назначать два препарата одновременно, режим терапии обычно лучше соблюдается.

Теофиллин

Теофиллин достаточно широко использовался ранее, но поскольку современный подход к лечению астмы направлен на контроль воспаления, его популярность снизилась. Он обладает умеренным бронхорасширяющим эффектом и рассматривается в качестве альтернативного, дополнительного препарата при лечении низкими и средними дозами ингаляционных кортикостероидов. Однако его терапевтическое окно достаточно узкое и требует мониторинга уровня препарата в крови.

Биологические препараты

Омализумаб — гуманизированное моноклональное антитело против IgE, которое предотвращает связывание свободного IgE с высокоаффинными рецепторами на базофилах и тучных клетках. Он одобрен для использования у детей 6 лет и старше с умеренной или тяжелой аллергической астмой. Омализумаб вводится с помощью подкожных инъекций каждые 2–4 недели в зависимости от массы тела и уровня IgE до начала лечения.

Меполизумаб используется в качестве дополнительной поддерживающей терапии при тяжелой астме с эозинофильным фенотипом у пациентов от 12 лет и старше. Это моноклональное антитело, направленное против интерлейкина-5; оно вводится подкожно каждые 4 недели. Меполизумаб снижает выработку и выживаемость эозинофилов, основных воспалительных клеток, вовлеченных в патогенез астмы.

Препараты быстрого действия

Бета2-агонисты короткого действия, такие как альбутерол и левальбутерол, являются эффективными бронходилататорами, которые расслабляют гладкую мускулатуру бронхов в течение 5–10 минут после приема. Их эффект длится 4–6 часов. Обычно бета2-агонисты короткого действия назначают при острых симптомах и в качестве профилактики при возможном воздействии аллергена или перед физической нагрузкой. Ингаляционный способ введения является предпочтительным, поскольку вызывает меньше побочных эффектов (тремор, длительная тахикардия, раздражительность). Чрезмерное использование бета2-агонистов подразумевает неадекватный контроль заболевания и обычно означает необходимость смены препарата. Определение чрезмерного использования зависит от тяжести заболевания: расход одного резервуара дозирующего ингалятора за месяц или ежедневный прием означают неадекватный контроль.

Антихолинергические препараты

Ипратропиум бромид является антихолинергическим бронходилататором короткого действия, который уменьшает бронхоконстрикцию, снижает гиперпродукцию слизи и противодействует раздражению кашлевых рецепторов, связывая ацетилхолин на мускариновых рецепторах, находящихся на гладких мышцах бронхов. Он обладает синергическим эффектом с бета2-агонистами, если используется при обострении астмы.

Антихолинергический препарат длительного действия (тиотропиум) одобрен для лечения умеренной и тяжелой персистирующей астмы у детей старше 12 лет. Он ингибирует мускариновые рецепторы на гладких мышцах бронхов, вызывая бронходилатацию.

Пероральные кортикостероиды

Короткие курсы кортикостероидов (3–10 дней) назначаются детям при резких обострениях. Обычная доза составляет 1–2 мг/кг/день преднизона в течение 5 дней. Пероральные кортикостероиды доступны в жидкой форме и в виде таблеток. Длительное использование пероральных кортикостероидов может вызвать нежелательные системные эффекты, такие как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, кушинг-подобные черты, набор веса, гипертензия, диабет, катаракта, глаукома, иммунные нарушения, остеопороз и задержка роста. Детям с тяжелой астмой может потребоваться длительный прием пероральных кортикостероидов. Доза должна по возможности сокращаться до минимально необходимой, и препараты предпочтительно принимать через день.

В условиях отделения неотложной помощи для купирования острых приступов легкой перемежающейся и умеренной хронической астмы использовались две дозы дексаметазона. Этот пероральный кортикостероид имеет особенности, которые позволяют лучше поддерживать приверженность лечению, сократить число пропущенных дней в школе и количество повторных госпитализаций, однако результаты его применения неоднозначны и не могут быть перенесены в амбулаторную практику.

Подход к терапии

Концепция терапии основана на том, что хроническое воспаление дыхательных путей является фундаментальной характеристикой астмы и может варьировать по степени тяжести с течением времени, в зависимости от этого должно меняться лечение. Классификация астмы по степени тяжести особенно важна в начале терапии, если пациент в этот момент не получает контролирующих препаратов. Оценка контроля астмы важна для мониторинга и коррекции терапии. Ступенчатый подход используется для лечения астмы у детей от 0 до 4 лет, детей 5–11 лет (рис. 78.1) и подростков от 12 лет и старше, а также взрослых (рис. 78.2). Тип препарата, доза и интервалы между приемами определяются степенью тяжести астмы и эффективностью контроля за-

По ступеням вверх, если необходимо (сначала попробовать ингаляционные методы, соблюдение режима терапии, контроль среды и коморбидных состояний)

Оценить степень контроля

По ступеням вниз, если возможно (хороший контроль астмы по крайней мере 3 месяца)

		Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5	Ступень 6
Дети 0–4 лет		**Перемежающаяся астма**	**Персистирующая астма: ежедневный прием препаратов** Консультация специалиста, если необходима ступень 3, рассмотреть возможность консультации на ступени 2				
	Предпочтительная терапия	БАКД (PRN)	Низкие дозы ИКС	Средние дозы ИКС	Средние дозы ИКС + БАДД или монтелукаст	Высокие дозы ИКС + БАДД или монтелукаст	Высокие дозы ИКС + **БАДД или монтелукаст** + **пероральные КС** **ИКС**
	Альтернативная терапия		Кромолин или монтелукаст				
	На каждой ступени: инструктаж пациента и контроль среды						
	Препараты быстрого действия	• БАКД для облегчения симптомов. Интенсивность терапии зависит от тяжести симптомов • При вирусных респираторных инфекциях — БАКД каждые 4–6 часов (до 24 часов; дольше, если назначено врачом). Рассмотреть возможность короткого курса пероральных системных КС при обострении (если обострения случались ранее) *Предупреждение*: частое использование БАКД может означать необходимость перехода на следующую ступень (см. текст)					
Дети 5–11 лет		**Перемежающаяся астма**	**Персистирующая астма: ежедневный прием препаратов** Консультация специалиста, если необходима ступень 4 и выше, рассмотреть возможность консультации на ступени 3.				
	Предпочтительная терапия	БАКД (PRN)	Низкие дозы ИКС	Низкие дозы ИКС + БАДД, АЛТР или теофиллин ИЛИ средние дозы ИКС	Средние дозы ИКС + БАДД	Высокие дозы ИКС + БАДД	Высокие дозы ИКС + БАДД + пероральные КС
	Альтернативная терапия		Кромолин АЛТР Недокромил или теофиллин		Средние дозы ИКС + АЛТР или теофиллин	Высокие дозы ИКС + АЛТР или теофиллин	Высокие дозы ИКС + АЛТР или теофиллин + пероральные КС
	На каждой ступени: инструктаж пациента и контроль среды, лечение сопутствующих заболеваний						
	Препараты быстрого действия	• БАКД для облегчения симптомов. Интенсивность терапии зависит от тяжести симптомов: до 3 доз с интервалом 20 минут при необходимости. Возможен короткий курс пероральных системных КС *Предупреждение*: БАКД > 2 дней/нед для облегчения симптомов (не для предотвращения EIB) указывает на неадекватный контроль и необходимость следующей ступени					

Примечания (дети от 0 до 4 лет)

- Ступенчатый подход помогает, но не заменяет принятия клинического решения врачом в каждом индивидуальном случае.
- Если альтернативное лечение неэффективно, следует отменить его и использовать предпочтительное, прежде чем переходить на следующую ступень.
- Если улучшения не наступает в течение 4–6 недель при соблюдении режима и рекомендаций, следует рассмотреть возможность альтернативной терапии или другого диагноза.
- Исследования с участием детей от 0 до 4 лет ограничены. Предпочтительная терапия ступени 2 основана на доказательствах уровня A. Все остальные рекомендации основаны на мнении экспертов и экстраполяции результатов исследования детей более старшего возраста.
- Врачи, использующие иммунотерапию, должны быть готовы диагностировать и лечить анафилактический шок.

Сокращения: АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, БАКД — ингаляционные бета2-агонисты короткого действия, БАДД — ингаляционные бета2-агонисты длительного действия, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, КС — кортикостероиды, PRN — *pro re nata* — в момент необходимости.

Примечания (дети от 5 до 11 лет)

- Ступенчатый подход помогает, но не заменяет принятия клинического решения врачом в каждом индивидуальном случае.
- Если альтернативное лечение неэффективно, следует отменить его и использовать предпочтительное, прежде чем переходить на следующую ступень.
- Теофиллин менее желателен в качестве альтернативной терапии из-за необходимости мониторинга сывороточных уровней.
- Терапия ступеней 1 и 2 основана на доказательствах уровня A. Применение ИКС и ИКС + дополнительная терапия на ступени 3 основано на доказательствах уровня B для эффективности и экстраполяции результатов исследования детей более старшего возраста и взрослых — сравнительные исследования для этой возрастной группы не проводились. Ступени 4–6 основаны на мнении экспертов и экстраполяции результатов исследования детей более старшего возраста и взрослых.
- Иммунотерапия для ступеней 2–4 основана на доказательствах уровня B для пылевых клещей, перхоти животных и пыльцы. Данные для плесени и тараканов недостаточны. Данные в пользу иммунотерапии наиболее убедительны при единичном аллергене. Роль аллергии в развитии астмы у детей значительнее, чем у взрослых.
- Врачи, использующие иммунотерапию, должны быть готовы диагностировать и лечить анафилактический шок.

РИС. 78.1 Долговременный ступенчатый подход к лечению астмы у детей 0–4 лет и детей 5–11 лет. (Источник: Национальный институт сердца, легких и крови США. Национальная программа по профилактике астмы. Отчет № 3 экспертной группы: клиническое руководство по диагностике и лечению астмы. Итоговый отчет, 2007. NIH publication No 08-5846. Bethesda, MC, 2007, Департамент здравоохранения и социальных служб США, 42, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf.)

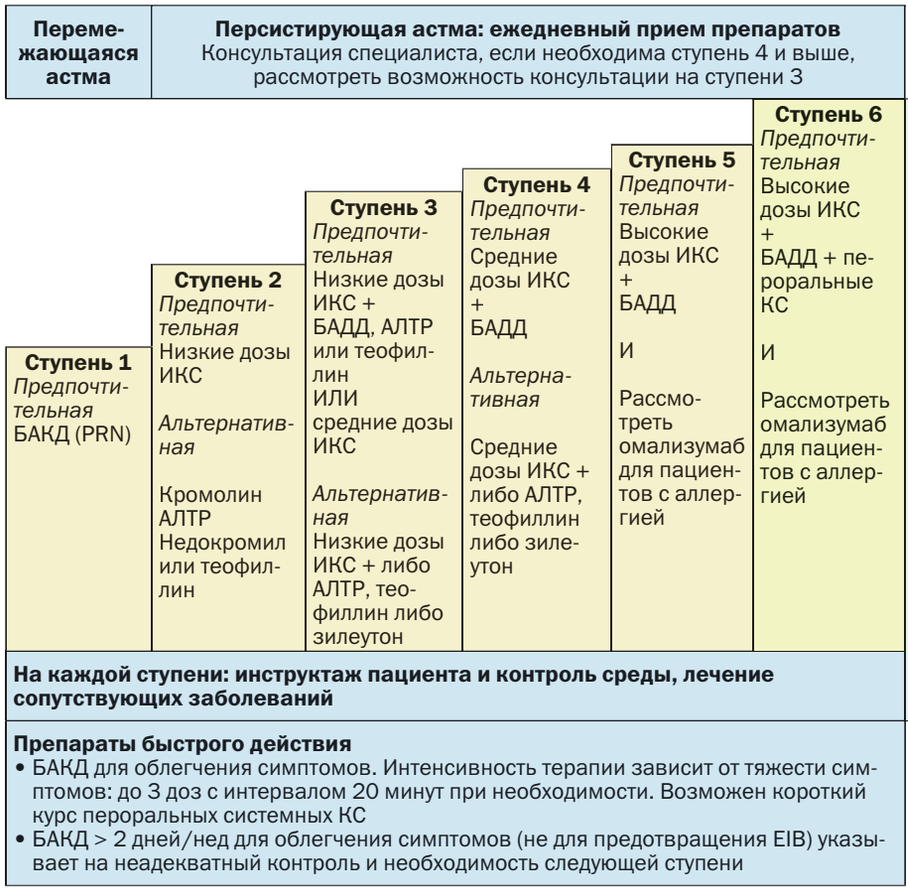


РИС. 78.2 Ступенчатый подход к лечению астмы у подростков 12 лет и старше и взрослых. (Источник: Национальный институт сердца, легких и крови США. Национальная программа по профилактике астмы. Отчет № 3 экспертной группы: клиническое руководство по диагностике и лечению астмы. Итоговый отчет, 2007. NIH publication No 08-5846. Bethesda, MC, 2007, Департамент здравоохранения и социальных служб США, 45, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf.) *Примечание.* Предпочтительная терапия для ступени 6 основана на отчете №2 экспертной группы (1997) и доказательствах уровня B для омализумаба.

ТАБЛИЦА 78.4 Модифицированный прогностический индекс развития астмы у детей

По крайней мере 4 эпизода обструкции дыхания (wheezing) плюс	
1 большой критерий	ИЛИ 2 малых критерия
Астма у кого-либо из родителей	Аллергический ринит
Экзема	Хрипы (обструкция дыхания), не связанные с простудой
Сенсибилизация к аэроаллергенам	Эозинофилия ≥ 4%
	Сенсибилизация к пищевым аллергенам

(*Источник*: Liu AH, Martinez FD. Natural history of allergic diseases and asthma. In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds. Pediatric Allergy: Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Fig. 2.4)

Сокращения: АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, БАКД — ингаляционные бета2-агонисты короткого действия, БАДД — ингаляционные бета2-агонисты длительного действия, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, КС — кортикостероиды, PRN — *pro re nata* — в момент необходимости.

Примечания

- Ступенчатый подход помогает, но не заменяет принятия клинического решения врачом в каждом индивидуальном случае.
- Если альтернативное лечение неэффективно, следует отменить его и использовать предпочтительное, прежде чем переходить на следующую ступень.
- Зилеутон менее желателен в качестве дополнительной терапии из-за необходимости мониторинга функции печени.
- На ступени 6 перед назначением пероральных кортикостероидов следует попробовать высокие дозы ИКС + БАДД + либо АЛТР, теофиллин или зилеутон, хотя этот подход не тестировался в клинических исследованиях.
- Предпочтительная терапия для ступеней 1, 2, 3 основана на доказательствах уровня A. Альтернативная терапия ступени 3 основана на доказательствах уровня A для АЛТР, уровня B для теофиллина и уровня D для зилеутона. Предпочтительная терапия для ступени 4 основана на доказательствах уровня B, а альтернативная — на доказательствах уровня B для АЛТР и теофиллина и уровня D — для зилеутона. Предпочтительная терапия для ступени 5 основана на доказательствах уровня B. Предпочтительная терапия для ступени 6 основана на (EPR-2 1997) и уровня B для омализумаба.
- Иммунотерапия для ступеней 2–4 основана на доказательствах уровня B для пылевых клещей, перхоти животных и пыльцы. Данные для плесени и тараканов недостаточны. Данные в пользу иммунотерапии наиболее убедительны при единичном аллергене. Роль аллергии в развитии астмы у детей значительнее, чем у взрослых.
- Врачи, использующие иммунотерапию, должны быть готовы диагностировать и лечить анафилактический шок.

болевания. Интенсивность терапии увеличивается (**по ступеням вверх**), если необходимо, и снижается (**по ступеням вниз**), если возможно. Бронходилататоры короткого действия должны быть доступны для всех детей, страдающих астмой. У детей с перемежающейся астмой симптомы могут проявляться реже двух раз в неделю. Чтобы определить, носит ли астма персистирующий характер, используют «правило двух»: дневные симптомы два или более раз в неделю, ночные симптомы два или более раз в месяц указывают на необходимость ежедневного приема противовоспалительных препаратов.

Ингаляционные кортикостероиды являются предпочтительными в качестве долговременных контролирующих препаратов для детей всех возрастов (рис. 78.3). Ежедневный долговременный медикаментозный контроль рекомендуется для младенцев и детей до 4 лет с положительным предиктивным индексом астмы, у которых за предшествующий год отмечалось 4 и более эпизодов затрудненного дыхания, продолжавшихся более 1 дня и нарушавших сон. Для детей старше 5 лет с умеренной персистирующей астмой комбинация бронходилататоров длительного действия с низкими или средними дозами ингаляционных кортикостероидов является предпочтительной терапией. Клинические руководства также рекомендуют повторную оценку эффективности терапии через 4–6 недель после ее начала. Когда заболевание взято под контроль, оценка терапии должна проводиться каждые 1–6 месяцев. Необходимо по крайней мере 3 месяца эффективного контроля астмы, прежде чем перейти на более низкую ступень.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Большинство осложнений астмы могут успешно лечиться без госпитализации. **Астматический статус** представляет собой тяжелое обострение астмы, которое не купируется обычными методами и может потребовать госпитализации. Обострение может прогрессировать в течение нескольких дней или развиться внезапно и варьирует по тяжести от легкого до угрожающего жизни. Значительный респираторный дистресс, одышка, хрипы, кашель и снижение **спирометрических показателей** или **пиковой скорости выдоха (ПСВ)** свидетельствуют об ухудшении контроля астмы. Во время обострения для мониторинга оксигенации используют пульсовую оксиметрию. При астматическом статусе необходимо измерение газов артериальной крови для оценки вентиляции. По мере увеличения обструкции дыхательных путей и снижения движений грудной клетки происходит задержка углекислого газа. При тахипноэ *нормальный* уровень PCO_2 (35–45 мм рт. ст.) означает угрозу остановки дыхания.

Терапия первой линии при обострении астмы включает кислородную поддержку при необходимости и неоднократное или непрерывное введение бронходилататоров короткого действия. Назначение в начале приступа пероральных или внутривенных кортикостероидов (рис. 78.4) важно для лечения лежащего в основе приступа воспаления. Использование вместе с бронходилататорами антихолинергических препаратов (ипратропиума) снижает частоту госпитализаций и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. При отсутствии улучшения на фоне терапии бета2-агонистами и ипратропиумом и системными кортикостероидами в отделении интенсивной терапии внутривенно вводят сульфат магния. Обычная доза сульфата магния составляет 25–75 мг/кг (максимум 2,0 г) и вводится внутривенно в течение 20 минут. Внутримышечные инъекции адреналина или подкожные инъекции тербуталина используют редко и только в тех случаях, когда астма связана с анафилактическим шоком или когда непрерывное введение бронходилататоров короткого действия не дает результатов.

ПРОГНОЗ

У некоторых детей симптомы астмы, сопровождающие респираторные инфекции, ослабевают в период, предшествующий школе; у других, наоборот, становятся более выраженными. Прогностические индикаторы для детей младше 3 лет, находящихся в группе риска развития хронической астмы, известны как Модифицированный предиктивный индекс астмы для детей (таблица 78.4). Наиболее сильным предиктором развития персистирующей астмы является атопия (таблица 78.5).

ТАБЛИЦА 78.5 Факторы хронизации астмы

Аллергия	Атопический дерматит
	Аллергический ринит
	Повышенный сывороточный IgE (в первый год жизни)
	Эозинофилия периферической крови > 4% (2–3 года)
	Сенсибилизация к воздушным и пищевым аллергенам
Пол	Мальчики • Преходящие хрипы • Персистирующая аллергическая астма
	Девочки • Астма, связанная с ожирением и ранним пубертатом • Астматическая триада
Астма у родителей	
Инфекции нижних дыхательных путей	Риновирус, респираторный синцитиальный вирус
	Тяжелый бронхиолит (требующий госпитализации)
	Пневмония
Воздействие табака (включая перинатальное)	

Астматическая триада — носовые полипы, непереносимость аспирина, астма.
Источник: *Liu AH, Martinez FD, Natural history of allergic disease and asthma. In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds*. Pediatric allergy: Principles and Practice. 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier; 2016: 10.

ПРОФИЛАКТИКА

Информирование и обучение помогают родителям и членам семьи больного придерживаться рекомендованного лечения и должны начинаться с момента постановки диагноза. Успешное обучение включает предоставление основной информации об астме, объяснение роли препаратов, обучение мерам контроля среды, правильному использованию ингаляционных устройств и мониторингу пиковой скорости выдоха. У семей должен быть план лечения астмы (см. рис. 78.5) на каждый день и на случай обострения.

Мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) — это инструмент для самостоятельного использования, который может быть полезен для детей старше 5 лет, которые не могут оценить обструкцию дыхательных путей, имеют умеренную или тяжелую астму или историю серьезных обострений. Мониторинг ПСВ может также использоваться у детей, которые все еще учатся распознавать симптомы астмы. Следует подчеркнуть, что мониторинг нужен не для постановки диагноза, а для наблюдения за состоянием пациента.

Оптимальный показатель ПСВ для ребенка — это наивысшее значение, которое получено в течение 2-недельного периода контроля астмы. Процент, полученный в результате этих измерений, может быть занесен в план лечения астмы как объективный показатель обструкции дыхательных путей, чтобы руководствоваться им при лечении астмы на дому. Однако у этого метода есть ограничения: он зависим от усилий и прибора. Пикфлоуметры также могут терять точность со временем и должны быть обеспечены соответствующей шкалой (низкая скорость по сравнению с высокой).

Кроме того, в медицинской литературе нет публикаций, убедительно доказывающих пользу измерения ПСВ для контроля астмы дома. Аналогичным образом роль письменного плана лечения астмы на дому документально не подтверждена. Однако совместное использование этих

Препарат	Низкая дневная доза			Средняя дневная доза			Высокая дневная доза		
	Дети 0–4 лет	Дети 5–11 лет	Старше 12 лет и взрослые	Дети 0–4 лет	Дети 5–11 лет	Старше 12 лет и взрослые	Дети 0–4 лет	Дети 5–11 лет	Старше 12 лет и взрослые
Беклометазон ГФА 40 или 80 мкг/доза	НД	80–100 мкг	80–240 мкг	НД	> 160–320 мкг	> 240–480 мкг	НД	> 320 мкг	> 480 мкг
Будесонид ПИ 90, 180 или 200 мкг/ингаляция	НД	180–400 мкг	180–600 мкг	НД	> 400–800 мкг	> 600–1200 мкг	НД	> 800 мкг	> 1200 мкг
Будесонид ингаляционный (суспензия для небулайзера)	0,25–0,5 мг	0,5 мкг	НД	> 0,5 –1,0 мкг	1,0 мкг	НД	> 1,0 мкг	2,0 мкг	НД
Флунизолид 250 мкг/доза	НД	500–750 мкг	500–1000 мкг	НД	1000–1250 мкг	> 1000–1200 мкг	НД	> 1250 мкг	> 2000 мкг
Флунизолид ГФА 80 мкг/доза	НД	160 мкг	320 мкг	НД	320 мкг	> 320–640 мкг	НД	≥ 640 мкг	> 640 мкг
Флутиказон ГФА/ДИ 44, 110 или 220 мкг / доза **ПИ** — 50, 100 или 250 мкг/ингаляция	176 мкг НД	88–176 мкг 100–200 мкг	88–264 мкг 100–300 мкг	> 176–352 мкг НД	> 176–352 мкг > 200–400 мкг	> 264–440 мкг > 300–500 мкг	> 352 мкг НД	> 352 мкг > 400 мкг	> 440 мкг > 500 мкг
Мометазон ПИ 200 мкг/ингаляция	НД	НД	200 мкг	НД	НД	400 мкг	НД	НД	> 400 мкг
Триамцинолон ацетонид 75 мкг/доза	НД	300–600 мкг	300–750 мкг	НД	> 600–900 мкг	> 750–1500 мкг	НД	> 600 мкг	> 1500 мкг

Сокращения: ГФА — гидрофтороалкановый, ДИ — дозирующий ингалятор, ПИ — порошковый ингалятор, НД — нет данных (не одобрен, нет данных о безопасности и эффективности в этой возрастной группе).

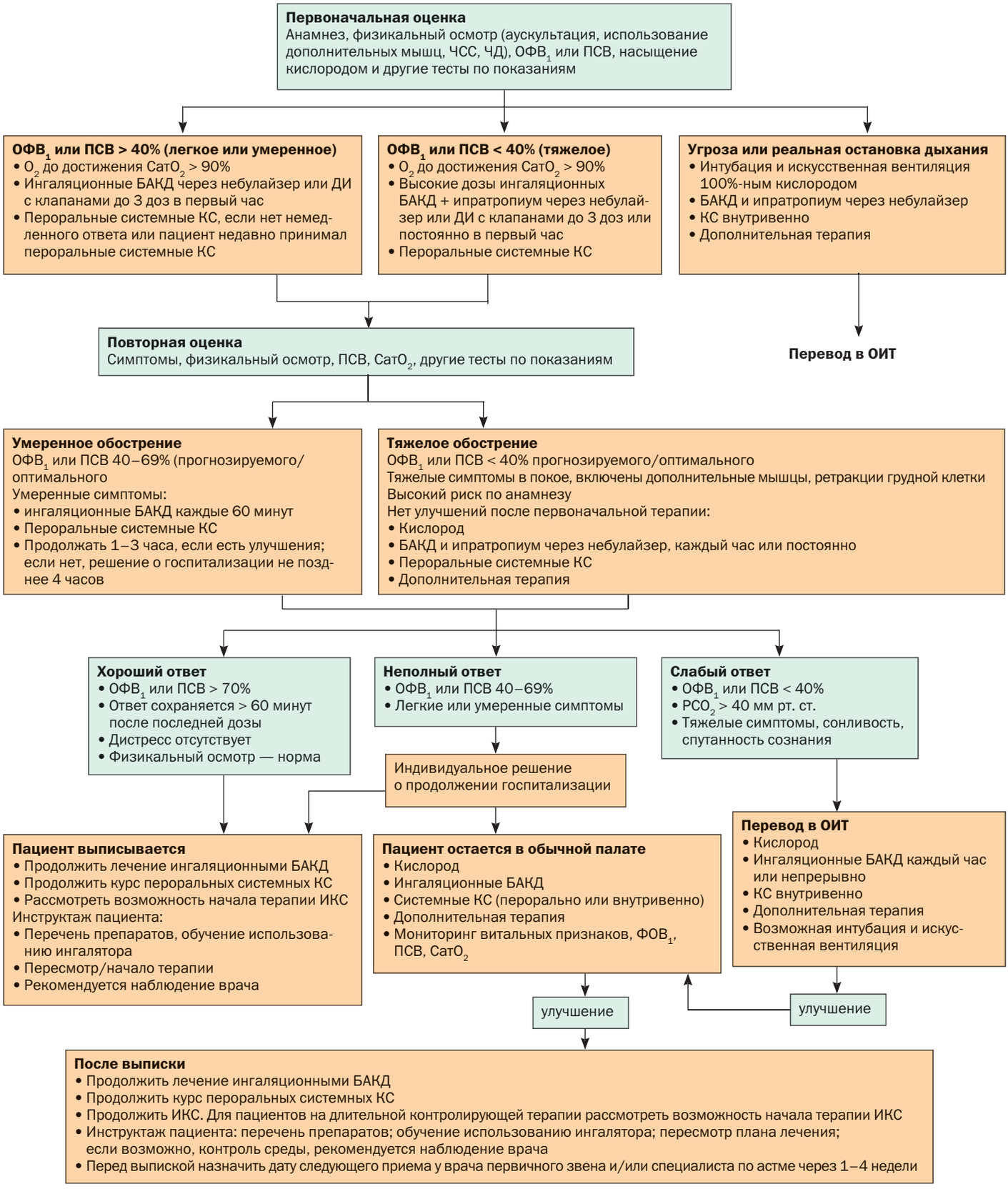
Вопросы терапии

- Самым весомым при определении подходящей дозы является мнение врача об ответе пациента на терапию. Врач должен фиксировать ответ пациента по нескольким параметрам и корректировать дозу. После достижения контроля доза должна титроваться до минимально необходимой для поддержания контроля.
- Препараты не являются взаимозаменяемыми при одной и той же разовой дозе (мкг/доза). Приведенная цифра представляет собой сравнимые дневные дозы. См. полный отчет экспертной группы 3 от 2007 года для получения подробной информации.
- Иногда дозы могут выходить за пределы рекомендованных в инструкции, особенно при высокой дозировке. Суспензия для небулайзера будесонид является единственным ингаляционным кортикостероидом (ИКС), рекомендованным FDA для детей до 4 лет.
- Для детей до 4 лет: безопасность и эффективность ИКС у детей до 1 года не установлена. Дети до 4 лет обычно получают ИКС (будесонид и флутиказон ГФА) чрез ингаляционную маску, которая должна прилегать к лицу вокруг носа и рта, чтобы не допустить попадания препарата в глаза. Следует мыть лицо после каждого применения для уменьшения локальных побочных эффектов. Дозу будесонида можно назначать 1–3 раза в день. Суспензия будесонида совместима с растворами альбутерола, ипратропиума, и левальбутерола в одном небулайзере. Следует использовать струйные небулайзеры,так как ультразвуковые неэффективны для суспензий. Для флутиказона ГФА доза делится на два приема в день: низкая доза для детей до 4 лет выше, чем для детей 5–11 лет, из-за более низких доз, доставляемых через маску, и данных об эффективности у маленьких детей.

Потенциальные нежелательные эффекты ингаляционных кортикостероидов

- Кашель, дисфония, молочница (кандидоз) в полости рта.
- Использование активируемых вдохом ингаляторов, полоскание рта с последующим сплевыванием снижает местные побочные эффекты.
- Некоторые ИКС, включая флутиказон, будесонид и мометазон, метаболизируются в желудочно-кишечном тракте и печени изоферментами CYP 3A4. Мощные ингибиторы CYP 3A4, ритонавир и кетоконазол, обладают потенциалом для увеличения системной концентрации этих ИКС, повышая пероральную доступность и снижая системный клиренс. Имеются сообщения о клинически выраженном синдроме Кушинга и вторичной почечной недостаточности.
- При высоких дозах могут развиться системные эффекты, хотя результаты исследований не окончательны и клиническая значимость этих эффектов не установлена (например, угнетение надпочечников, остеопороз, истончение кожи, быстрое образование синяков). При использовании низких и средних доз у детей наблюдалось снижение скорости роста, однако этот эффект может быть преходящим, и его клиническая значимость не установлена.

РИС. 78.3 Сравнительная дневная дозировка ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Источник: Национальный институт сердца, легких и крови США. Национальная программа по профилактике астмы. Отчет № 3 экспертной группы: клиническое руководство по диагностике и лечению астмы. Итоговый отчет, 2007. NIH publication No 08-5846. Bethesda, MC, 2007, Департамент здравоохранения и социальных служб США, 49, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf.)



Сокращения: БАКД — бета2-агонисты короткого действия, ДИ — дозирующий ингалятор, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, КС — кортикостероиды, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ПСВ — пиковая скорость выдоха, $СатО_2$ — сатурация кислородом, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха в секунду, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, PCO_2 — парциальное давление углекислого газа.

РИС. 78.4 Лечение обострений астмы: в больнице и в отделении интенсивной терапии. Источник: Национальный институт сердца, легких и крови США. Национальная программа по профилактике астмы. Отчет № 3 экспертной группы: клиническое руководство по диагностике и лечению астмы. Итоговый отчет, 2007. NIH publication No 08-5846. Bethesda, MC, 2007, Департамент здравоохранения и социальных служб США, 55, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf.)

Asthma Action Plan

For: _____ Doctor: _____ Date: _____

Doctor's Phone Number _____ Hospital/Emergency Department Phone Number _____

GREEN ZONE

Doing Well

- No cough, wheeze, chest tightness, or shortness of breath during the day or night
- Can do usual activities

And, if a peak flow meter is used,

Peak flow: more than _____
(80 percent or more of my best peak flow)

My best peak flow is: _____

Take these long-term-control medicines each day (include an anti-inflammatory).

Medicine	How much to take	When to take it

Identify and avoid and control the things that make your asthma worse, like (list here):

Before exercise, if prescribed, take: ☐ 2 or ☐ 4 puffs _____ 5 to 60 minutes before exercise

YELLOW ZONE

Asthma Is Getting Worse

- Cough, wheeze, chest tightness, or shortness of breath, or
- Waking at night due to asthma, or
- Can do some, but not all, usual activities

-Or-

Peak flow: _____ to _____
(50 to 79 percent of my best peak flow)

First → **Add: quick-relief medicine–and keep taking your GREEN ZONE medicine.**

_____ (short-acting $beta_2$-agonist) ☐ 2 or ☐ 4 puffs, every 20 minutes for up to 1 hour
☐ Nebulizer, once

If applicable, remove yourself from the thing that made your asthma worse.

Second → If your symptoms (and peak flow, if used) return to GREEN ZONE after 1 hour of above treatment:
☐ Continue monitoring to be sure you stay in the green zone.

-Or-

If your symptoms (and peak flow, if used) do not return to GREEN ZONE after 1 hour of above treatment:
☐ Take: _____ (short-acting $beta_2$-agonist) ☐ 2 or ☐ 4 puffs or ☐ Nebulizer
☐ Add: _____ (oral corticosteroid) mg per day. For _____ (3–10) days
☐ Call the doctor _____ (phone) ☐ before/ ☐ within _____ hours after taking the oral corticosteroid.

RED ZONE

Medical Alert!

- Very short of breath, or
- Quick-relief medicines have not helped, or
- Cannot do usual activities, or
- Symptoms are same or get worse after 24 hours in Yellow Zone.

-Or-

Peak flow: less than _____
(50 percent of my best peak flow)

Take this medicine:

☐ _____ (short-acting $beta_2$-agonist) ☐ 4 or ☐ 6 puffs or ☐ Nebulizer

☐ _____ (oral corticosteroid) mg

Then call your doctor NOW. Go to the hospital or call an ambulance if
- You are still in the red zone after 15 minutes AND
- You have not reached your doctor.

DANGER SIGNS
- Trouble walking and talking due to shortness of breath
- Lips or fingernails are blue

→
- Take ☐ 4 or ☐ 6 puffs of your quick-relief medicine **AND**
- Go to the hospital or call for an ambulance _____ (phone) **NOW!**

РИС. 78.4 Лечение обострений астмы: в больнице и в отделении интенсивной терапии. Источник: Национальный институт сердца, легких и крови США. Национальная программа по профилактике астмы. Отчет № 3 экспертной группы: клиническое руководство по диагностике и лечению астмы. Итоговый отчет, 2007. NIH publication No 08-5846. Bethesda, MC, 2007, Департамент здравоохранения и социальных служб США, 55, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf.)

инструментов может оказать положительное влияние на соблюдение режима лечения, поскольку сам факт наличия такого плана способствует своевременному выявлению изменений симптоматики.

Дети с астмой должны наблюдаться врачом не только в периоды обострения, но и в периоды ремиссии. Регулярные посещения врача позволяют контролировать **соблюдение режима** приема препаратов и своевременно вносить корректировки.

ГЛАВА 79

Аллергический ринит

ЭТИОЛОГИЯ

Ринит — это воспаление носового эпителия, которое характеризуется чиханием, зудом, истечением из носа и отеком. Ринит у детей может быть вызван разными причинами, но примерно половина случаев связана с аллергией.

Аллергический ринит, также известный как **сенная лихорадка**, вызван IgE-опосредованным аллергическим ответом. В ранней фазе аллергии происходит дегрануляция тучных клеток с высвобождением готовых химических медиаторов, таких как гистамин и триптаза, и вновь синтезированных медиаторов, таких как лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов. Примерно через 4–8 часов после латентной фазы, во время которой происходит привлечение других клеток, наступает поздняя фаза. Эозинофилы, базофилы, CD4 Т-клетки, моноциты и нейтрофилы высвобождают свои химические медиаторы, что приводит к развитию хронического воспаления.

Аллергический ринит может быть сезонным, круглогодичным или эпизодическим в зависимости от воздействия провоцирующего аллергена. У некоторых детей симптомы наблюдаются круглогодично с сезонными обострениями. **Сезонный аллергический ринит** вызван пыльцой растений, образование которой имеет сезонный характер. Пыльца деревьев обычно появляется весной, пыльца травянистых растений — поздней весной или летом, у некоторых видов — осенью. Пыльца, представляющая собой микроскопические частицы, может переноситься ветром на сотни километров и легко попадает в дыхательные пути. **Круглогодичный аллергический ринит** вызывается домашними аллергенами, такими как пылевые клещи, перхоть домашних животных, плесень и тараканы. **Эпизодический ринит** развивается при нерегулярном контакте с аллергенами, например при посещении друзей, у которых есть домашние животные.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хронический ринит является одним из самых распространенных заболеваний у младенцев и детей. В целом аллергическим ринитом страдает от 10 до 25% населения, причем у детей он встречается чаще, чем у взрослых. Распространенность аллергического ринита с подтвержденным диагнозом, по оценкам, составляет 40%.



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ринорея
Покраснение глаз
Кашель
Охриплость

Основными симптомами аллергического ринита являются ринорея (насморк), отек слизистой оболочки носа, приступы чихания и зуд в носу, глазах, ушах и в области нёба. Постназальное затекание может приводить к постоянным попыткам прочистить горло, ночному кашлю и охриплости. Важно установить связь начала, длительности и тяжести симптомов с сезонными или постоянными воздействиями, изменениями в доме или в школьном окружении и влиянием неспецифических аллергенов, таких как табачный дым.

Физикальный осмотр включает тщательную оценку состояния полости носа, глаз, ушей, горла, грудной клетки и кожи, однако физические признаки могут быть слабо выраженными. Классическим признаком являются бледные или покрасневшие, опухшие носовые раковины с прозрачными водянистыми выделениями. Часто из-за зуда больной трет нос ладонью по направлению вверх (жест, известный как **аллергический салют**), что приводит к образованию на носу поперечной складки. Дети могут издавать кудахтающие звуки из-за того, что трут нёбо языком. Осмотр ротоглотки может выявить лимфоидную гиперплазию задней стенки или видимую слизь, или и то и другое. Из-за постоянного дыхания через рот у ребенка могут неправильно расти зубы. Могут наблюдаться **аллергические фонари**, темные отечные круги под глазами, вызванные венозным застоем, наряду с отеком век и конъюнктивальными инъекциями. Иногда барабанные перепонки могут быть втянутыми внутрь из-за аномалий евстахиевой трубы или серозного среднего отита. Кроме того, у больного могут быть признаки других атопических заболеваний, таких как астма или экзема, что помогает врачу установить правильный диагноз.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аллергологические тесты включают кожные пробы *in vivo* и сывороточные тесты *in vitro* (ферментозависимый иммуносорбентный анализ ELISA) на чувствительность к потенциальным аллергенам, обнаруживаемым в окружении больного (см. таблицу 77.4). Кожные пробы (проколы) дают немедленный и точный результат. Положительный тест выраженно коррелирует с назальными и бронхиальными провокационными пробами. Сывороточные тесты *in vitro* подходят пациентам с диффузным дерматитом, дермографией, плохой переносимостью кожной пробы или тем, кто принимает препараты, которые могут повлиять на результаты кожного теста. Недостатки сывороточных тестов включают их стоимость, невозможность получить результаты немедленно и меньшую чувствительность по сравнению с кожными пробами. Тестирование должно включать потенциальные аллергены в доме и среди окружающей флоры. Широкое скрининговое тестирование (безотносительно к конкретным аллергенам), как правило, не рекомендуется.

Измерения общего сывороточного IgE и уровня эозинофилов обычно не имеют смысла. Наличие эозинофилов в мазке из носовой полости часто указывает на аллергию, однако эозинофилы выявляются и у пациентов с **неаллергическим ринитом и эозинофилией**. Эозинофилия в назальном мазке является предиктором хорошего ответа на использование назальных спреев с кортикостероидами, однако в обычной клинической практике такой анализ не проводят.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Ринит делится на аллергический и неаллергический (таблица 79.1). Неаллергический ринит относится к группе заболеваний, при которых не выявляется аллергическая этиология. Он может далее подразделяться на имеющий неанатомические и анатомические причины. Наиболее частой формой неаллергического ринита у детей является инфекционный ринит, который может быть острым и хроническим. Острый инфекционный ринит (**обычная простуда**) вызывается вирусами, включая риновирусы и коронавирусы, и обычно проходит через 7–10 дней (см. главу 103). В среднем ребенок переносит от 3 до 6 простуд в год; чаще простудами болеют маленькие дети и дети, посещающие детские дошкольные учреждения. Инфекцию можно заподозрить при боли в горле, повышении температуры и снижении аппетита, особенно после контакта ребенка с инфицированными людьми. Хронический инфекционный **риносинусит** можно предположить при гнойно-слизистых выделениях из носа с симптомами, которые сохраняются более 10 дней (см. главу 104). Классические признаки острого синусита у детей более старшего возраста включают болезненность лица, зубную боль, головную боль и повышение температуры. У маленьких детей классические признаки обычно отсутствуют; у них могут присутствовать постназальный дренаж с кашлем и откашливанием, галлитоз (запах изо рта) и ринорея. Характер носовых выделений при инфекционном рините варьирует от гнойных до минимальных; они могут вообще отсутствовать. На инфекцию может указывать также наличие сопутствующих заболеваний, таких как средний отит или дисфункция евстахиевой трубы.

Неаллергический неинфекционный ринит (ранее известный как *вазомоторный*) может проявляться у детей обильными прозрачными носовыми выделениями и чиханием. Воздействие раздражающих факторов, таких как сигаретный дым, пыль, резкие запахи (духи, хлор в бассейнах), может вызвать подобные симптомы. Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом проявляется прозрачными носовыми выделениями и наличием эозинофилов в мазке, однако у детей он наблюдается редко. Холодный воздух (**нос лыжника**), горячая/острая пища (**вкусовой ринит**) и чрезмерно яркий свет (**рефлекторный ринит**) являются примерами неаллергического неинфекционного ринита. Может помочь применение ипратропиума местного действия перед контактом с раздражающим фактором.

Медикаментозный ринит вызван, в первую очередь, передозировкой противоотечных препаратов местного действия, таких как оксиметазолин или фенилэфрин, которые вызывают возвратный отек. У детей этот вид ринита встречается редко, однако у подростков и взрослых может развиться зависимость от этих безрецептурных препаратов. Лечение включает прекращение приема этих средств и (часто) короткий курс пероральных кортикостероидов.

Наиболее частой анатомической проблемой у маленьких детей является обструкция носовых путей из-за гипертрофии аденоидов, которую можно предположить по привычке ребенка дышать через рот, храпу, гиперназальности речи (гнусавости), нарушению дыхания во сне и персистирующему риниту без хронического отита среднего уха. Инфекция носоглотки может быть вторичной по отношению к инфекции гипертрофированных аденоидов.

Атрезия хоаны является наиболее распространенной врожденной аномалией носа и заключается в наличии костной или пленочной перегородки между носом и глоткой, которая может быть односторонней или двусторонней. Двусторонняя атрезия хоаны классически представлена у новорожденных циклическим цианозом, поскольку новорожденные обязательно дышат носом. Обструкция дыхательных путей и цианоз облегчаются, когда рот младенца открыт из-за плача, и возобновляются, когда успокоенный ребенок пытается дышать носом. Некоторые новорожденные испытывают затруднения дыхания только при кормлении. Почти у половины новорожденных с атрезией хоаны эта аномалия является частью **ассоциации CHARGE** (колобома, врожденный порок сердца, атрезия хоаны, отставание, дефекты мочеполовой системы, аномалии уха). Односторонняя атрезия хоаны может быть диагностирована

ТАБЛИЦА 79.1 Классификация причин ринита у детей

	НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ	
АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ	**Неанатомический**	**Анатомический**
Сезонный	Неаллергический неинфекционный (вазомоторный ринит)	Гипертрофия аденоидов
Круглогодичный	Инфекционный риносинусит	ЦСЖ ринорея
Эпизодический	Неаллергический ринит с эозинофилией	Атрезия хоаны
	Медикаментозный ринит	Врожденные аномалии
		Инородное тело
		Носовые полипы
		Отклонение носовой перегородки
		Опухоли
		Гипертрофия носовой раковины

Сокращение: ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

только в более позднем возрасте и может проявляться односторонней назальной обструкцией и выделениями.

Носовые полипы обычно являются двусторонними и выглядят как сероватая блестящая ткань, растущая из устья носовых пазух. Они ассоциируются с аносмией, носовой обструкцией и прозрачными или гнойными выделениями. Носовые полипы редко встречаются у детей до 10-летнего возраста, однако, если они присутствуют, необходимо провести обследование ребенка на предмет наличия таких заболеваний, как кистозный фиброз и первичная дискинезия ресничек. **Респираторные заболевания, усугубляемые приемом аспирина**, включают астму, чувствительность к аспирину, носовые полипы и хронический или рецидивирующий синусит.

Инородные тела чаще выявляются у маленьких детей, которые засовывают в нос пищу, мелкие игрушки, камешки или другие предметы. Подозрение на присутствие инородного тела должно возникнуть при односторонних гнойных выделениях или неприятном запахе. Инородное тело часто можно обнаружить при осмотре носовой полости.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение аллергического ринита зависит от его тяжести, влияния на качество жизни и способности пациента выполнять рекомендации. Терапевтические опции включают (помимо избегания контакта с аллергеном) фармакологические методы и иммунотерапию. Контроль среды и минимизация влияния аллергена, насколько это возможно, как и в случае астмы, должны стать частью плана лечения (см. таблицу 78.3).

Фармакотерапия

Интраназальные кортикостероиды являются наиболее эффективным методом фармакологической терапии аллергического и неаллергического ринита. Они включают беклометазон, будесонид, циклесонид, флунизолид, флутиказон, мометазон и триамцинолон. Эти препараты местного действия снижают воспаление, отек и выработку слизи. Они эффективны при отеке слизистой носа, ринорее, зуде и чихании, однако не помогают при глазных симптомах. Для максимальной эффективности требуется ежедневный прием. Назальные спреи, содержащие кортикостероиды, могут безопасно использоваться для длительной терапии. Не сообщалось о неблагоприятном влиянии этих препаратов на слизистую оболочку носа или функцию надпочечников при их правильном применении. Наиболее распространенные побочные эффекты включают раздражение, жжение в носу и чихание; они отмечаются у 10% пациентов. При неправильном применении (действии спрея на носовую перегородку) возможно носовое кровотечение. Были также отмечены редкие случаи перфорации носовой перегородки.

Антигистамины являются препаратами, которые наиболее часто используются в лечении аллергического ринита. Они помогают при насморке, чихании, устраняют зуд в носу и в глазах, однако менее эффективны при отеке слизистой оболочки носа. **Антигистамины первого поколения**, такие как дифенгидрамин и гидроксизин, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая седацию, которая является наиболее распространенным побочным эффектом. Использование антигистаминов первого поколения у детей неблагоприятно сказывается на когнитивной функции и академической успеваемости. У маленьких детей отмечается парадоксальный эффект стимуляции нервной системы, вызывающий раздражительность и беспокойство. Другие побочные действия антигистаминов первого поколения включают антихолинергические эффекты, такие как нечеткость зрения, задержку мочи, сухость во рту, тахикардию и запор. **Антигистамины второго поколения**, такие как цетиризин дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин и лоратадин, не пересекают гематоэнцефалический барьер и не вызывают седации. Цетиризин, фексофенадин, левоцетиризин и лоратадин доступны без рецепта. Азеластин и олопатадин, антигистаминные назальные спреи местного действия одобрены для детей старше 5 и 6 лет соответственно.

Противоотечные средства для перорального или интраназального применения могут использоваться для устранения застойных явлений. Пероральные препараты, такие как псевдоэфедрин и фенилэфедрин, доступны отдельно или в сочетании с антигистаминами. Побочные эффекты противоотечных средств включают бессонницу, нервозность, раздражительность, тахикардию, тремор, усиленное сердцебиение; пероральные средства не рекомендуются детям до 4-летнего возраста. Для более старших детей, занимающихся спортом, использование таких средств может быть ограничено. Противоотечные препараты местного действия быстро снимают отек слизистой носа, однако их нельзя использовать более трех дней подряд, поскольку частое применение может вызвать медикаментозный ринит.

Ипратропиум бромид, назальный спрей с антихолинергическим действием, используется в основном для лечения неаллергического ринита и ринита, вызванного респираторными инфекциями. Использование модификаторов лейкотриенов для лечения аллергического ринита сейчас изучается. Монтелукаст одобрен для использования при сезонном аллергическом рините.

Иммунотерапия

Если меры по контролю среды и использование препаратов дают только частичный эффект или вызывают неприемлемые побочные действия, может быть рекомендована иммунотерапия. Механизм действия иммунотерапии достаточно сложный и включает повышенную выработку антител, блокирующих IgG, снижение выработки специфических IgE и изменение экспрессии цитокинов, продуцируемых в ответ на действие аллергена. Иммунотерапия эффективна для десенсибилизации в отношении пыльцы, пылевых клещей, белков кошек и собак. Использование иммунотерапии у маленьких детей может быть ограничено из-за необходимости частых инъекций. Инъекция аллергена проводится в кабинете врача с 30-минутным наблюдением после процедуры. Может развиться анафилактический шок, поэтому врач должен быть готов к лечению острой аллергической реакции.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Около 60% детей с аллергическим ринитом имеют симптомы гиперреактивности бронхов (см. главу 78). Хроническое аллергическое воспаление приводит к хроническому каш-

лю из-за постназального затекания слизи, дисфункции евстахиевой трубы и среднему отиту, синуситу, гипертрофии миндалин и аденоидов, которая может вызвать обструктивное апноэ во сне. Дети с аллергическим ринитом имеют проблемы со сном, сниженную активность, раздражительность, колебания настроения, нарушения когнитивной функции, которые неблагоприятно влияют на их школьную успеваемость и самочувствие.

ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

Сезонный аллергический ринит является распространенным заболеванием, которое может не пройти со временем, однако пациенты приспосабливаются справляться с симптомами. Симптомы круглогодичного аллергического ринита ослабевают при надлежащем контроле среды и экспозиции к домашним аллергенам.

Необходимо избегать контакта с аллергенами. Единственной эффективной мерой для минимизации симптомов аллергии на домашних животных является их удаление из дома. Избежать воздействия пыльцы растений и уличной плесени можно, оставаясь дома в контролируемой среде. Кондиционирование воздуха и закрытые окна помогут снизить вероятность контакта с пыльцой. Высокоэффективные воздушные фильтры также уменьшают контакт с аллергенами (например, перхотью животных). Использование наволочек и матрасов, непроницаемых для пылевых клещей, и еженедельная стирка постельного белья в горячей воде (> 60 °C) являются наиболее эффективными мерами борьбы с этими аллергенами.

ГЛАВА 80

Атопический дерматит

ЭТИОЛОГИЯ

Атопический дерматит является хроническим, рецидивирующим воспалением кожи, вызывающим зуд. Патогенез этого заболевания многофакторный и включает сложные взаимодействия между генетическими, иммунологическими аномалиями, нарушением барьерной функции кожи, факторами окружающей среды и инфекционными агентами. В развитии атопического дерматита играют важную роль гены, кодирующие эпидермальные структурные белки (филаггрин), и элементы иммунной системы.

У пациентов с атопическим дерматитом описано несколько иммунорегуляторных аномалий. У них наблюдается преувеличенный кожный воспалительный ответ на внешние триггеры, включая раздражающие вещества и аллергены. Активированные клетки Лангерганса в дерме, экспрессирующие на поверхности, иммуноглобулин E (IgE) стимулируют Т-клетки. При острых повреждениях активированные Th2 лимфоциты проникают в дерму. Они инициируют и поддерживают локальное тканевое воспаление главным образом через интерлейкин-4 (IL-4), IL-3 и IL-5, стимулирующие продукцию IgE и дифференцировку эозинофилов соответственно. По мере прогрессирования от острой к хронической фазе ответ Th2 переключается на ответ Th1/Th0. Хронические повреждения характеризуются повышенными уровнями IL-12 и IL-18.

У пациентов с атопическим дерматитом сверхчувствительная кожа, и множество факторов могут вызвать обострение или рецидив болезни. Известные триггеры включают стресс и волнение, климатические факторы (экстремальные температуры и влажность), раздражители, аллергены, инфекции. Примерно 30% младенцев и детей раннего возраста с тяжелым атопическим дерматитом имеют сопутствующие пищевые аллергии. Чем тяжелее дерматит и моложе пациент, тем более вероятна у него пищевая аллергия. Аллергия на яйца является самой частой причиной экзематозных высыпаний, вызванных пищевой аллергией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

За последние 30 лет распространенность атопического дерматита возросла в 2–3 раза. Атопическим дерматитом страдает примерно 15–20% детей и 2–10% взрослых. Болезнь часто начинается еще в младенчестве. Примерно у половины больных детей симптомы развиваются в первый год жизни, и у 80% — до пяти лет. Атопический дерматит часто является первым проявлением атопического марша. Почти у 80% детей с атопическим дерматитом развиваются другие аллергические заболевания, такие как астма и аллергический ринит. Симптомы дерматита часто исчезают при появлении респираторной аллергии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления атопического дерматита меняются с возрастом. У младенцев поражается лицо, волосистая часть головы, щеки, внешняя поверхность конечностей (рис. 80.1). Ягодицы и область гениталий обычно чистые.



РИС. 80.1 Атопический дерматит. Типичная картина на щеках. (Источник: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB. *Textbook of Neonatal Dermatology*. Philadelphia: Saunders; 2001: 242.)

У более старших детей сыпь локализуется в области локтевых сгибов и подколенных впадин, на голове и шее. У подростков и взрослых лихенизированные бляшки располагаются на сгибах тела (рис. 80.2), голове и шее. Зуд значительно влияет на качество жизни ребенка и родителей, поскольку часто усиливается ночью, нарушая сон. Физикальный осмотр может также выявить повышенную исчерченность ладоней и стоп, дерматографию, белый питириаз, складки под нижними веками (**складки Денье — Моргана, или линии Денье**) и **фолликулярный кератоз** (безболезненные твердые узелки на внешней поверхности рук — гусиная кожа).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз атопического дерматита основывается скорее на клинической картине, чем на данных лабораторных исследований (таблица 80.1). Биопсия кожи не имеет серьезного значения, однако может быть проведена с целью исключения других кожных заболеваний, похожих на атопический дерматит. Кожные пробы и сывороточные тесты на специфические IgE могут помочь оценить роль других видов аллергии (пищевой, респираторной) (если они присутствуют) в общей картине болезни.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Многие заболевания имеют общие признаки и симптомы с атопическим дерматитом (таблица 80.2). Младенцы, у которых отмечается «неспособность к процветанию» (Failure to Thrive), частые кожные и системные инфекции, шелушение кожи, эритематозная сыпь должны быть обследованы на наличие иммунодефицитных состояний. Синдром Вискотта — Олдрича является Х-сцепленным рецессивным синдромом, который характеризуется атопическим дерматитом, тромбоцитопенией, тромбоцитами малого размера и рецидивирующими инфекциями. Гистиоцитоз клеток Лангерганса характеризуется геморрагическими или петехиальными поражениями. Чесотка представляет собой кожное заболевание, характеризующееся интенсивным зудом и вызванное человеческим чесоточным клещом. Наличие бороздок (чесоточных ходов) в межпальцевых промежутках, на внутренней поверхности запястий, локтей, подмышек и на гениталиях является патогномоничным. Однако бороздки могут быть немногочисленными или отсутствовать.



РИС. 80.2 Расчесывание воспаленных участков на сгибах тела вызывает утолщение кожи (лихенизацию). (Источник: Habif T. *Clinical Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004: Fig 5.13.)

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии является снижение числа и тяжести вспышек и увеличение длительности ремиссий. Успешное лечение включает гидратацию кожи с помощью смягчающих средств, фармакотерапию для уменьшения зуда и воспаления, а также установление аллергенов и устранение контактов с ними. У пациентов с атопическим дерматитом нарушена барьерная функция кожи и увеличены транэпидермальные потери воды. Ежедневные прохладные ван-

ТАБЛИЦА 80.1 Клинические черты атопического дерматита

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ
• Зуд
• Экзема на лице и поверхности рук у младенцев и детей
• Экзема на сгибах тела у взрослых
• Хронический или рецидивирующий дерматит
ЧАСТО ПРИСУТСТВУЮЩИЕ ПРИЗНАКИ
• Атопические заболевания в личном и семейном анамнезе
• Ксероз кожи
• Кожные инфекции
• Неспецифический дерматит кистей и стоп
• Повышенные уровни IgE
• Положительная кожная проба на реакцию немедленного типа
• Ранний возраст дебюта
ДРУГИЕ ПРИЗНАКИ
• Ихтиоз, повышенная исчерченность ладоней, фолликулярный кератоз
• Белый питириаз
• Экзема сосков
• Дерматография или симптом белого пятна
• Передняя субкапсулярная катаракта, кератоконус
• Складки Денье — Моргана под глазами, темные круги под глазами
• Покраснение или бледность лица
• Перифолликулярная акцентуация

Источник: Noovak N, Leung DYM, Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis**.** *In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds*. Pediatric allergy: Principles and Practice. 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier; 2016: 438.

ТАБЛИЦА **80.2**	Дифференциальный диагноз атопического дерматита
ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ	
Синдром Нетертона	
Семейный фолликулярный кератоз	
ХРОНИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ	
Себорейный дерматит	
Контактный дерматит (аллергический или ирритативный)	
Нуммулярная экзема	
Псориаз	
Ихтиозы	
ИНФЕКЦИИ И ИНФЕСТАЦИИ	
Чесотка	
ВИЧ-ассоциированный дерматит	
Дерматофитоз	
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ	
Кожная Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз/синдром Сезари)	
Гистиоцитоз клеток Лангерганса	
АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ	
Герпетиформный дерматит	
Листовидный пемфигус (пузырчатка)	
Реакция «трансплантат против хозяина»	
Дерматомиозит	
ИММУНОДЕФИЦИТЫ	
Синдром Вискотта — Олдрича	
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	
Синдром гипер-IgE	
DOCK8-ассоциированный иммунодефицит	
Х-сцепленная иммунодефицитная полиэндокринопатия (IPEX)	
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Дефицит цинка	
Дефицит перидоксина (витамина B_6) и ниацина	
Множественный дефицит карбоксилазы	
Фенилкетонурия	

Источник: Boguniewicz M, Leung DYM. Management of atopic dermatitis. *In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds*. Pediatric allergy: Principles and Practice. 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier; 2016: 449.

ны на 15–20 минут и последующее нанесение смягчающих средств, позволяющих сохранять влагу, являются основным компонентом терапии. Предотвращение сухости кожи является важным для контроля зуда и поддержания целостности эпителиального барьера. Смягчающие средства — это обычно мази и кремы. Лосьоны менее эффективны, так как содержат воду или спирт, которые могут оказывать высушивающий эффект из-за испарения. Рекомендуются также мягкие очистители, не содержащие мыла.

Обычные противовоспалительные средства, включая кортикостероиды и иммуномодуляторы, являются основными компонентами терапии острых вспышек и профилактики рецидивов. Топические кортикостероиды используются для уменьшения воспаления и зуда. Они эффективны как в острой, так и в хронической фазе болезни. Мази предпочтительнее кремов и лосьонов благодаря их лучшему проникновению в кожу. Кортикостероиды делятся на семь классов по силе действия. Следует использовать наименее сильные кортикостероиды, которые оказывают эффект. Сильнодействующие препараты могут использоваться при острых вспышках, но должны применяться в течение ограниченного времени. Нефторированные кортикостероиды с низкой активностью должны применяться на лице и участках, где возможны опрелости (пах, подмышки), а также в обширных зонах поражения для снижения риска побочных эффектов. Сниженная эффективность топических кортикостероидов, вероятно, связана с тяжестью болезни, а не с резистентностью к глюкокортикоидам. Местные побочные эффекты (атрофия кожи и растяжки) и системные эффекты (угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и гипергликемия) связаны с силой действия препарата, длительностью использования и областью применения. У младенцев и маленьких детей вероятность побочных эффектов, вызванных кортикостероидами, выше. Когда достигается контроль воспаления, большинство пациентов могут ограничиться применением смягчающих средств и низкоактивных топических кортикостероидов.

Иммуномодулирующие средства местного действия, такролимус и пимекролимус, одобрены в качестве терапии второй линии для краткосрочного и периодического лечения атопического дерматита при неэффективности или непереносимости других видов терапии. Они одобрены для детей старше двух лет. Эти препараты могут использоваться для любых локализаций и особенно эффективны на деликатных участках, таких как лицо, шея и подмышки, не вызывая нежелательных эффектов в виде кожной атрофии, которая наблюдается при использовании топических кортикостероидов. Эти препараты могут повышать риск развития рака, и их безопасность при длительном использовании не установлена. Другие менее серьезные побочные эффекты включают ощущение жжения и необходимость защиты от солнца.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Дефекты Т-клеточного иммунитета ведут к повышенной восприимчивости к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям кожи. У большинства пациентов с атопическим дерматитом (> 90%) пораженные участки кожи колонизированы *Staphylococcus aureus,* а у 75% больных этом организмом колонизирована интактная кожа. Колонизация *S. aureus* связана с тяжестью заболевания. *S. aureus* секретирует экзотоксины, которые действуют как суперантигены, стимулируя Т-клетки и повышая продукцию IgE. Вторичные инфекции при атопическом дерматите часто представлены импетиго, пустулезными поражениями с образованием корочек и экссудатом медового цвета. Антибиотики местного действия, такие как мупироцин и ретапамулин, могут использоваться для лечения локальных инфекций. Пероральные антибиотики, такие как цефалексин, диклоксациллин или амоксициллин-клавуланат могут использоваться при множественных очагах или инфекционных очагах вокруг глаз или рта, которые трудно лечить

топическими препаратами. Бактериальный посев может быть полезен, если пациент не отвечает на пероральные антибиотики или если у него развиваются инфекции после нескольких курсов антибиотиков. Распространенность инфекций метициллин-резистентным золотистым стафилококком растет.

Суперинфекция пораженной кожи герпес-вирусом, или **варицеллиформная экзема Капоши/герпетическая экзема**, приводит к образованию везикуло-папулезных повреждений, которые располагаются кластерами и могут кровоточить. Инфекцию вирусом простого герпеса можно принять за бактериальную инфекцию, поэтому возможность герпетической инфекции следует рассматривать при отсутствии ответа на антибиотики.

У лиц с атопическим дерматитом вакцинация против оспы или контакт с теми, кому была проведена вакцинация, может вызвать **вакцинационную экзему**, локализованную суперинфекцию пораженной кожи. Вакцинационная экзема может прогрессировать до генерализованной, и пораженные участки могут появляться в местах, удаленных от места введения вакцины. У пациентов с иммунодефицитом это осложнение может угрожать жизни.

Широко распространенная инфекция вирусом папилломы человека (бородавки) и контагиозным моллюском также часто встречаются у детей с атопическим дерматитом.

ПРОГНОЗ

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим кожным заболеванием, которое имеет более тяжелое течение у маленьких детей. Симптомы затем ослабевают у 2/3 детей, а у примерно 20% наступает полная ремиссия. Ранний дебют, сопутствующая астма и аллергический ринит, повышенные уровни IgE и атопический дерматит в семейном анамнезе связаны с более упорным течением болезни. Пациентам и родителям следует объяснить, что полное излечение от атопического дерматита маловероятно, но в большинстве случаев возможен эффективный контроль.

ПРОФИЛАКТИКА

Важным шагом в контроле атопического дерматита является идентификация аллергенов и раздражающих факторов и устранение их воздействия. К распространенным раздражителям относятся мыло, стиральные порошки, ароматизаторы, химические вещества, дым, экстремальные температуры и влажность воздуха. Поскольку шерстяные и синтетические ткани могут раздражать кожу, предпочтительна одежда из 100%-ного хлопка. Потливость является установленным триггером атопического дерматита. Ногти следует часто стричь, чтобы минимизировать расцарапывание кожи. У младенцев и маленьких детей, которые не отвечают на обычную терапию, установление и исключение из рациона продуктов, вызывающих аллергию, может привести к клиническому улучшению. У более старших детей пищевая аллергия не является распространенным триггером. Поддержанию болезни способствует сохранение воздействия внешних провоцирующих факторов, таких как пылевые клещи.

ГЛАВА 81

Крапивница, ангиоотек и анафилаксия

ЭТИОЛОГИЯ

Крапивница, иногда называемая **крапивной лихорадкой**, представляет собой припухлость дермы и является одной из самых распространенных кожных патологий в клинической практике. Ангиоотек возникает в результате процесса, подобного тому, который происходит при крапивнице, однако реакция простирается вглубь, за пределы дермы. Крапивница и ангиоотек развиваются в ответ на высвобождение медиаторов воспаления, включая гистамин, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, простагландины и цитокины из тучных клеток, находящихся в коже. Высвобождение химических медиаторов из тучных клеток может быть вызвано различными стимулами. Обычно дегрануляция тучных клеток происходит при перекрестном связывании антигена с иммуноглобулином E (IgE) на клеточной поверхности. Высвобождение медиаторов вызывает вазодилатацию, повышенную проницаемость сосудов и зуд. Кроме того, в тканях могут локализоваться базофилы из периферический крови, которые также высвобождают медиаторы. У пациентов с крапивницей повышены уровни гистамина в коже, и он легче высвобождается.

Анафилаксия опосредуется IgE, в то время как **анафилактоидные реакции** являются результатом действия неиммунологических механизмов. Обе реакции острые, тяжелые и могут угрожать жизни из-за массивного высвобождения воспалительных медиаторов. Крапивницу, ангиоотек и анафилаксию следует рассматривать как симптомы, поскольку они могут быть вызваны различными причинами.

Не всегда активация тучных клеток является IgE-опосредованной. Дегрануляцию тучных клеток и базофилов могут вызвать иммунологические, неиммунологические, физические и химические стимулы. **Анафилотоксины** C3a и C5a могут вызвать высвобождение гистамина в результате реакции, которая не является IgE-опосредованной. Анафилатоксины вырабатываются при сывороточной болезни (см. главу 82), при инфекциях, неопластических и ревматических заболеваниях. Кроме того, дегрануляция тучных клеток может происходить под влиянием лекарств, а также физических или механических факторов, например крапивница может развиться при приеме опиатов или дерматографии (см. далее).

Крапивница и ангиоотек классифицируются как острые, хронические и физические. По определению, **острые крапивница и ангиоотек** представляют собой диффузные опухания, которые сохраняются менее 6 недель. Часто анамнез является ключом к выяснению причины острой реакции (таблица 81.1). IgE-опосредованный механизм обычно обнаруживается при острой крапивнице, чем при хронической. У детей острая крапивница чаще всего связана с вирусными заболеваниями.

Хроническая крапивница и ангиоотек характеризуются симптомами, сохраняющимися более 6 недель (таблица 81.1). У некоторых пациентов симптомы проявляются ежедневно, у других — эпизодически. Хроническая кра-

ТАБЛИЦА 81.1 Причины острой и хронической крапивницы

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА	ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА
Пища	Физическая
Лекарственные препараты	Хроническая спонтанная (ранее — идиопатическая)
Укусы насекомых	Аутоантитело-ассоциированная
Инфекции	
Контактная аллергия	
Трансфузионная реакция	
Идиопатическая	

пивница может быть идиопатической, когда причину невозможно установить. От 35 до 40% случаев хронической крапивницы представляют собой аутоиммунный процесс, когда IgG аутоантитела непосредственно связываются с IgE или высокоаффинными IgE-рецепторами. **Физическая крапивница и физический ангиоотек** характеризуются воздействием известных внешних факторов, которые могут включать давление, холод, высокие температуры, физические упражнения, вибрацию и солнечные лучи.

Наиболее частой разновидностью физической крапивницы является **дерматография,** которая присутствуют у 2–5% людей. Дерматография буквально означает «письмо на коже» и легко диагностируется, если прочертить на коже полосу деревянной палочкой с тупым концом или шпателем для языка. Возникает кожная реакция, локализованная в месте воздействия. Предполагают, что травма вызывает IgE-опосредованную реакцию, высвобождающую гистамин из тучных клеток.

Холинергическая крапивница, характеризующаяся появлением волдырей размером 1–3 мм с покраснением кожи вокруг них после повышения температуры тела, обычно развивается у молодых людей. Волдыри могут появиться после физических упражнений, горячей ванны или эмоционального стресса. Отсутствие респираторных симптомов отличает крапивницу от вызванной физическими нагрузками анафилаксии.

Холодовая крапивница развивается на холоде и может появиться на открытых участках тела немедленно или после возвращения в теплое помещение. Употребление холодных напитков может вызвать опухание губ. Синдромы холодовой крапивницы могут быть приобретенными или семейными. Тяжелые реакции, приводящие к смерти, могут развиться при плавании или нырянии в холодной воде. Пациенты никогда не должны плавать в одиночку, должны избегать переохлаждения тела, а также иметь с собой адреналин для самоинъекции.

Наследственный ангиоотек является аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным дефицитом ингибитора С1-эстеразы. Генетический дефект может быть вызван спонтанной мутацией, поскольку около 25% случаев отмечается у пациентов без отягощенного анамнеза. По оценкам, заболеванием страдают около 10 000 человек в США. Наследственный ангиоотек характеризуется непредсказуемыми рецидивирующими эпизодами, при которых развивается отек лица, конечностей, гениталий, живота, ротоглотки и гортани. Эпизоды часто вызваны травмой. Асфиксия при отеке гортани может повлечь за собой смерть. У пациентов

ТАБЛИЦА 81.2 Лечение наследственного ангиоотека

КЛАСС И НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	ПОКАЗАНИЯ	ОДОБРЕНЫ ДЛЯ ВОЗРАСТА
C1INH концентрат	Острые приступы	
Беринерт		Дети и взрослые
Руконест		12 лет и старше
Ингибиторы калликреина плазмы	Острые приступы	
Экаллантид		16 лет и старше
Антагонисты B_2 рецептора брадикинина	Острые приступы	
Икатибант		18 лет и старше
17-α-алкилированные андрогены	Длительная профилактика	
Даназол		Взрослые
Станозолол		Дети и взрослые
C1INH концентрат	Длительная профилактика	
Цинриз		12 лет и старше

Источник: BL Zuraw. Urticaria and angioedema. *In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds. Pediatric allergy: Principles and Practice. 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier; 2016: 465–466.*

с наследственным ангиоотеком редко развивается крапивница, и отек не снимается антигистаминными препаратами или пероральными кортикостероидами. Большинство пациентов (85%) имеют заболевание I типа, которое обусловлено снижением выработки ингибитора С1-эстеразы. Меньшинство (15%) имеют болезнь II типа, при которой вырабатывается нефункциональный ингибитор С1-эстеразы. Низкий уровень С4 служит первоначальным скрининговым тестом. Пациентам со сниженным уровнем С4 следует сделать тесты, измеряющие количество и функциональность ингибитора С1-эстеразы. Во время острых приступов уровни С2 снижены. **Наследственный ангиоотек с нормальным уровнем ингибитора С1** (ранее известный как тип III) характеризуется нормальными лабораторными показателями ингибитора С1-эстеразы. Обычно такими пациентами являются женщины. Лечение наследственного ангиоотека делится на купирование острых приступов и профилактику (таблица 81.2). Профилактическое использование C1INH концентрата имеет преимущества перед другими профилактическими методами, поскольку он доступен, эффективен и имеет меньше побочных эффектов. Брадикинин является важным медиатором в патофизиологии ангиоотека, поэтому новые методы терапии направлены на его блокировку.

Анафилактические реакции являются IgE-опосредованными реакциями I типа и могут быть вызваны рядом причин (таблица 81.3). Перекрестное связывание поверхностных IgE аллергенами приводит к активации высокоаффинных IgE-рецепторов на тучных клетках и базофилах и к высвобождению медиаторов, включая гистамин, триптазу, фактор некроза опухолей, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины и цитокины. Другие клетки, участвующие в этих реакциях, включают моноциты, макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы и тромбоциты. Высвобождение медиаторов вызывает клиническую картину анафилаксии.

ТАБЛИЦА 81.3 Распространенные причины анафилаксии у детей

IGE-ОПОСРЕДОВАННАЯ АНАФИЛАКСИЯ	НЕИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АНАФИЛАКСИЯ
Пища	Физические упражнения
Лекарственные препараты	Прямая дегрануляция тучных клеток
Укусы насекомых	
Латекс	
Аллергенная иммунотерапия	
Биологические агенты	
Аллергенная проба	
Продукты крови	

Модифицировано из: FER Simons. Anaphylaxis: assessment and management. *In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds. Pediatric allergy: Principles and Practice. 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier; 2016: 526.*

Анафилактоидные реакции вызываются неиммунологическими механизмами. Активация тучных клеток и базофилов происходит в результате неспецифической стимуляции, хотя ее точный механизм неизвестен. Классическими примерами являются реакция на опиаты и радиоконтрастные вещества. Активация системы комплемента также может привести к активации тучных клеток и базофилов. **Анафилотоксины** C3a и C5a названы так из-за их способности вызывать высвобождение медиаторов и вырабатываются при сывороточной болезни. Они вызывают анафилактоидные реакции посредством невыясненных механизмов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Крапивница и ангиоотек являются распространенными состояниями: в тот или иной момент жизни ими страдает от 15 до 25% населения. Во многих случаях крапивница проходит без лечения, однако у некоторых пациентов она становится хронической. Примерно у половины пациентов крапивница и ангиоотек сосуществуют. Из других 50% у 40% присутствует только крапивница и 10% — только ангиоотек. Частота анафилаксии у детей неизвестна.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Отек
Эозинофилия

Приподнятые эритематозные поражения с бледным центром, вызывающие интенсивный зуд, являются проявлениями **крапивницы** (рис. 81.1). Пораженные участки варьируют в размере и могут встречаться на любом участке тела. Обычно крапивница развивается внезапно и проходит через 1–2 часа, однако может сохраняться до суток. Ангиоотек представляет собой похожий процесс, в который вовлечены более глубокие слои кожи и подкожная ткань; отек является основным симптомом. Обычно ангиоотек не вызывает зуд, может быть слегка болезненным и сохраняется дольше 24 часов. В редких случаях ангиоотек может угрожать жизни, если затрагивает верхние дыхательные пути.

Клинические проявления **анафилаксии** и **анафилактоидных реакций** одинаковы у детей и взрослых. Признаки и симптомы варьируют от легких кожных проявлений до летального исхода. У 90% пациентов развиваются кожные симптомы, включая крапивницу, ангиоотек, жар и покраснение, однако отсутствие кожных симптомов не исключает диагноза анафилаксии. Анафилаксия распространяется на другие системы органов: респираторную (ринорея, отек ротоглотки, отек гортани, охриплость, стридор, хрипы, одышка и асфиксия), сердечно-сосудистую (тахикардия, падение давления, шок, обморок, аритмия), желудочно-кишечный тракт (тошнота, боль в животе, диарея и рвота)

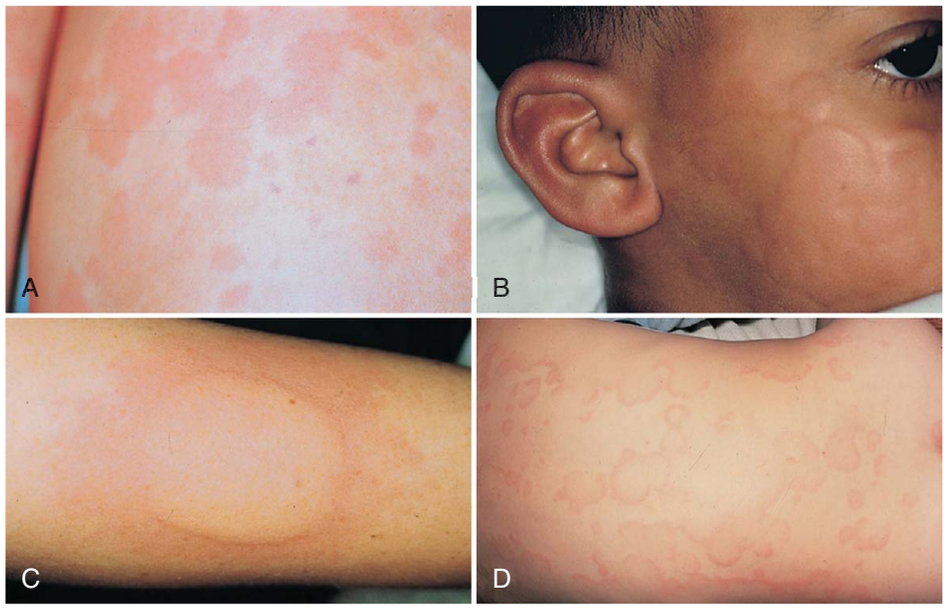


РИС. 81.1 Пример крапивницы. (Источник: Zitelli BJ, Davis HW, eds. *Pediatric Physical Diagnosis Electronic Atlas*. Philadelphia: Mosby; 2004.)

и нервную (обморок, судороги, головокружение, ощущение обреченности). Тяжесть анафилактической реакции часто пропорциональна скорости развития симптомов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные исследования пациентов с крапивницей и ангиоотеком зависят от клинической ситуации. Острая крапивница и острый ангиоотек не требуют лабораторной оценки, за исключением документирования вероятной причины. Пациентам с хроническими состояниями рекомендуются обычные лабораторные тесты, если только история болезни не указывает на потенциальную причину. Пациентам с рецидивирующим ангиоотеком без крапивницы рекомендуется исследование на наличие наследственного ангиоотека (таблица 81.4).

Если есть подозрение на анафилаксию, полезным будет определение медиаторов тучных клеток, гистамина и триптазы. Уровень триптазы является более информативным, поскольку гистамин высвобождается быстро, но имеет короткий период полужизни, и его часто трудно определить в сыворотке. Сывороточные уровни триптазы достигают пика через 1–1,5 часа после развития анафилаксии. Повышенные уровни триптазы могут помочь установить диагноз, однако нормальные уровни триптазы не исключают анафилаксии. Лучше всего измерять уровень триптазы через 1–2 часа после начала симптомов. Его также можно измерить ретроспективно в образцах сыворотки, взятых не более чем за 2 дня до приступа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагностика крапивницы и ангиоотека обычно не представляет трудности; гораздо сложнее установить причину. Крапивницу можно спутать с другими дерматологическими проблемами. **Мультиформная эритема** представляет собой эритематозное макулярное или папулезное высыпание, имеющее вид мишени и напоминающее крапивницу, однако пятно фиксированное и держится несколько дней. Другие кожные заболевания, такие как герпетиформный дерматит и буллезный пемфигоид, вызывают сильный зуд, и на ранних стадиях их можно принять за крапивницу. Мастоцитоз характеризуется инфильтрацией тучных клеток в различные органы, в том числе в кожу. У некоторых пациентов кожные признаки могут скорее быть похожими на крапивницу, чем на классический мастоцитоз, который выглядит как гиперпигментированные красно-коричневые пятна, которые могут сливаться друг с другом. Если эти пятна чесать, на них появляются волдыри (**признак Дарье**). Редкое заболевание, которое должно быть включено в дифференциальный диагноз крапивницы — **синдром Макла — Уэллса**. Это аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание характеризуется эпизодической крапивницей, которая проявляется в младенчестве вместе с нейросенсорной глухотой, амилоидозом, артралгией и скелетными аномалиями. Еще один редкий синдром — **синдром Шницлера**, который характеризуется хронической крапивницей, макроглобулинемией, болями в костях, анемией, лихорадкой, утомляемостью и потерей веса. **Уртикарный васкулит** — это воспаление мелких сосудов с гистологическими признаками лейкоцитокластического ответа. Отличительным признаком является то, что кожные проявления держатся более 24 часов, являются болезненными и после них остаются пигментированные пятна. Для окончательного диагноза требуется кожная биопсия.

Диагноз анафилаксии обычно очевиден на основании острого и быстрого вовлечения различных органов: кожи, респираторного тракта и сердечно-сосудистой системы. Внезапный сердечно-сосудистый коллапс в отсутствие кожных симптомов может указывать на вазовагальный коллапс, судорожные синдромы, аспирацию, легочную тромбоэмболию или инфаркт миокарда. Отек гортани, особенно в сочетании с болью в животе, может свидетельствовать о наследственном ангиоотеке. У многих пациентов с анафилаксией изначально предполагается септический шок (см. главу 40).

ЛЕЧЕНИЕ

При острой крапивнице и ангиоотеке важно избегать контакта с провоцирующими факторами. В большинстве случаев крапивница и ангиоотек разрешаются спонтанно, однако фармакологические методы приносят облегчение симптомов и включают H_1 антигистамины. Если острая крапивница и ангиоотек не отвечают на этот вид терапии, возможно назначение короткого курса пероральных стероидов.

Лечение хронической крапивницы включает H_1 антигистамины. Антистамины H_1 второго поколения, такие как

ТАБЛИЦА **81.4** Оценка компонентов комплемента в пациентов с рецидивирующим ангиоотеком

ТЕСТ	ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АНГИООТЕК	НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИООТЕК I ТИПА	НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИООТЕК II ТИПА	НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИООТЕК С НОРМАЛЬНЫМ ИНГИБИТОРОМ C1	ПРИОБРЕТЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ИНГИБИТОРА C1-ЭСТЕРАЗЫ	ВАСКУЛИТ
C4	Норма	Низкий	Низкий	Норма	Низкий	Низкий или норма
Уровень ингибитора C1-эстеразы	Норма	Низкий	Норма	Норма	Низкий	Норма
Функция ингибитора C1-эстеразы	Норма	Низкая	Низкая	Норма	Низкая	Норма
C1q	Норма	Норма	Норма	Норма	Низкий	Низкий или норма

Источник: BL Zuraw. Urticaria and angioedema. *In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al., eds*. Pediatric allergy: Principles and Practice. 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier; 2016: 463.

цитиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин и лоратадин, являются предпочтительными, поскольку вызывают меньше побочных эффектов. Если монотерапия антигистаминами второго поколения H_1 не приносит облегчения, показано увеличение дозы, добавление седативной дозы антигистамина H_1 перед сном или антигистаминов H_2, таких как циметидин или ранитидин. Хотя применение антилейкотриеновых препаратов в качестве моно- или дополнительной терапии дает неоднозначные результаты, можно рассмотреть их использование. Омализумаб, моноклональное анти-IgE-антитело, был одобрен для лечения хронической крапивницы и показал хорошие результаты. Также использовались другие иммуномодулирующие препараты, такие как циклоспорин, гидроксихлорохин, метотрексат, циклофосфамид и внутривенный иммуноглобулин, однако данные об их эффективности ограничены; кроме того, их применение требует лабораторного мониторинга из-за потенциальных побочных эффектов. Кортикостероиды эффективны в лечении хронической крапивницы, хотя их побочные эффекты диктуют применение минимальных доз и краткосрочный курс терапии; они не подходят для хронического использования.

Анафилаксия является чрезвычайной медицинской ситуацией. Жизненно важно быстро установить диагноз и немедленно начать лечение (рис. 81.2). Основой терапии является внутримышечное введение адреналина, которое должно осуществляться одновременно с сердечно-легочной реанимацией. Если ребенок находится не в больнице, следует вызвать неотложную помощь. Кислородная поддержка и внутривенное вливание жидкости должны обеспечиваться ребенку, находящемуся в положении Тренделенбурга. Может потребоваться интубация или трахеостомия, поэтому необходимо, чтобы дыхательные пути были доступны для вмешательства. Дополнительная терапия в виде кортикостероидов, антигистаминов, антагонистов рецепторов H_2 и бронходилататоров может назначаться для облегчения симптомов. До 30% пациентов имеют **двухфазное** или **длительное** течение анафилактического шока.

У пациентов с **двухфазной анафилаксией** наблюдается ранняя и поздняя реакция. Двухфазная реакция означает возобновление симптомов анафилаксии после короткой ремиссии; симптомы могут возобновиться через 8–72 часа после первоначальной реакции. У пациентов с **длительным течением анафилаксии** признаки и симптомы персистируют в течение часов и даже дней, несмотря на терапию, хотя это случается редко.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика крапивницы, ангиоотека и анафилаксии заключается в избегании известных триггеров. Направление к аллергологу для подробного сбора анамнеза, диагностического тестирования и получения рекомендаций показано, если у пациента наблюдаются тяжелые проявления или был анафилактический шок. Кожные пробы и анализы

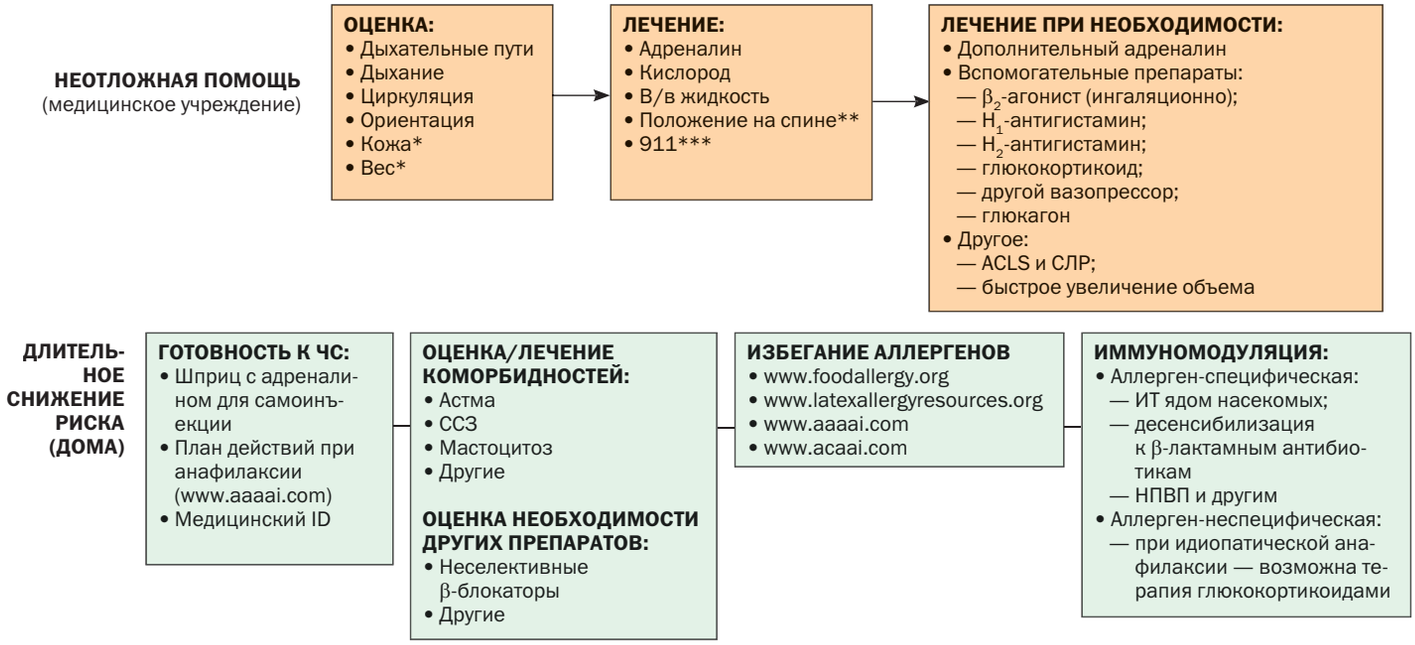


РИС. 81.2 Лечение анафилаксии. Неотложное лечение одинаково, независимо от механизма или триггера, вызвавшего анафилаксию. Для долговременного снижения риска используются триггер-специфические меры профилактики и иммуномодуляции. Сейчас иммуномодуляция доступна только для небольшого числа пациентов с анафилаксией. Все, кто входит в группу высокого риска, должны быть обследованы на наличие коморбидных состояний; необходимо также оценить принимаемые ими препараты. Кроме того, пациентов следует проинформировать о готовности к чрезвычайной ситуации и проинструктировать, как использовать шприц для самоинъекций адреналина. *Сокращения:* ACLS (advanced cardiac life support) — восстановление кровообращения, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ID — идентификатор (браслет, карточка), в/в — внутривенно, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ЧС — чрезвычайная ситуация, ИТ — иммунотерапия. * Кожу следует осмотреть; оценка веса важна, особенно у младенцев и маленьких детей, а также у подростков и взрослых с избыточным весом и ожирением, для того чтобы рассчитать оптимальную дозу адреналина и других препаратов, необходимых для реанимации и лечения. ** Положение на спине, если возможно, для предотвращения синдрома пустых желудочков. *** Звонить 911 в неотложную медицинскую помощь, если анафилактический шок развился в медицинском учреждении, не имеющем реанимационного оборудования (поликлиника, зубной кабинет и т. д.). (Из: Simon FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: S405.)*

сыворотки с целью выявления специфических IgE-антител к пищевым, ингаляционным аллергенам, ядам насекомых, лекарствам (пенициллин), вакцинам и латексу доступны во многих лабораториях. Информирование пациентов и родителей о симптомах анафилактического шока и использование адреналина для самоинъекций улучшает клинические исходы анафилаксии. Тем не менее анафилактический шок иногда приводит к смерти, несмотря на принятые меры. Пациентам следует носить специальные украшения-идентификаторы (браслеты, кулоны) с необходимой информацией. Прием таких препаратов, как β_2-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ингибиторы моноаминоксидазы, должен быть прекращен, поскольку они могут усугубить анафилаксию или помешать лечению.

ГЛАВА 82

Сывороточная болезнь

ЭТИОЛОГИЯ

Сывороточная болезнь представляет собой реакцию гиперчувствительности III типа (см. таблицу 77.1). Иммунная система пациента распознаёт белки лекарственных препаратов или антисыворотки как чужеродные и вырабатывает антитела против них. Вновь синтезированные антитела образуют комплексы «антиген — антитело», или иммунные комплексы, которые могут попадать в кровоток и откладываться в кровеносных сосудах и фильтрующих органах. Эти комплексы вызывают повреждение тканей, активируя каскад комплемента и привлекая нейтрофилы, что приводит к повышению проницаемости капилляров, высвобождению токсичных медиаторов и повреждению тканей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Иммунные комплексы были впервые описаны после введения в организм чужеродной сыворотки, в частности лошадиной сыворотки для лечения дифтерии. Доступность биологических препаратов человеческого происхождения; антител, созданных методами биоинженерии, и альтернативных методов фармакотерапии значительно снизила частоту сывороточной болезни. Обычно провоцирующими факторами являются продукты крови и чужеродные белки, такие как антитимоцитарный глобулин и противоядия. Препараты, которые могут вызвать сывороточную болезнь, включают пенициллин, сульфаниламиды, миноциклин, цефаклор, гидантоины и тиазиды.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Петехии/пурпура

Симптомы сывороточной болезни обычно развиваются через 7–21 день после введения препарата, попадания в организм чужеродных белков или инфекций. У сенсибилизированных пациентов начало может быть более быстрым — через 1–4 дня. Классические проявления включают жар, боль в суставах, лимфаденопатию и кожные симптомы. Кожные поражения варьируют и могут включать крапивницу, ангиоотек, мультиформную эритему, коревидную сыпь, пальпируемую пурпуру или серпигинозную (ползучую) сыпь по краям ладоней и подошв. Редкие осложнения включают кардит, гломерулонефрит, синдром Гийена — Барре, энцефаломиелит и периферический неврит.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные тесты могут показать повышенную скорость оседания эритроцитов, наличие циркулирующих иммунных комплексов и снижение уровней белков комплемента (C3 и C4). Кожная биопсия показывает депонирование IgM, IgA, IgE и C3. Может присутствовать гематурия или протеинурия, или то и другое. Диагноз ставится на основании истории болезни (попадание в организм провоцирующих агентов), клинической картины и лабораторных анализов, показывающих наличие циркулирующих иммунных комплексов и сниженные уровни белков комплемента.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Сывороточная болезнь является самокупирующейся и проходит через 1–2 недели, поэтому лечение состоит в облегчении симптомов. Антигистамины назначаются для уменьшения зуда, нестероидные противовоспалительные препараты снижают температуру и облегчают боль в суставах. При необходимости назначается преднизолон (1–2 мг/кг в день перорально) с постепенным снижением дозы. Кожные пробы не прогнозируют развитие сывороточной болезни и потому не используются.

Основной профилактической мерой является избегание провоцирующего фактора.

ГЛАВА 83

Инсектная аллергия

ЭТИОЛОГИЯ

Системные аллергические реакции обычно развиваются после укусов насекомых отряда **перепончатокрылых** *(Hymenoptera)*, который включает **медоносных пчел**, **шмелей, ос**, **шершней и муравьев** (огненных муравьев и муравьев-жнецов). Медоносные пчелы имеют зазубренное жало, которое остается в ранке после укуса. На большей части территории США самыми распространенными насекомыми, вызывающими аллергические реакции, являются осы и шершни. Огненные муравьи распространены в юго-восточных и южных штатах.

Укусы насекомых в редких случаях могут вызвать анафилаксию. Анафилаксия была также описана после укусов триатомовых и постельных клопов, черных мух и слепней. Местные реакции от укусов таких насекомых, как комары,

блохи, обычные мухи, являются довольно распространенными. Реакции проявляются в виде крапивницы и вызываются слюнными секретами насекомых; они не являются аллергическими.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аллергия на укусы насекомых может развиться в любом возрасте и обычно проявляется после нескольких безопасных укусов. Хотя насекомые кусают детей чаще, чем взрослых, системные аллергические реакции развиваются только у 1% детей и 3% взрослых. У взрослых реакции обычно более тяжелые, чем у детей, и могут привести к смерти. Выраженные местные реакции на укусы насекомых более характерны для детей: они встречаются у 20% детей и у 10% взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диагноз инсектной аллергии ставится на основе анамнеза и присутствия в крови специфических IgE. Нормальная реакция на укус, которая наблюдается у 90% детей, включает локализованную боль, опухание и покраснение в месте укуса, которые обычно проходят в течение суток. Распространенные реакции встречаются примерно у 10% детей. Обычно это IgE-опосредованные реакции поздней фазы, которые характеризуются распространенным отеком в месте укуса, который развивается через 24–72 часа и держится 2–7 дней. У детей с такими реакциями подобная картина наблюдается и после последующих укусов. Системные реакции являются IgE-опосредованными и развиваются у 1% детей. Они могут быть легкими и проявляться только кожными симптомами, но могут быть и жизнеугрожающими с респираторными, сердечно-сосудистыми и неврологическими симптомами анафилаксии (см. главу 81). Токсические реакции могут развиться при одновременных множественных укусах (50–100). Симптомы, которые являются результатом действия яда, включают общее недомогание, тошноту и рвоту. Редко развиваются необычные реакции, такие как васкулит, нефроз, неврит, сывороточная болезнь и энцефалит (таблица 83.1).

ТАБЛИЦА 83.1 Классификация реакций на укусы насекомых

ТИП РЕАКЦИИ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Нормальная	Менее 5 см в диаметре
	Преходящая боль и покраснение
	Длительность менее 24 часов
Распространенная местная	Более 5 см в диаметре
	Опухание/отек вокруг места укуса
	Длительность 2–7 дней
Системная	
Не угрожающая жизни	Немедленная генерализованная реакция, ограниченная кожей (эритема, крапивница, ангиоотек)
Угрожающая жизни	Немедленная генерализованная реакция, не ограниченная кожей с респираторными (отек гортани, бронхоспазм) или сердечно-сосудистыми (гипотензия, шок) симптомами
Токсическая	После множественных одновременных укусов; вызвана экзогенными вазоактивными аминами в яде насекомых
Необычная	Сывороточная болезнь, васкулит, нефроз, неврит, энцефалит
	Симптомы развиваются через несколько дней или недель после укуса насекомого

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Положительная кожная проба на яд перепончатокрылых насекомых демонстрирует присутствие яд-специфического иммуноглобулина IgE и в сочетании с данными истории болезни помогает установить, на укус какого насекомого у пациента аллергия. Специфические антитела также могут быть выявлены сывороточными тестами *in vitro*. Тесты должны дополнять друг друга, поскольку один тест не может выявить всех пациентов с инсектной аллергией. Последующие реакции пациента больше коррелируют с предыдущими паттернами, чем с чувствительностью кожной пробы с ядом или результатом сывороточного IgE теста.

Дети, у которых были случаи анафилактической реакции на укусы насекомых, должны пройти тесты на уровни триптазы для выявления возможных аномалий тучных клеток в дополнение к оценке уровня специфического IgE. Пациенты с дефектами тучных клеток имеют повышенный риск развития тяжелых реакций на укусы насекомых. У них иногда отсутствуют кожные проявления при укусах ос, но высока вероятность системных реакций и гипотензивной анафилаксии. Тесты на специфические IgE могут быть отрицательными, несмотря на отягощенный анамнез. Дефекты тучных клеток также должны учитываться при дальнейшей терапии. Иммунотерапия у таких пациентов связана с высоким риском побочных эффектов и системных реакций, а также рецидивов после окончания лечения. Они должны продолжать иммунотерапию постоянно.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

История иммунных реакций немедленного типа должна учитываться перед проведением проб с ядом насекомых и назначением иммунотерапии. Тестирование на яд-специфические IgE без аллергологического анамнеза (сведений о системных реакциях на укусы насекомых) не рекомендуется. Установление насекомого, вызвавшего аллергию, не всегда надежно. Укусы пчел можно определить по наличию жала в месте укуса. Укусы ос обычно являются неспровоцированными и часто случаются в конце лета, когда насекомые более агрессивны.

ЛЕЧЕНИЕ

Местные реакции лечатся очищением места укуса, применением холодного компресса и назначением пероральных антигистаминов и анальгетиков. Иногда распространенные местные реакции могут быть приняты за целлюлит. Инфекция маловероятна, если реакция развивается не позднее 24–48 часов после укуса. Лечение пероральными кортикостероидами в течение 4–5 дней применяется чаще, чем лечение антибиотиками.

Лечение системных реакций зависит от их тяжести, однако основой является адреналин, который должен вводиться немедленно. Одновременно могут быть назначены антигистамины. Кортикостероиды показаны при длительных симптомах и для предотвращения рецидивов. При тяжелых реакциях может понадобиться внутривенное вливание, адреналин, кислород и респираторная поддержка в условиях отделения интенсивной терапии. После проведения интенсивной терапии пациенту необходимо предоставить адреналин в шприце для самоинъекции, а также направить его к аллергологу и проинструктировать, как избегать укусов насекомых.

ОСЛОЖНЕНИЯ

По крайней мере 50–100 смертей случается в США ежегодно из-за укусов насекомых. Большинство смертей (80%) происходят среди лиц старше 40 лет и только 2% — среди лиц моложе 20 лет. Примерно половина жертв не имела в анамнезе реакций на укусы насекомых.

ПРОГНОЗ

Самым важным прогностическим фактором является успешное избегание укусов насекомых. Более 85% взрослых, прошедших 5-летний курс иммунотерапии, переносят укусы без развития системных реакций в течение 5–10 лет после завершения курса лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Меры по профилактике укусов насекомых включают борьбу с насекомыми, исключение приема пищи на улице, ношение закрытой одежды и обуви, отказ от ярких цветов в одежде, духов и спреев на улице. Обычные репелленты неэффективны против ос и пчел.

Клинические руководства рекомендуют **иммунотерапию ядами насекомых** пациентам с положительными IgE тестами или повышенными уровнями специфических IgE, у которых уже наблюдались угрожающие жизни системные реакции. Всех пациентов с риском развития системных реакций следует проинструктировать относительно использования шприца с адреналином и рекомендовать носить медицинские идентификаторы (браслеты, кулоны, брелоки) с необходимой информацией. Детям моложе 16 лет, у которых наблюдаются только кожные реакции, иммунотерапия не требуется, поскольку риск угрожающих жизни состояний у них низкий.

ГЛАВА 84

Нежелательные реакции на пищевые продукты

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Нежелательные реакции на продукты питания — это общее описание всех неблагоприятных проявлений после принятия пищи, включая токсические реакции, такие как отравление, и нетоксические реакции, которые могут далее подразделяться на иммунные и неиммунные. Непереносимость лактозы, например, является неиммунной реакцией. Пищевая аллергия, или реакция гиперчувствительности, охватывает иммунные реакции на пищевые продукты и делится на иммуноглобулин-E (IgE)-опосредованные реакции, которые обычно развиваются быстро, и не-IgE-опосредованные реакции.

Пищевая толерантность — это подавление иммунного ответа на разнообразные компоненты рациона, ежедневно поступающие в организм. **Пищевая аллергия**, или **реакция гиперчувствительности**, является результатом иммунного ответа на гликопротеины и развивается у генетически предрасположенных индивидов. У детей 90% IgE-опосредованных реакций вызываются коровьим молоком, яйцами, арахисом, соей, пшеницей, орехами, рыбой и морепродуктами. У детей старшего возраста и взрослых ответственными за аллергические реакции являются в основном арахис, орехи, рыба и морепродукты. Употребление аллергенных продуктов приводит к перекрестному связыванию молекул IgE на клеточной поверхности тучных клеток и базофилов, что приводит к активации и дегрануляции последних. Высвобождаются многочисленные медиаторы и цитокины. Не-IgE-опосредованные реакции обычно развиваются через несколько часов или дней после поступления аллергена в организм и проявляются желудочно-кишечными симптомами. Возможно, эти реакции связаны с клеточно-опосредованным иммунным механизмом.

Примерно 6–8% детей страдают пищевой аллергией. У взрослых этот процент меньше — 1–2%.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Симптомы реакций гиперчувствительности варьируют от кожных проявлений, желудочно-кишечных и респираторных симптомов до анафилактического шока. Не-IgE-опосредованные реакции обычно проявляются в младенческом возрасте проктитом/проктоколитом, энтеропатией или энтероколитом (таблица 84.1).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на IgE-опосредованные пищевые реакции кожные пробы и сывороточные тесты на специфические IgE могут помочь подтвердить диагноз пищевой аллергии. Несмотря на доступность этих методов, тесты не могут предсказать тяжесть реакции и количество пищи, которое может вызвать симптомы. Положительные результаты кожных проб или сывороточных тестов в комплексе с данными истории болезни могут только указывать на риск аллергической реакции на определенный продукт.

ДИАГНОЗ

Для постановки диагноза важен тщательный сбор анамнеза, который должен включать описание симптомов, время между приемом пищи и началом симптомов; количество пищи, которое может вызвать реакцию; даты последних эпизодов,

ТАБЛИЦА 84.1 Виды пищевой аллергии

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ХАРАКТЕРИСТИКА	ДИАГНОЗ	ПРОГНОЗ/ТЕЧЕНИЕ
IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ				
Острая ЖК гиперчувствительность	Любой	Начало — от нескольких минут до 2 часов. Тошнота, боль в животе, рвота, диарея. Обычно в сочетании с кожными или респираторными симптомами	Анамнез, положительная КП и/или сывороточный IgE. Подтверждающая ПП	Различный, зависит от аллергена. Аллергия на молоко, сою, яйца, пшеницу обычно проходит с возрастом. Аллергия на арахис, орехи, семечки, морепродукты сохраняется
Синдром аллергии на пыльцу и пищу (синдром оральной аллергии)	Любой, чаще в юности (50% взрослых с аллергией на пыльцу березы	Немедленно после контакта сырых овощей и фруктов со слизистой рта. Зуд, покалывание, эритема или ангиоотек губ, языка, ротоглотки, зуд и сдавливание в горле	Анамнез	Тяжесть симптомов варьируется в зависимости от времени года. Иммунотерапия помогает некоторым пациентам
Острая крапивница и ангиоотек	Любой	Зудящая преходящая сыпь (крапивница) и отек через несколько минут — 2 часа после попадания аллергена в рот; пища является причиной в 20%	Анамнез, положительная КП и/или сывороточный IgE. Подтверждающая ПП при необходимости	Различный, зависит от аллергена. Аллергия на молоко, сою, яйца, пшеницу обычно проходит с возрастом. Аллергия на арахис, орехи, семечки, морепродукты сохраняется
Аллергический риноконъюнктивит	Любой	Зуд в глазах, инъекции конъюнктивы, водянистые выделения. Зуд в носу, отек слизистой носа, ринорея, чихание. Начало — от нескольких минут до 2 часов после проглатывания или вдыхания аллергена. Кожные и ЖК проявления обычны	Анамнез, КП и/или сывороточный IgE, ПП	Различный
Острый бронхоспазм	Любой	Кашель, чихание, одышка после проглатывания пищи или вдыхания аллергена. Фактор риска тяжелой анафилаксии. Кожные и ЖК проявления обычны	Анамнез, КП и/или сывороточный IgE, ПП	Различный
IgE- И/ИЛИ НЕ-IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ				
Аллергический эозинофильный эзофагит	Любой, но особенно у младенцев, детей и подростков	*Дети*: хронические/эпизодические симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, рвота, дисфагия, боль в животе, раздражительность. *Взрослые*: дисфагия, боль в животе, кишечная непроходимость	Анамнез, положительная КП, и/или IgE тест у 50%, но слабая корреляция с клиническими симптомами. Диета исключения и ПП. Эндоскопия, биопсия подтверждают диагноз и показывают ответ на терапию	Различный, улучшение при диете исключения через 6–8 недель. Может потребоваться элементная диета. Часто отвечает на проглатываемые топические стероиды
Аллергический эозинофильный гастроэнтерит	Любой	Хронические/эпизодические боли в животе, рвота, раздражительность, плохой аппетит, «неспособность к процветанию», потеря веса, анемия, гастроэнтеропатия с потерей белка	Анамнез, положительная КП, и/или IgE тест у 50%, но слабая корреляция с клиническими симптомами, диетой исключения и ПП. Эндоскопия, биопсия подтверждают диагноз и показывают ответ на терапию	Различный, улучшение при диете исключения через 6–8 недель. Может потребоваться элементная диета
Атопический дерматит	Младенцы и дети, 90% < 5 лет	Рецидивирующая зудящая везикопапулезная сыпь, у младенцев генерализованная, у более старших детей — на сгибах тела. Пищевая аллергия у 30% детей с тяжелым атопическим дерматитом	Анамнез, КП и/или сывороточный тест на IgE, диета исключения и ПП	У 60–80% значительно улучшается или проходит к подростковому возрасту
Астма	Любой	Хронический кашель, хрипы, одышка. Пищевая аллергия — фактор риска интубации у детей с астмой	Анамнез, КП и/или сывороточный тест на IgE, ПП	Различный

ТАБЛИЦА 84.1 Виды пищевой аллергии (*окончание*)

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ХАРАКТЕРИСТИКА	ДИАГНОЗ	ПРОГНОЗ/ТЕЧЕНИЕ
НЕ-IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ				
Аллергический проктоколит	Младенцы до 6 месяцев, часто на грудном вскармливании	Окрашенный кровью, гем-положительный стул у здоровых в другом отношении младенцев	Анамнез, быстрый ответ на устранение аллергена (исчезновение крови в стуле в течение 48 часов). Биопсия подтверждает, но большинству не требуется	У большинства развивается толерантность к молоку и сое к 1–2 годам жизни
Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками	Младенцы	*Хронический:* рвота, диарея, «неспособность к процветанию» при хроническом воздействии аллергена. *Подострый*: неоднократная рвота, обезвоживание (15% шок), диарея при повторном контакте после устранения аллергена. Грудное вскармливание является защитным фактором	Анамнез, ответ на диету. КП отрицательная, ПП	У большинства проходит к 1–3 годам, иногда сохраняется до подросткового возраста
Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками	Младенцы, частота снизилась	Длительная диарея (стеаторея), рвота, «неспособность к процветанию», анемия у 40%	Анамнез, эндоскопия, биопсия. Ответ на диету	У большинства проходит к 1–2 годам
Целиакия (глютеновая энтеропатия)	Любой	Хроническая диарея, мальабсорбция, вздутие живота, газы, «неспособность к процветанию», потеря веса. Может быть связана с язвами во рту и/или герпетиформным дерматитом	Биопсия показывает атрофию ворсинок. *Скрининг*: сывороточные IgA антитела к тканевой транслутаминазе и глиадину. Исчезновение симптомов при безглютеновой диете и появление при ПП	Сохраняется пожизненно
Контактный дерматит	Любой, чаще у взрослых	Рецидивирующая зудящая эритематозная сыпь, часто на лице и руках. Часто при контакте с аллергеном на работе	Анамнез, патч-тест	Различный
Герпетиформный дерматит	Любой	Интенсивно зудящая везикулезная сыпь на внешних поверхностях конечностей и ягодицах	Биопсия показывает депозиты IgA гранул на границе эпидермиса и дермы, исчезает при безглютеновой диете	Сохраняется пожизненно
Легочный гемосидероз (синдром Хейнера)	Младенцы, дети (редко)	Хронический кашель, кровохарканье, легочные инфильтраты, хрипы, анемия — у младенцев с аллергией на коровье молоко и гречку	Анамнез, КП и сывороточный IgE тест отрицательные; положительный тест на IgG антитела к коровьему молоку и гречке. Легочная биопсия показывает депозиты IgG и IgA	

Сокращения: ЖК — желудочно-кишечный, КП — кожная проба, ПП — пероральная провокация.

(Модифицировано из: Nowak-Wegrzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to food. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW et al., eds. Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th ed. *Philadelphia: Elsevier, 2013; 1323–1328.)*

паттерны реактивности и сопутствующие факторы, такие как физические упражнения и прием лекарств. При подозрении на IgE-опосредованную пищевую аллергию кожный тест может подтвердить диагноз. История болезни подсказывает, реакцию на какой из пищевых аллергенов следует оценивать. Тестирование на широкий спектр пищевых аллергенов в качестве скринингового инструмента не имеет особой клинической ценности и не одобряется специалистами. Отрицательный результат кожной пробы виртуально исключает IgE-опосредованный механизм. Положительный результат подтверждает сенсибилизацию, но не доказывает клиническую реактивность и должен интерпретироваться в комплексе с данными истории болезни.

Сывороточные тесты *in vitro* также могут использоваться для подтверждения пищевой аллергии. Многие аллергологи и лаборатории считают ImmunoCAP методом выбора. Этот метод использует количественный иммунофлуоресцентный анализ, который показывает лучшую чувствительность, специфичность и воспроизводимость по сравнению с другими тестами. Сывороточные тесты дополняют кожные пробы. Исследования установили, при каких уровнях IgE наиболее вероятно развитие клинических реакций (табли-

ТАБЛИЦА 84.2		Интерпретация концентрации сывороточного IgE	
ПРОДУКТ ПИТАНИЯ		**КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОДУКТ-СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE АНТИТЕЛ, ПРИ КОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ВЫСОКО-ВЕРОЯТНЫ (KUA/L)***	**ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ (%)**
Яйцо	> 2 лет	7	98
	< 2 лет	2	95
Молоко	> 2 лет	15	95
	< 2 лет	5	95
Арахис		14	95–100
Рыба		20	100
Соя		30	73
Пшеница		26	74
Лесной орех		–15	–5

* kUa/L — кило-единицы аллерген-специфического IgE на 1 литр
Модифицировано из: Sampsom HA. *Food allergy. J Allergy* Clin Immunol 2003; 111:S544.

ца 84.2). Пациенты с уровнем аллерген-специфического IgE более 95% прогнозируемого значения имеют высокую вероятность развития симптомов при употреблении данного аллергена с пищей, поэтому пероральная проба не является необходимой. Мониторинг уровня аллерген-специфического IgE и/или размер волдыря после кожной пробы могут использоваться, чтобы определить, перерос ли ребенок пищевую аллергию. Пероральная пищевая проба остается стандартом диагностики и может использоваться для определения толерантности ребенка к пищевому аллергену.

В последнее время внимание привлекает такой метод, как компонент-разрешающая диагностика (КРД). КРД использует очищенные аллергены, полученные из естественных источников или методом рекомбинантной ДНК. Этот метод оценивает индивидуальный (молекулярный) аллерген в сравнении с целым (пищевым) аллергеном с целью получения более точной информации о риске, толерантности и прогнозе. Метод КРД полезен при аллергии на арахис и фундук, но не при аллергии на коровье молоко, яйца или сою.

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодня единственным эффективным способом лечения IgE-опосредованной пищевой аллергии является исключение аллергена из рациона питания. Пациент и его семья должны знать, какой пищи стоит избегать и когда следует начинать лечение, если аллерген попал в организм. Если у пациента появились симптомы IgE-опосредованной реакции, следует внутримышечно ввести адреналин с помощью шприца для самоинъекции и вызвать бригаду скорой помощи. Антигистамины не играют никакой роли в данной ситуации, поскольку тяжесть реакции непредсказуема. Пищевая аллергия является причиной примерно 100 смертей в год, и в большинстве случаев смерть вызвана запоздалым введением адреналина.

Сейчас изучаются новые методы лечения пищевой аллергии, которые основаны либо на десенсибилизации пациента к аллергенам, либо на формировании у него толерантности. Пероральные методы иммунотерапии предполагают введение в организм пищевых аллергенов в постепенно возрастающих количествах для достижения десенсибилизации. Сублингвальная иммунотерапия требует помещения возрастающих доз аллергена под язык. Лечение эффективно вызывает десенсибилизацию, однако связано с недостаточной комплаентностью. При кожном методе аллерген помещается в пластырь, который наклеивается на кожу. Пока эти виды терапии изучаются, однако в дальнейшем они могут войти в широкую клиническую практику.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее тяжелым осложнением пищевой аллергии является анафилактический шок, который может закончиться смертью (см. главу 81). Пациенты должны наблюдаться врачом, поскольку исключение отдельных продуктов может привести к задержке роста и дефициту определенных нутриентов. Это особенно важно для детей с аллергией на множественные продукты и для детей, у которых одним из аллергенов является коровье молоко.

ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

Естественное течение пищевой аллергии и вопрос «Это пройдет с возрастом?» является распространенной причиной беспокойства родителей. С появлением новых данных мнение о том, что со временем у ребенка разовьется толерантность к аллергену, изменилось за последние несколько лет; для некоторых аллергенов этот процесс является многофакторным. При аллергии на коровье молоко у 21% пациентов со множественной пищевой аллергией, астмой и аллергическим ринитом стойкая аллергия сохраняется в возрасте 16 лет. Однако 85% пациентов, у которых аллергия на коровье молоко не сопровождается другими атопическими заболеваниями, развивают толерантность к 5-летнему возрасту; при этом у 32% пациентов с сопутствующими атопическими заболеваниями, к 16 годам сохраняется аллергия на яйца. Аллергии на сою и пшеницу имеют сходное естественное течение: у 25–29% толерантность развивается к 4 годам; у 45–56% — к 6 или 8 годам, и у 65–69% — к 10–12 годам. Ранее считалось, что у детей с аллергией на арахис толерантность не вырабатывается, однако данные говорят о том, что примерно 20% «перерастают» свою аллергию. Только 9% детей с аллергией на лесной орех развивают толерантность к этому продукту. Пищевая аллергия на морепродукты сохраняется на всю жизнь.

Важнейшей мерой для аллергиков является избегание пищи, вызывающей аллергию. Необходимо внимательно читать надписи на продуктовых упаковках. Следует носить идентификаторы (браслеты, кулоны) с необходимой медицинской информацией. На сайте Организации по изучению пищевой аллергии (www.foodallergy.org) можно найти важную информацию для пациентов, их семей и врачей.

Рекомендации по профилактике аллергических заболеваний, предназначенные для новорожденных с высоким ри-

ском, у которых еще не проявились атопические заболевания, включают: 1) исключительно грудное вскармливание в течение первых 4–6 месяцев жизни или 2) использование гидролизованных молочных смесей в течение первых 4–6 месяцев жизни и добавление твердой пищи в 4–6-месячном возрасте. Эффективность других подходов, таких как избегание матерью определенных продуктов во время беременности и кормления грудью, а также исключение аллергенных продуктов из рациона младенцев после 6-месячного возраста, не доказана.

В 2015 году исследование LEAP (Learning Earle About Peanut Allergy) показало, что раннее введение арахиса в рацион детей, имеющих высокий риск аллергии, значительно снизило развитие у таких детей аллергии на арахис. Другое подобное исследование LEAP-on (Persistence of Oral Tolerance of Peanut) подтвердило, что достигнутый эффект является устойчивым.

ГЛАВА 85

Нежелательные реакции на лекарственные препараты

ЭТИОЛОГИЯ

Нежелательные реакции на лекарственные препараты описываются как неблагоприятные, негативные последствия приема фармакологических препаратов или биологических агентов. Лекарственные реакции классифицируются как иммунологические и неиммунологические (таблица 85.1). Около 75–80% нежелательных лекарственных реакций вызваны прогнозируемыми неиммунологическими механизмами, и только от 5 до 10% реакций объясняются действием иммунных механизмов (таблица 77.1). Оставшаяся часть связана с непредсказуемыми механизмами, которые могут быть как иммунными, так и неиммунными. Многие нежелательные лекарственные реакции вообще невозможно классифицировать, поскольку их точный механизм неизвестен. Некоторые препараты не могут вызвать иммунного ответа из-за малого размера; скорее препарат или его метаболит действует как гаптен, связываясь с более крупными молекулами, такими как тканевые или сывороточные белки; этот процесс называется **гаптенизацией**. Мультивалентный комплекс «гаптен — белок» образует новый иммуногенный эпитоп, который стимулирует Т-, В-клеточный ответ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Самыми распространенными аллергическими реакциями в педиатрической практике являются реакции на пенициллин и цефалоспорины. Примерно 6–10% детей имеют аллергию на пенициллин. Факторы риска включают предшествующий контакт с аллергеном, повышающийся возраст (> 20 лет), парентеральное или местное применение, высокие дозы, периодическое воздействие аллергена и генетическая предрасположенность к медленному лекарственному метаболизму. Атопические заболевания в анамнезе не указыва-

ТАБЛИЦА 85.1 Классификация нежелательных лекарственных реакций

ТИП	ПРИМЕР
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ	
Реакции I типа (IgE-опосредованные)	Анафилаксия при приеме β-лактамных антибиотиков
Реакции II типа (цитотоксические)	Гемолитическая анемия, вызванная цефалоспоринами
Реакции III типа (иммунные комплексы)	Сывороточная болезнь, вызванная антитимоцитарным глобулином
Реакции IV (замедленные, клеточно-опосредованные)	Контактный дерматит из-за местных антигистаминов
Специфическая Т-клеточная активация	Коревидная сыпь из-за сульфаниламидов
Fas/Fas-лиганд-индуцированный апоптоз	Синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Другие	Лекарственный волчаночный синдром, синдром гиперчувствительности к антиконвульсантам
НЕИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ	
Предсказуемые	
Нежелательный фармакологический эффект	Сухость во рту из-за антигистаминов, тремор при приеме альбутерола
Вторичный нежелательный фармакологический эффект	Молочница при приеме антибиотиков, колит, вызванный Clostridium difficile (псевдомембранозный колит), при терапии клиндамицином (или другими антибиотиками)
Лекарственная токсичность	Гепатотоксичность при приеме метотрексата
Взаимодействие препаратов	Повышение уровня карбамазепина при приеме кларитромицина
Передозировка	Некроз печени при передозировке ацетаминофена
Непредсказуемые	
Псевдоаллергические	Анафилактоидные реакции после радиоконтрастных веществ
Идиосинкразические	Гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом G6PD после терапии примахином
Непереносимость	Тиннитус после единичной небольшой дозы аспирина

Сокращение: G6PD — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.
Модифицировано из: *Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options.* Am Fam Physician 2003; 68 (9): 1781–1790.

ют на предрасположенность к лекарственной аллергии, но могут быть предикторами тяжести реакции.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Аллергические реакции классифицируются как **реакции немедленного типа (анафилактические)**, которые развиваются в течение 60 минут после приема препарата; **ускоренные реакции**, которые развиваются спустя 1–72 часа; и **поздние реакции** (развиваются после 72 часов). Самой распространенной формой являются кожные реакции. Ускоренные реакции обычно представляют собой дерматологические проявления или сывороточную болезнь. Поздние реакции включают шелушащийся (эксфолиативный) дерматит, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некроз и сывороточную болезнь.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протоколы кожных проб являются стандартными для пенициллина и хорошо описаны для других препаратов, таких как анестетики местного действия, миорелаксанты, вакцины и инсулин. Положительные кожные пробы на эти препараты подтверждают присутствие специфических IgE и поддерживают диагноз реакции гиперчувствительности I типа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наибольший опыт диагностики нежелательных лекарственных реакций связан с пенициллином. Аллергию на пенициллин следует проверить заранее, когда пациенту еще не требуется срочное лечение. Кожные пробы с пенициллином важны для выявления IgE-опосредованных реакций благодаря их отрицательной прогностической ценности: только у 1–3% пациентов с отрицательными кожными пробами развивается легкая реакция при повторной экспозиции к пенициллину. Кожные пробы следует проводить с использованием **главной детерминанты, пенициллоил-полилизина** (доступен как Pre-Pen [ALK-Abello, Inc., Horsholm, Дания]) и **минорных детерминант**, которые включают пенициллин G, пенициллоат и пениллоат. Кожная проба не позволяет оценить риск развития не-IgE-опосредованных реакций. Пациентам, у которых в анамнезе присутствует сывороточная болезнь или реакции десквамативного типа, кожная проба не проводится, и назначение пенициллина исключается.

Риск развития аллергической реакции на цефалоспорин у ребенка с положительной кожной пробой на пенициллин составляет менее 2%. Полагают, что перекрестное реагирование цефалоспоринов первого поколения с пенициллином более вероятно, чем цефалоспоринов второго и третьего поколения. Это обусловлено химическим сходством боковых цепей β-лактамного кольца между пенициллином и цефалоспоринами первого поколения.

ЛЕЧЕНИЕ

Если пенициллиновая кожная проба оказывается положительной, пенициллин не должен назначаться, и следует использовать другие антибиотики. Если необходим именно пенициллин, следует провести **десенсибилизацию** с помощью введения возрастающих доз препарата в течение короткого времени в условиях стационара. Точный механизм десенсибилизации неясен, однако полагают, что она делает тучные клетки нечувствительными к пенициллину. Для поддержания десенсибилизации препарат необходимо вводить по крайней мере дважды в день. Если прекратить введение больше чем на 48 часов, десенсибилизация останавливается, и всю процедуру необходимо повторить, прежде чем продолжить использование антибиотика.

Для других антибиотиков релевантные аллергенные детерминанты, продуцируемые в результате метаболизма или деградации, не так хорошо определены. Могут быть выполнены кожные пробы с использованием нативных антибиотиков в нераздражающих концентрациях. Однако в этих случаях отрицательный результат не исключает аллергии, а положительный указывает на наличие IgE-опосредованной реакции. В случае отрицательной пробы можно назначить ступенчатую провокацию или тестовую дозу в зависимости от данных анамнеза. Провокация не должна проводиться пациентам с синдромом Стивенса — Джонсона, токсическим эпидермальным некрозом или сывороточной болезнью в анамнезе.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Самым серьезным осложнением IgE-опосредованной лекарственной реакции является анафилактический шок, который может привести к смерти (см. главу 81).

ПРОГНОЗ

Большинство нежелательных лекарственных реакций, по-видимому, не являются аллергическим по природе. Неоднократное воздействие препарата в детстве или в юности способствует увеличению числа нежелательных реакций во взрослом возрасте.

ПРОФИЛАКТИКА

Важнее всего избегать употребления препарата, который может вызвать аллергическую реакцию. Ношение медицинских идентификаторов (браслетов, кулонов) с необходимой информацией является актуальным. Правильное использование антибиотиков не только сокращает количество аллергических реакций, но способствует снижению антибиотикорезистентности и минимизирует распространение мультирезистентных организмов. В идеале желательно проведение чувствительных и специфичных тестов на лекарственную аллергию. Однако стандартизированное тестирование пока существует только для пенициллина. Антибиотики пенициллиновой группы высокоэффективны в лечении педиатрических инфекций, поэтому ограничение их использования из-за потенциальной аллергии может ухудшить клинические исходы. Примерно 10% пациентов сообщают об аллергии на пенициллин, однако после оценки у 90% из них выявляется толерантность к этому антибиотику.

Одной из проблем, связанных с лекарственными аллергическими реакциями, является кросс-реактивность между пенициллином и цефалоспоринами. Если у детей в анамнезе значится аллергия на пенициллин, важно убедиться в том, что она действительно присутствует, проведя кожные пробы с главной и минорными детерминантами. Если кожная проба отрицательна, риск аллергической реакции на цефалоспорины низкий. Положительная проба требует использования альтернативных антибиотиков, у которых отсутствует перекрестное реагирование. Возможно проведение ступенчатой провокации необходимым цефалоспорином под строгим наблюдением или десенсибилизации.

Если ребенку, у которого в анамнезе есть аллергия на цефалоспорин, требуется лечение антибиотиком этой группы, следует рассмотреть возможность ступенчатой провокации цефалоспорином с другой боковой цепью.

Рекомендуемая литература

Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *NEJM*. 2015; 372(9): 803–813.

Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *NEJM*. 2016; 374: 1435–1443.

Greenberger P, Grammer L. Northwestern University allergy-immunology syllabus 2012: residents and students. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33(3): Suppl 1.

Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(3): 493–499.

Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Elsevier; 2015.

National Heart, Lung, and Blood Institute and National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. *NTH Publication No. 08–4051*. U.S. Department of Health and Human Services: Bethesda, MD. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

National Heart, Lung, and Blood Institute and National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007. *NTH Publication No. 08–5846*. U.S. Department of Health and Human Services: Bethesda, MD. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf.

Pesek RD, Jones SM. Current and emerging therapies for IgE-mediated food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16(4): 28.

Schussler E, Kattan J. Allergen component testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15(9): 55.

Shearer WT, Leung DYM. 2010 primer on allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S1–S2.

Summary of the New Food Allergy Guidelines for Primary Care Physicians. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. January 2012.

Williams HC. Atopic dermatitis. *NEJM*. 2005; 352: 2314–2324.

Zuraw BL. Hereditary angioedema. *NEJM*. 2008; 359: 1027–1036.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 77

Аллергологическая оценка

- Реакция гиперчувствительности I типа (немедленного) опосредуется IgE антителами, связанными с поверхностью тучных клеток и базофилов. После связывания антигена этими антителами происходит высвобождение химических медиаторов, таких как гистамин, триптаза, лейкотриены и простагландины, что приводит к развитию симптомов аллергии, наиболее тяжелым из которых является анафилактический шок.
- Реакция II типа опосредуется цитотоксическими антителами (IgM, IgG, IgA), которые связываются с антигенами на клеточной поверхности, вызывая активацию комплемента и, в итоге, лизис клеток или высвобождение анафилотоксинов. Примерами реакций II типа являются гемолитическая анемия и синдром Гудпасчера.
- Реакции III типа связаны с иммунными комплексами «антиген — антитело», которые вызывают повреждение сосудов и органов, таких как печень, селезенка и почки. Примером является сывороточная болезнь.
- Реакции IV типа (замедленная гиперчувствительность) развиваются, когда Т-клетки распознают антигены в контексте главного комплекса гистосовместимости класса II, активируя высвобождение цитокинов. Примером реакций IV типа является контактный дерматит, вызванный прикосновением к ядовитому плющу.
- Семейный и личный анамнез и физикальный осмотр могут указать на наличие атопических заболеваний.
- Аллергический ринит, аллергическая астма и пищевая аллергия являются примерами IgE-опосредованных атопических заболеваний.
- Из двух методов оценки антиген-специфических IgE антител кожная проба (внутрикожная инъекция аллергена) является более чувствительной. Анализ сывороточных антигенов методом количественной иммунофлуоресценции полезен в тех случаях, когда невозможно выполнить кожную пробу (у пациента дерматография или обширный дерматит).
- Наличие специфических IgE антител не означает диагноза аллергии. Положительные результаты теста должны коррелировать с историей болезни. Поэтому скрининговые тесты на множественные потенциальные аллергены не рекомендуются.

ГЛАВА 78

Астма

- В патогенезе астмы участвуют различные клетки, химические медиаторы и хемотактические факторы, действие которых приводит к воспалению воздухоносных путей. Типичные симптомы включают кашель, хрипы, одышку и ощущение сдавливания в груди.
- Оценка пациентов с астмой должна включать историю болезни, ответ на терапию, данные спирометрии (для детей старше 5 лет), аллергологическое тестирование и рентген грудной клетки (если показано).

- Лечение астмы включает многочисленные компоненты: контроль среды для устранения потенциальных аллергенов, обучение пациентов и родителей, снижение контактов с неспецифическими раздражителями, такими как табачный дым; фармакотерапия, ежегодная вакцинация против гриппа.
- Для облегчения бронхоконстрикции и расслабления гладких мышц бронхов используют β_2-агонисты короткого действия либо по мере необходимости, либо профилактически перед физической активностью.
- Наиболее эффективной противовоспалительной терапией персистирующей астмы являются ингаляционные кортикостероиды; их следует использовать в минимально эффективной дозе для снижения потенциальных рисков.
- Все дозирующие ингаляторы должны использоваться с аэрокамерами для максимального депонирования препарата в легких.
- Некоторым пациентам с тяжелой астмой может потребоваться дополнительная терапия β_2-агонистами длительного действия, модификаторами лейкотриенов, теофиллином, омализумабом и другими биологическими агентами, антихолинергическими препаратами, аллергенной иммунотерапией и пероральными кортикостероидами.
- Использование пикфлоуметрии и письменные планы контроля астмы, выдаваемые пациентам, могут повысить комплаентность и помочь более эффективно справляться с заболеванием в домашних условиях.
- Для лечения обострений астмы используют частое введение бронходилататоров короткого действия и короткий курс кортикостероидов системного действия. Несмотря на эти меры, может развиться астматический статус, который требует кислородной поддержки, непрерывной бронходилатации, внутривенного введения кортикостероидов, мониторинга газов артериальной крови, введения сульфата магния и госпитализации.

ГЛАВА 79

Аллергический ринит

- Аллергический ринит и конъюнктивит являются IgE-опосредованными атопическими заболеваниями, развивающимися в ответ на воздушные аллергены сезонно или круглогодично. Распространенные симптомы включают зуд в носу, чихание, насморк с прозрачными выделениями, заложенность носа, слезоточивость, зуд в глазах и инъекции конъюнктивы.
- Как и в случае с астмой, лечение аллергического ринита и конъюнктивита включает несколько опций: обучение, избегание аллергенов, фармакотерапию и иммунотерапию.
- Наиболее эффективным классом препаратов для лечения аллергического ринита являются интраназальные кортикостероиды. При правильном использовании они эффективны и не оказывают влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Другие препараты включают пероральные и назальные антигистамины, пероральные противоотечные средства и модификаторы лейкотриенов.

ГЛАВА 80

Атопический дерматит

- Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием, которое характеризуется зудом и воспалением кожи. Патогенез комплексный и многофакторный.
- Восстановление барьерной функции кожи — важная терапевтическая цель, так же, как и контроль зуда, снижение воспаления и минимизация воздействия аллергенов.
- При тяжелом атопическом дерматите у 30% пациентов триггером является пищевой аллерген, при умеренной экземе — у 15% и при легкой форме — менее чем у 10%.

ГЛАВА 81

Крапивница, ангиоотек и анафилаксия

- Патофизиология крапивницы включает отек дермы из-за высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток в коже.
- Ангиоотек — это отек, распространяющийся глубже дермы.
- Острая крапивница — это крапивница, которая длится менее 6 недель, хроническая — более 6 недель. Триггер чаще выявляется при острой форме; им может служить пища, лекарственный препарат, укус насекомого, переливание крови или контактный аллерген. При хронической крапивнице причину установить труднее, и в большинстве случаев крапивница является идиопатической.
- Физическая крапивница вызывается физическими стимулами, такими как дерматография, холод, жар и/или физические упражнения, давление.
- Существует два типа наследственного ангиоотека; оба наследуются как аутосомно-доминантные. Тип I встречается в большинстве случаев и связан со сниженной выработкой ингибитора C1-эстеразы. Пациенты с типом II имеют нормальные уровни ингибитора C1-эстеразы, но его функция снижена.
- Пациенты с наследственным ангиоотеком с нормальным ингибитором C1-эстеразы имеют признаки ангиоотека при нормальном уровне и функции ингибитора C1-эстеразы.
- Анафилаксия (анафилактический шок) — это комплекс симптомов (обычно с вовлечением двух или более систем органов), вызванный реакцией гиперчувствительности типа I. Причины различны.
- Анафилактоидные реакции являются результатом непосредственной неспецифической активации тучных клеток и базофилов, которая не опосредована иммунными факторами. Примерами могут служить реакции на радиоконтрастные вещества и опиаты.

ГЛАВА 82

Сывороточная болезнь

- Сывороточная болезнь является примером реакции III типа, при которой антитело связывается с антигеном, образуя иммунные комплексы, которые могут вызывать повреждение сосудов или фильтрующих органов. Классические симптомы включают лихорадку, боль в суставах, лимфаденопатию и сыпь.

ГЛАВА 83

Инсектная аллергия

- Реакции гиперчувствительности могут развиться в ответ на укусы насекомых отряда перепончатокрылых, который включает пчел, ос, шершней и огненных муравьев. Укусы клопов, черных мух и слепней также могут вызвать анафилаксию.
- Пациентам любого возраста с гиперчувствительностью к укусам насекомых и положительными пробами на специфические IgE антитела может принести пользу иммунотерапия. Тем, кто испытал анафилактический шок от укусов, следует носить с собой шприц с адреналином для аутоинъекций. Однако пациентам до 16 лет, у которых наблюдаются только кожные симптомы, не требуется тестирование, иммунотерапия или адреналин, поскольку риск анафилаксии у них очень низкий.

ГЛАВА 84

Нежелательные реакции на пищевые продукты

- Коровье молоко, яйца, соя, пшеница, арахис, орехи, рыба и морепродукты ответственны за 90% IgE-опосредованных пищевых аллергических реакций у детей.
- Положительные результаты кожной пробы или сывороточного теста на IgE антитела не означают диагноза аллергии и должны интерпретироваться в контексте истории болезни. Фактически история болезни диктует, на какой пищевой аллерген следует проводить пробу; тестирование на множественные аллергены в качестве скринингового инструмента не имеет клинического значения и не одобряется специалистами.
- Ни кожная проба, ни сывороточный тест не могут предсказать тяжесть аллергии или количество аллергена, необходимое для того, чтобы вызвать реакцию. Положительные результаты тестов указывают только на потенциальный риск аллергической реакции.
- На сегодняшний день основным лечением является избегание контакта с известными аллергенами и аутоинъекции адреналина при случайном попадании аллергена в организм. Новые методы лечения находятся в стадии исследования.
- Исследования показывают, что даже у детей с высоким риском раннее введение арахиса в рацион снижает развитие аллергии на этот продукт.

ГЛАВА 85

Нежелательные реакции на лекарственные препараты

- Предсказуемые нежелательные реакции классифицируются как иммунологические и неиммунологические, причем первые встречаются реже.
- Стандартизированная аллергическая кожная проба доступна сейчас только для детерминант пенициллина; для большинства других препаратов стандартизированные тесты отсутствуют. Лекарственная провокация и десенсибилизация могут быть подходом выбора в таких случаях.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Хилари М. Хафтел

ГЛАВА 86

Ревматологическая оценка

Ревматические заболевания детского возраста (**коллагеновые сосудистые** или **заболевания соединительной ткани**) характеризуются аутоиммунными процессами и воспалением, которое может быть местным или генерализованным. Классические ревматические заболевания включают ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (прежнее название — ювенильный ревматоидный артрит), системную красную волчанку (СКВ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ). Васкулит является компонентом многих ревматических заболеваний. **Мышечно-скелетные болевые синдромы** *представляют собой ряд взаимоперекрывающихся синдромальных состояний, которые характеризуются плохо локализуемой болью в конечностях. Склеродермия, синдром Бехчера, синдром Шегрена в детском возрасте встречаются редко. Дифференциальный диагноз ревматических заболеваний обычно включает инфекции, постинфекционные процессы и злокачественные опухоли.*

АНАМНЕЗ

Анамнез может помочь установить источник воспаления, а также то, является воспаление локализованным или системным. Симптомы системного воспаления часто неспецифические. Повышение температуры, вызванное высвобождением цитокинов, может иметь разную картину. Лихорадка с определенной периодичностью обычно соответствует васкулитам, таким как болезнь Кавасаки, но также встречается при определенных инфекциях. Некоторые заболевания, такие как системный ЮИА, вызывают регулярный подъем температуры один или два раза в день. Другие ревматические заболевания характеризуются субфебрильной температурой. Полезно вести температурный график, особенно если не принимаются жаропонижающие средства. Сыпь может иметь несколько видов: от преходящей до стойкой и оставляющей рубцы (см. таблицу 86.1). Другие системные симптомы (недомогание, анорексия, потеря веса и утомляемость) могут колебаться от легких до очень тяжелых.

Симптомы локализованного воспаления варьируют в зависимости от очага. **Артрит**, или воспаление синовии (**синовит**), вызывают боль, опухание и снижение подвижности в суставе. Обычно описывается тугоподвижность суставов по утрам. Ребенку может быть трудно встать утром или после длительного периода неподвижности, он может прихрамывать. Дети не склонны к обычным подвижным играм и занятиям спортом. **Энтезит** представляет собой воспаление в местах прикрепления связок к костям. **Серозит**, воспаление серозных оболочек, включая плеврит, перикардит или перитонит, вызывает боль в груди, одышку и боль в животе. **Миозит**, воспаление мышц, является причиной мышечной боли, слабости и неспособности выполнять повседневные дела. **Васкулит**, воспаление кровеносных сосудов, приводит к неспецифическим симптомам: сыпь (петехии, пурпура) и отек с вовлечением мелких глубоких сосудов в папиллярной дерме; вовлечение сосудов среднего размера приводит к образованию ограниченных болезненных узелков.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр часто достаточны для сужения дифференциального диагноза и выявления заболевания. Внешний вид ребенка, недостаточный рост или «неспособность к процветанию» (Failure to Thrive) могут указывать на выраженный воспалительный процесс. Осмотр головы и шеи может обнаружить изъязвления слизистых оболочек, наблюдаемые, в частности, при СКВ. Осмотр глаз способен показать неправильную форму зрачка, синехии из-за увеита или негнойного конъюнктивита (болезнь Кавасаки). Может обнаруживаться диффузная лимфаденопатия, которая является неспецифической. Обследование сердца и респираторной системы способно выявить шум трения плевры или перикарда, свидетельствующий о серозите. Спленомегалия или гепатомегалия могут свидетельствовать об активации ретикуло-эндотелиальной системы, которая происходит при ЮИА и СКВ.

Обследование суставов является ключевым для диагноза артрита и позволяет выявить воспаление по таким признакам, как припухлость, выпот, болезненность и покраснение вследствие притока крови; если процесс хронический, могут обнаруживаться контрактуры суставов. Внутренняя выстилка сустава, или синовия, иногда бывает утолщена из-за хронического воспаления. Активация эпифизарных пластинок в области, пораженной артритом, может привести к локальной пролиферации костной ткани и разной

ТАБЛИЦА 86.1 Дифференциальный диагноз педиатрического артрита

ПРИЗНАК	СКВ	ЮИА	РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА	БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА	ЛЕЙКОЗ	ГОНОКОККЦЕМИЯ	БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ
Пол	Ж > М	Зависит от типа	М = Ж	М = Ж	М = Ж	Ж > М	М = Ж
Возраст	10–20 лет	1–16 лет	5–15 лет	> 5–20 лет	2–10 лет	> 12 лет	< 5 лет
Артралгия	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Утренняя скованность	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Сыпь	В виде бабочки, дискоидная	Розовая, макулярная (системная)	Маргинальная эритема	Мигрирующая эритема	Нет	Папулезно-пустулезная, ладони, подошвы	Диффузная, макуло-папулезная (неспецифическая), десквамация
Вовлечение одного или нескольких суставов	Да	50%	Нет	Да	Да	Да	—
Вовлечение многих суставов	Да	Да	Да	Нет	Да	Нет	Да
Мелкие суставы	Да	Да	Нет	Редко	Да	Нет	Да
Височно-нижнечелюстной сустав	Нет	Редко	Нет	Редко	Нет	Нет	Нет
Болезни глаз	Увеит, ретинит	Иридоциклит (редко при системном воспалении)	Нет	Конъюнктивит, кератит	Нет	Нет	Конъюнктивит, увеит
Количество лейкоцитов	Снижено	Повышено (снижено при синдроме активации макрофагов)	Норма или повышено	Норма	Повышено или нейтропения + бластные клетки	Повышено	Повышено
АЯА*	Положительный (> 99%)	Положительный (50%)	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Ревматоидный фактор*	Положительный или отрицательный	Положительный (10%) (при полиартрите)	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Другие лабораторные тесты	↓Комплемент ↑антитела к 2-цепочечной ДНК	Анти-ЦЦБ антитела + при взрослом типе РА	↑АСО Анти-ДНКаза В	↑Криоглобулин, ↑ иммунные комплексы	+ костный мозг	+ посев на Neisseria gonorrhoeae	Тромбоцитоз, ↑ иммунные комплексы
Эрозивный артрит	Редко	Да	Редко	Редко	Нет	Да	Нет
Другие клинические данные	Протеинурия, серозит	Лихорадка, серозит (системный)	Кардит, узелки, хорея	Кардит, нейропатия, менингит	Тромбоцитопения	Половая активность, менструации	Лихорадка, лимфаденопатия, опухание кистей и стоп, повреждения ротовой полости
Патогенез	Аутоиммунный	Аутоиммунный	Стрептококк группы А	Borrelia burgdorferi	Острый лимфобластный лейкоз	Neisseria gonorrhoeae	Неизвестен
Лечение	НПВП, кортикостероиды, гидроксихлорохин, иммуносупрессоры	НПВП, метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин, биологические агенты	Профилактика пенициллином, аспирин, кортикостероиды	Амоксициллин, доксициклин, цефтриаксон	Кортикостероиды, химиотерапия	Цефтриаксон	Внутривенный иммуноглобулин, аспирин

* У 20% здоровых детей наблюдаются ложноположительные результаты АЯА и ревматоидного фактора, в основном вследствие инфекций.
Сокращения: АСО — антистрептолизин-О титр, АЯА — антиядерные антитела, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит, СКВ — системная красная волчанка, ЦЦБ — циклический цитрулинированный белок, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

длине конечностей. И наоборот, воспаление в незрелых центрах роста может нарушить формирование костей, в частности запястных и пястных, что приводит к их аномальному расположению; результатом воспаления в области височно-челюстного сустава бывает микрогнатия. Могут отмечаться сыпь или другие кожные аномалии, например утолщение кожи при склеродерме или склеродактилия. Хронический феномен Рейно иногда приводит к изменениям в капиллярах ногтевого валика, образованию язв или некрозу кончиков пальцев.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Ревматические заболевания детского возраста охватывают разнородную группу болезней с общим патогенезом: нарушением функционирования иммунной системы, которое приводит к воспалению, направленному против собственных белков, с последующим увеличением числа активированных лимфоцитов, воспалительных цитокинов и циркулирующих антител. Эта выработка антител может быть неспецифической, или направленной против отдельных белков, что приводит к развитию симптомов болезни (таблица 86.2). Хотя гиперактивность иммунной системы может разрешиться спонтанно, основным признаком большинства ревматических заболеваний детского возраста является их хронический характер и постоянство воспалительного процесса, который приводит к инвалидизации.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Хотя ревматические заболевания часто имеют неспецифические симптомы, особенно в начале течения болезни, со временем выявляется характерная клиническая картина. В сочетании с подтверждающими лабораторными тестами набор симптомов и физических проявлений позволяет поставить правильный диагноз и разработать план лечения.

Большинство ревматологических диагнозов ставится на основе клинических данных и соответствия критериям классификации. Выбор лабораторных тестов должен основываться на клинической картине и дифференциальном диагнозе, а не определяться случайным образом в надежде найти правильное решение. Лабораторные тесты подтверждают клинические данные, а не наоборот.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

На исходное системное воспаление могут указывать повышенные уровни компонентов ответа острой фазы, в первую очередь скорость оседания эритроцитов, но также уровни лейкоцитов, тромбоцитов и С-реактивного белка. Полный анализ крови может показать нормохромную, нормоцитарную анемию хронического заболевания. Эти данные не являются специфическими для какого-то определенного ревматического заболевания. Некоторые тесты могут подтвердить диагноз, например выработка аутоантител при СКВ или повышенные уровни мышечных ферментов при ЮДМ, а также указать на риск осложнений, таких как увеит у пациентов с ЮИА с положительной пробой на антиядерные антитела.

ТАБЛИЦА 86.2 Проявления аутоантител

Кумбс-положительная гемолитическая анемия
Иммунная нейтропения
Иммунная тромбоцитопения
Тромбоз (антикардиолипиновые, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт)
Иммунная лимфопения
Антимитохондриальные антитела (первичный билиарный цирроз, СКВ)
Антимикросомные антитела (хронический активный гепатит, СКВ)
Антитиреоидные антитела (тиреоидит, СКВ)
АНЦА-цитоплазматические (гранулематоз с полиангиитом)
АНЦА-перинуклеарные (микроскопический полиангиит или другие васкулиты)
Анти-ЦЦБ антитела (РФ-положительный ЮИА)
АНТИЯДЕРНЫЕ АНТИТЕЛА К СПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯДЕРНЫМ АНТИГЕНАМ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРОЯВЛЕНИЯ
Одноцепочечная ДНК (неспецифические, указывают на воспаление)
Двуцепочечная ДНК (СКВ, почечная болезнь)
ДНК-гистоны (медикаментозная СКВ)
Антиген Sm (Smith) (СКВ, почечные заболевания, ЦНС)
RNP (рибонуклеопротеин) (СКВ, синдром Шегрена, склеродермия, полимиозит, смешанная болезнь соединительной ткани)
Ro (Robert: SSA) (СКВ, неонатальный волчаночный врожденный сердечный блок, синдром Шегрена)
La (Lane: SSB) (СКВ, неонатальный волчаночный врожденный сердечный блок, синдром Шегрена)
Jo-1 (полимиозит, дерматомиозит)
Scl-70 (системный склероз)
Центромера (CREST, ограниченная склеродермия)
PM-Scl (склеродермия, недифференцированная болезнь соединительной ткани)

Сокращения: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; СКВ — системная красная волчанка; ЦНС — центральная нервная система; ЦЦБ — циклический цитрулинированный белок; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; CREST — синдром: кальциноз, феномен Рейно, эзофагеальная дисфункция, склеродактилия, телеангиэктазия; SSA — антиген А синдрома Шегрена, SSB — антиген В синдрома Шегрена. (Модифицировано из: *Condemi J. The autoimmune disease.* JAMA, 1992, 268: 2882–2892.)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Радиологические исследования проводятся на основании данных истории болезни и физикального осмотра о потенциально пораженных органах. Рентген суставов у пациентов с артритом может быть полезным, однако радиологические изменения могут значительно отставать от клинических проявлений. Исследования с большей чувствительностью, например магнитно-резонансная томография (МРТ), могут помочь отличить синовит от травматического повреждения мягких тканей. МРТ также может дать информацию о вовлечении центральной нервной системы при СКВ или миозите при ЮДМ.

ГЛАВА 87

Пурпура Геноха — Шенлейна

ЭТИОЛОГИЯ

Пурпура Геноха — Шенлейна (ПГШ) представляет собой васкулит неизвестной этиологии, который характеризуется воспалением мелких кровеносных сосудов с лейкоцитарной инфильтрацией тканей, кровотечениями и ишемией. Иммунные комплексы при ПГШ преимущественно образованы иммуноглобулином А (IgA), что указывает на реакцию гиперчувствительности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПГШ является самым распространенным системным васкулитом детского возраста и причиной *нетромбоцитопенической* пурпуры; частота заболевания составляет 13 случаев на 100 000 детей. ПГШ развивается преимущественно у детей 3–15 лет, хотя описана и у взрослых. ПГШ чуть более распространена среди мальчиков, чем среди девочек, и чаще развивается зимой, чем в летние месяцы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красная моча и гематурия
Протеинурия
Боль в мошонке
Лихорадка и сыпь
Петехии/пурпура

ПГШ характеризуется сыпью, артритом, реже — желудочно-кишечным или почечным васкулитом. Ключевым признаком ПГШ является **пальпируемая пурпура**, вызванная воспалением мелких сосудов в коже, которое приводит к экстравазации крови в окружающие ткани, часто с депонированием IgA. Сыпь обычно располагается на нижней части тела: ниже талии, на ягодицах, на ногах (см. рис. 87.1). Сыпь может начинаться с мелких пятен или поражений, напоминающих крапивницу, но быстро прогрессирует до пурпуры с участками экхимоза. Сыпь может сопровождаться отеком, особенно в области икр, подъема стопы, скальпа, мошонки и половых губ. Иногда ПГШ ассоциируется с энцефалопатией, панкреатитом и орхитом.



РИС. 87.1 Сыпь при пурпуре Геноха — Шенлейна на ногах ребенка. Присутствуют как пурпура, так и петехии

Артрит развивается у 80% пациентов с ПГШ, чаще — в нижних конечностях; больше всего поражаются голеностопные и коленные суставы. Артрит обычно острый и вызывает сильные боли; суставы не способны выдерживать вес тела. Опухание суставов можно принять за отек, связанный с сыпью, характерной для ПГШ.

Желудочно-кишечные симптомы развиваются почти у половины пациентов и обычно включают легкие или умеренные боли в животе, которые, как полагают, вызваны вовлечением мелких сосудов ЖКТ, что приводит к ишемии. Реже наблюдается вздутие живота, стул с кровью, инвагинация или перфорация кишечника, которые требуют немедленного медицинского вмешательства. Вовлечение ЖКТ обычно происходит во время острой фазы болезни и может предшествовать появлению сыпи.

У одной трети детей с ПГШ развиваются почечные симптомы, которые могут быть острыми и хроническими. Хотя в большинстве случаев поражение почек не является тяжелым, у пациентов может развиться острый гломерулонефрит, проявляющийся гематурией, гипертензией или острой почечной недостаточностью. У большинства пациентов гломерулонефрит развивается в первые месяцы болезни, однако в редких случаях поражение почек может развиться позже и привести к хронической почечной болезни, включая почечную недостаточность.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с ПГШ повышена скорость оседания эритроцитов, уровни С-реактивного белка и лейкоцитов. Уровень тромбоцитов является наиболее важным показателем, поскольку ПГШ характеризуется нетромбоцитопенической пурпурой с нормальным или даже повышенным уровнем тромбоцитов, что отличает ПГШ от других причин пурпуры, которые ассоциируются с тромбоцитопенией, таких как аутоиммунная тромбоцитопения, системная красная волчанка или лейкоз. Анализ мочи выявляет гематурию. Азот мочевины крови и креатинин позволяют оценить почечную функцию. Анализ кала на наличие крови может выявить ишемию кишечника. Подозрение на перфорацию кишечника требует радиологической оценки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз ПГШ основывается на наличии 2 из 4 критериев (таблица 87.1), которые обеспечивают чувствительность 87,1% и специфичность 87,7%. Дифференциальный диагноз включает другие системные васкулиты (таблица 87.2) и заболевания, связанные с тромбоцитопенической пурпурой, такие как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и лейкоз.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ПГШ поддерживающее. При остром артрите может быть назначен короткий курс нестероидных противовоспа-

ТАБЛИЦА 87.1	Диагностические критерии пурпуры Геноха — Шенлейна
КРИТЕРИИ	**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**
Пальпируемая пурпура	Приподнятые пальпируемые геморрагические поражения кожи в отсутствие тромбоцитопении
Ишемия кишечника	Диффузная боль в животе или диагноз кишечной ишемии
Диагностическая биопсия	Гистологические изменения, демонстрирующие гранулоциты в стенках артериол или венул. Отложения IgA в стенках сосудов
Педиатрическая возрастная группа	Возраст менее 20 лет в дебюте симптомов

Диагноз основан на присутствии 2 из 4 критериев.

ТАБЛИЦА 87.2	Классификация васкулитов
ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ (АНЦА)	
Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (ранее — гранулематоз Вегенера)	
Узелковый полиартериит	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ранее — синдром Чург — Страусса, или Черджа — Стросса)	
Микроскопический полиангиит (МПА)	
СИНДРОМЫ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	
Пурпура Геноха — Шенлейна	
Сывороточная болезнь (например, медикаментозная)	
Васкулиты инфекционного происхождения	
ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	
Системная красная волчанка	
Дерматомиозит	
Ювенильный идиопатический артрит	
ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ	
Височный артериит	
Артериит Такаяси	
ДРУГИЕ	
Синдром Бехчета	
Болезнь Кавасаки	
Гипокомплементемический уртикарный васкулит	

лительных препаратов. Системные кортикостероиды обычно назначаются только при желудочно-кишечных симптомах и приносят значительное облегчение болей в животе. Обычный режим дозировки — преднизон 1 мг/кг/день в течение 1–2 недель с постепенным уменьшением дозы. Возврат болей в животе после окончания курса терапии означает, что требуется более длительное лечение. Острый нефрит обычно лечится кортикостероидами, но может потребовать более агрессивной иммуносупрессии.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Большинство случаев ПГШ — монофазные, продолжающиеся 3–4 недели и полностью разрешающиеся. Сыпь постепенно слабеет и исчезает, однако этот процесс может продолжаться около года после появления первых симптомов. Родителей следует предупредить о возможных рецидивах. Артрит при ПГШ не оставляет необратимых повреждений и обычно не рецидивирует. Вовлечение ЖКТ может привести к временному нарушению перистальтики, которое связано с риском инвагинации и полной непроходимости кишечника или инфарктом с перфорацией кишечной стенки. Любой ребенок с недавно перенесенной ПГШ, жалующийся на боль в животе, запор или диарею, должен пройти обследование на предмет инвагинации и кишечной обструкции. Вовлечение почек в редких случаях может привести к почечной недостаточности.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ПГШ благоприятный. Большинство детей выздоравливают полностью без значительных последствий. Пациенты с поражением почек (повышенный уровень азота мочевины крови, постоянная выраженная протеинурия) имеют высокий риск долговременных осложнений, таких как гипертензия и почечная недостаточность, особенно если в начале болезни отмечался тяжелый нефрит. Менее чем у 1% детей с ПГШ существует долговременный риск прогрессирования до терминальной почечной недостаточности. Этим пациентам может потребоваться пересадка почки. ПГШ может рецидивировать, затрагивая пересаженную почку.

ГЛАВА 88
Болезнь Кавасаки

ЭТИОЛОГИЯ

Болезнь Кавасаки (БК) представляет собой васкулит неясной этиологии, который характеризуется вовлечением нескольких систем органов и воспалением мелких и средних артерий с образованием аневризм.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БК является вторым из наиболее распространенных детских васкулитов. Она больше распространена у детей азиатского происхождения. БК встречается с разной частотой во всех частях света, но наиболее распространена в Японии. Чаще всего болеют дети до 5-летнего возраста, пик заболеваемости отмечается среди детей 2–3 лет. Редко болезнь развивается у детей старше 7 лет. Распространенность БК в США составляет 6 случаев на 100 000 детей до 5 лет. Описана сезонность заболевания с пиком заболеваемости с февраля по март, хотя болезнь может встречаться в любое время года.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническое течение БК делится на три фазы, каждая из которых характеризуется своими проявлениями. Аневризмы венечных артерий являются наиболее важным проявлением БК.

Острая фаза

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лимфаденопатия
Лихорадка без определенного источника
Лихорадка неизвестного происхождения

Острая фаза БК, которая продолжается 1–2 недели, характеризуется резким началом сильной лихорадки без очевидного источника. За подъемом температуры следуют **конъюнктивальная эритема**, изменения слизистых оболочек, включая **сухость губ с образованием трещин** и **«клубничный» язык**, **шейная лимфаденопатия**, опухание кистей и стоп (рис. 88.1). Конъюнктивит двусторонний, бульбарный и не сопровождается выделением гноя. Шейная лимфаденопатия выявляется у 70% детей, и для постановки диагноза размер узла должен превышать 1,5 см. Сыпь бывает разнообразной и встречается у 80% детей с БК; сыпь особенно выражена в паху и на груди. У младенцев отмечается крайняя раздражительность. Могут присутствовать боли в животе, водянка желчного пузыря, плеоцитоз цереброспинальной жидкости, стерильная пиурия и артрит, особенно средних и крупных суставов. Кардит в острой фазе может проявляться тахикардией, одышкой и сердечной недостаточностью. В этой фазе могут развиться **гигантские аневризмы венечных артерий**, которые редки, но чаще встречаются у маленьких детей.

Подострая фаза

Подострая фаза продолжается до 4 недель и характеризуется постепенным разрешением лихорадки (без лечения) и других симптомов. На этой стадии появляется шелушение кожи, особенно на пальцах рук и ног. Уровень тромбоцитов, ранее нормальный или слегка пониженный, повышается до значительных величин (> 1 миллиона/мм^3). Эта фаза означает начало развития аневризм венечных артерий, которые могут также появляться в фазе выздоровления и несут высокий риск осложнений и смерти. Факторы риска развития аневризм включают длительную лихорадку, длительное повышение воспалительных параметров, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ); возраст до 1 года и старше 6 лет; слабый ответ на терапию и мужской пол.

Фаза выздоровления

Эта фаза начинается с исчезновения клинических симптомов и продолжается до возвращения к норме СОЭ, обычно 6–8 недель с начала болезни. Во время этой фазы на ногтях могут появиться борозды Бо.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Очень важно исключить другие причины лихорадки и, прежде всего, инфекции. Посевы мочи и крови, а также рентген грудной клетки могут помочь исключить инфекционные причины. В острой фазе параметры воспаления повышены, в том числе лейкоциты, С-реактивный белок и СОЭ, которая может быть повышена значительно (часто > 80 мм/час). Количество тромбоцитов может быть нормальным или аномально низким. Люмбальная пункция, если она выполняется для исключения инфекций, может выявить плеоцитоз. Могут быть аномальными гепатобилиарные тесты. Количество тромбоцитов резко повышается в подострой фазе. Развитие аневризм венечных артерий отслеживается с помощью двухмерной эхокардиографии, обычно в острой фазе, через 2–3 недели, и затем через 6–8 недель. Более частое выполнение эхокардиографии и, возможно, ангиографии венечных артерий показаны пациентам с аномалиями сосудов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз БК ставится на основе присутствия лихорадки более 5 дней без очевидной причины и наличия 4 из 5 других клинических критериев (таблица 88.1).

Диагноз неполной (атипичной БК), которая чаще развивается у младенцев, ставится, если повышенная температура держится по крайней мере 5 дней, и присутствуют только два из трех клинических критериев, особенно при наличии аневризм венечных артерий. Диагноз БК следует рассматривать у младенцев младше 6 месяцев, если температура держится семь и более дней, даже в отсутствие других критериев. Поскольку проявления БК могут присутствовать и при других заболеваниях, дифференциальный диагноз требует исключения многих болезней (таблица 88.2).

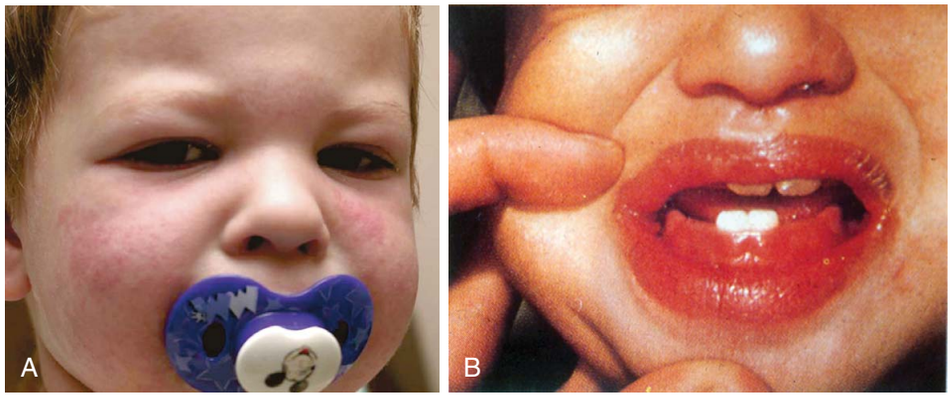


РИС. 88.1 Лицо ребенка с болезнью Кавасаки. **(A)** кореподобная сыпь и негнойный конъюнктивит; **(B)** красные потрескавшиеся губы

ТАБЛИЦА 88.1	Диагностические критерии болезни Кавасаки
Лихорадка более 5 дней и по крайней мере четыре из следующих изменений:	
Двусторонний негнойный конъюнктивит	
Одно или два изменения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, включая инъекции глотки, сухие потрескавшиеся губы, инъекции губ или «клубничный» язык	
Одно или два изменения конечностей, включая периферический отек, шелушащуюся кожу в паху и генерализованное шелушение кожи (десквамация)	
Полиморфная сыпь, в основном на туловище	
Шейная лимфаденопатия (узлы более 1,5 см в диаметре)	
Болезнь нельзя объяснить другими известными причинами	

Диагноз может быть поставлен, если присутствует лихорадка и только три из упомянутых критериев в сочетании с данными об изменениях венечных артерий на эхокардиограмме или ангиограмме.

ТАБЛИЦА 88.2	Дифференциальный диагноз болезни Кавасаки
ИНФЕКЦИИ	
Скарлатина	
Вирус Эпштейна — Барр	
Аденовирус	
Менингококцемия	
Корь	
Краснуха	
Розеола младенческая	
Синдром стафилококкового токсического шока	
Синдром ошпаренной кожи	
Токсоплазмоз	
Лептоспироз	
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	
ВОСПАЛЕНИЯ	
Ювенильный идиопатический артрит (системный)	
Узелковый полиартериит	
Синдром Бехчета	
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	
Лекарственные реакции	
Синдром Стивенса — Джонсона	

ЛЕЧЕНИЕ

Основой терапии БК является внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ), хотя механизм действия неизвестен. Единичная доза Ig (2 г/кг за 12 часов) обычно быстро снижает температуру и клинические симптомы у большинства пациентов и, что более важно, уменьшает риск образования аневризм. В острой фазе обычно назначается аспирин в противовоспалительных дозах (80–100 мг/кг/день каждые 6 часов). После разрешения лихорадки аспирин дается в антитромботических дозах (3–5 мг/кг/день однократно) в течение подострой фазы и фазы выздоровления, обычно в течение 6–8 недель, пока очередная эхокардиография не покажет отсутствие или разрешение аневризм.

Примерно у 10% детей с БК первоначально не наблюдается ответа на ВВИГ. Большинство из них в итоге отвечает на ВВИГ, но необходимо быть готовым к использованию альтернативной терапии. Кортикостероиды и инфликсимаб при БК используются реже по сравнению с другими васкулитами, однако могут быть полезны в острой фазе, если присутствует активный кардит или если у ребенка сохраняется лихорадка после двух доз ВВИГ.

ТАБЛИЦА 88.3	Осложнения болезни Кавасаки
Тромбоз венечных артерий	
Аневризма периферических артерий	
Аневризма венечных артерий	
Инфаркт миокарда	
Миоперикардит	
Сердечная недостаточность	
Водянка желчного пузыря	
Асептический менингит	
Раздражительность	
Артрит	
Стерильная пиурия (уретрит)	
Тромбоцитоз (поздний)	
Диарея	
Панкреатит	
Периферическая гангрена	

ОСЛОЖНЕНИЯ

В большинстве случаев болезнь проходит без последствий. Были задокументированы случаи инфаркта миокарда, вероятнее всего, вызванного стенозом венечной артерии на участке аневризмы. Аневризмы венечных артерий, обнаруженные при аутопсии у более старших детей после внезапной смерти, могут быть результатом БК. Другие осложнения приведены в таблице 88.3.

ПРОГНОЗ

ВВИГ снижает частоту аневризм венечных артерий с 20–25% у детей, которые получают только аспирин, до 2–4% у детей, которые получают аспирин и ВВИГ. Продолжительное воспаление (более 10 дней) повышает риск развития аневризм венечных артерий. За исключением риска аневризм прогноз БК благоприятный.

ГЛАВА 89

Ювенильный идиопатический артрит

ЭТИОЛОГИЯ

Хронические артриты детского возраста включают несколько типов, самым распространенным из которых является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), ранее называвшийся *«ювенильный ревматоидный артрит»*. Классификация

ЮИА включает несколько других типов юношеского артрита, таких как энтезит-ассоциированный артрит, спондилоартропатии и псориатический артрит. Этиология аутоиммунных заболеваний неизвестна. Общим проявлением этой группы заболеваний является наличие хронического синовита, или воспаления синовиальной прокладки суставов. Синовия становится утолщенной и гиперваскуляризированной с инфильтрацией лимфоцитов, которые также обнаруживаются в синовиальной жидкости вместе с воспалительными цитокинами. Воспаление приводит к выработке и высвобождению тканевых протеаз и коллагеназ. Без лечения воспаление приводит к разрушению тканей, особенно суставного хряща, и далее — нижележащих костных структур.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮИА является самым распространенным ревматологическим заболеванием детского возраста и встречается с частотой 1:1000. Заболевание имеет два пика — в возрасте 1–3 лет и в возрасте 8–12 лет, но может встречаться в любом возрасте. Девочки болеют чаще, чем мальчики, особенно олигоартикулярной формой.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красные глаза
Хромота
Артрит
Боль в колене
Боль в конечностях

ЮИА разделяется на несколько подтипов в зависимости от количества вовлеченных суставов (менее пяти или более), сакроилиального вовлечения и присутствия системных признаков; каждый подтип имеет свои характеристики (таблица 89.1). Хотя артрит развивается медленно, опухание сустава замечается ребенком и родителями внезапно, например после падения или удара, и может быть принято за результат травмы (даже при том, что у детей редко отмечается травматический выпот). У ребенка может развиться боль и скованность сустава, которая ограничивает движение, однако сустав обычно выдерживает вес. Часто присутствует утренняя скованность.

При физикальном осмотре выявляются признаки воспаления, включая болезненность, покраснение и выпот (рис. 89.1). Подвижность сустава ограничена из-за боли, отека и контрактур, вызванных недостаточным использованием конечности. У детей из-за наличия активных ростo-



РИС. 89.1 Пораженный коленный сустав у ребенка с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Характерные признаки: обильный выпот, костная пролиферация, сгибательная контрактура

ТАБЛИЦА 89.1 Признаки подтипов ювенильного идиопатического артрита

ПРИЗНАК	ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ	ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ	СИСТЕМНЫЙ	СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ
Количество суставов	< 5	> 5	Различное, обычно > 5	Различное
Тип сустава	Средние и крупные (мелкие при распространенном олигоартрите)	Мелкие и средние	Мелкие и средние	Средние и крупные, включая крестцово-подвздошные
Гендерное преобладание	Ж > М (особенно среди маленьких детей)	Ж > М	Ж = М	М > Ж
Системные признаки	Отсутствуют	Некоторые конституциональные	Выражены	Некоторые конституциональные
Глазные болезни	+++ (увеит)	++ (увеит)	+ (увеит)	++ (ирит)
Внесуставные проявления	Отсутствуют	Отсутствуют	Системные	Энтезопатии, псориаз, болезнь кишечника
Положительные АЯА	++	+	–	–
Положительный РФ и анти-ЦЦБ		+ (у старших детей с ранним РА)		
Исход	Отличный, > 90% полной ремиссии	Хороший, > 50% полной ремиссии, некоторый риск инвалидности	Различный, зависит от степени артрита	Различный

Сокращения: АЯА — антиядерные антитела, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, ЦЦБ — циклический цитруллинированный белок.

вых пластин можно обнаружить аномалии прилегающей костной ткани, которые приводят к пролиферации и локальным нарушениям роста. Если артрит асимметричный, длина нижних конечностей может заметно отличаться.

Все дети с хроническим артритом имеют риск развития **иридоциклита** и **увеита**. Есть связь между человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA: HLA-DR5, HLA-DR6 и HLA-DR8) и увеитом. Положительный анализ на **антиядерные антитела** позволяет выявить детей с артритом, у которых высок риск хронического увеита. Хотя все дети с ЮИА имеют повышенный риск, есть категория детей, к которой относятся в основном девочки раннего возраста с олигоартикулярным (< 5 пораженных суставов) ЮИА и присутствием антиядерных антител, у которых риск увеита наивысший и составляет 80%. Увеит, ассоциированный с ЮИА, может протекать бессимптомно до момента потери зрения; это делает увеит основной излечимой причиной слепоты у детей. Для детей с ЮИА очень важно проходить регулярный офтальмологический осмотр с применением щелевой лампы, чтобы выявить воспаление передней камеры глаза и немедленно начать лечение любого активного воспалительного процесса.

Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Олигоартикулярный ЮИА определяется как вовлечение в воспалительный процесс небольшого числа суставов (менее пяти) в течение первых 6 месяцев болезни. Это наиболее распространенная форма ЮИА, которая составляет примерно половину всех случаев.

Олигоартикулярный ЮИА развивается у маленьких детей; пик приходится на возраст 1–3 года, второй пик — на возраст 8–12 лет. Артрит поражает средние и крупные суставы, чаще всего коленные, а также голеностопные и лучезапястные. Обычно мелкие суставы, такие как суставы пальцев, не затрагиваются, хотя иногда это не исключено. Нехарактерно поражение шеи, височно-нижнечелюстных и тазобедренных суставов. Дети с этой формой артрита могут не иметь клинических (лихорадка, потеря веса, «неспособность к процветанию») или лабораторных (повышение уровня лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов) проявлений системного воспаления. Позднее у таких детей развивается полиартикулярный артрит (так называемый *распространенный олигоартрит*).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Полиартикулярный ЮИА означает вовлечение в воспалительный процесс пяти и более суставов в течение 6 месяцев с момента постановки диагноза и составляет 40% случаев. Дети с этой формой обычно имеют симметричный артрит, который может затрагивать любой сустав, однако в основном поражает мелкие суставы кистей, стоп, голеностопные, лучезапястные и коленные суставы. Может вовлекаться шейный отдел позвоночника, что со временем приводит к срастанию позвонков. В отличие от олигоартикулярного ЮИА, у детей с полиартикулярной формой присутствуют признаки системного воспаления, включая недомогание, субфебрильную температуру, отставание в росте, анемию хронического заболевания и повышенные уровни маркеров воспаления. Полиартикулярный ЮИА может развиться в любом возрасте, хотя пик заболеваемости приходится на ранний детский возраст. Второй пик приходится на подростковый возраст, однако у подростков, в отличие от маленьких детей, присутствует положительный ревматоидный фактор или анти-ЦЦБ антитела, что свидетельствует о наличии истинного взрослого ревматоидного артрита; клиническое течение и прогноз заболевания в этой категории такой же, как у взрослых.

Системный ювенильный идиопатический артрит

У небольшой подгруппы пациентов (около 10%) болезнь начинается не с артрита, а с предшествующего системного воспаления. Эта форма ЮИА, как полагают, аутоиммунная, обычно проявляется рецидивирующей лихорадкой, с пиками температуры один или два раза в сутки, которая может длиться несколько недель или месяцев. Лихорадка сопровождается сыпью, обычно коревидной, оранжево-розового цвета. Сыпь может быть исчезающей и появляться только во время подъема температуры. Редко сыпь может иметь характер крапивницы. Внутренние органы также вовлечены. Серозит (плеврит или перикардит) наблюдается у 50% пациентов. Редко развивается тампонада перикарда. Гепатоспленомегалия отмечается у 70% детей. У детей с такой формой ЮИА обычно наблюдаются конституциональные симптомы, недомогание, «неспособность к процветанию». Лабораторные исследования показывают воспаление с повышением СОЭ, уровня С-реактивного белка, лейкоцитов, тромбоцитов, а также анемию. Артрит обычно развивается позже, через промежуток от 6 недель до 6 месяцев после появления симптомов воспаления. Артрит поражает множественные суставы, может быть резистентным и приводить к инвалидности.

Спондилоартропатии

Термин «спондилоартропатия» описывает группу артритов, которые включают воспаление суставов осевого скелета и сакроилиальных сочленений и энтезит, или воспаление сухожилий в местах прикрепления к костям. В эту группу входят ювенильный анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и артрит с воспалительным заболеванием кишечника. Эти заболевания также могут проявляться периферическим артритом и первоначально могут быть отнесены к другим подгруппам. Только через некоторое время, когда у пациентов появляются признаки вовлечения сакроилиальных суставов, псориаза или воспалительного заболевания кишечника, диагноз становится очевидным (таблица 89.2). Другие важные признаки этой группы включают частое присутствие HLA-B27 и необходимость раннего начала лечения блокаторами фактора некроза опухолей (ФНО).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У большинства детей с олигоартикулярным артритом лабораторные анализы не выявляют аномалий. У детей с полиартикулярным артритом и системным заболеванием

ТАБЛИЦА 89.2 Сравнение ювенильного идиопатического артрита и спондилоартропатий

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ЮИА	ЮАС	ПСА	ВЗК
Гендерное преобладание	Ж	М	Равное	Равное
Периферический артрит	+++	+	++	+
Спина	–	+++	+	++
Семейный анамнез	–	++	++	+
Положительные АЯА	++	–	–	–
Положительные HLA-B27	–	++	–	
Положительный РФ и анти-ЦЦБ	+ (при позднем начале ЮИА)	–	–	–
Внесуставные проявления	Системные симптомы (при системном ЮИА)	Энтезопатии	Псориаз, изменения ногтей	Кишечные симптомы
Глазные болезни	Передний увеит, ирит	Ирит	Задний увеит	Передний увеит

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилит, ПСА — псориатический артрит, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, АЯА — антиядерные антитела, РФ — ревматоидный фактор, ЦЦБ — циклический цитруллинированный белок, HLA — человеческий лейкоцитарный антиген.

обычно повышены реактанты острой фазы и присутствует анемия хронического заболевания. Всем педиатрическим пациентам с хронической болью в костях и суставах требуется полный клинический анализ крови для исключения лейкозов, которые также характеризуются болью в конечностях (см. главу 155). Тест на антиядерные антитела у пациентов с олигоартикулярным артритом помогает выявить тех, у кого высок риск развития увеита. У более старших детей и подростков с полиартикулярным артритом тест на ревматоидный фактор и анти-ЦЦБ антитела проводится с целью выявления пациентов с ранним началом взрослого ревматоидного артрита.

Диагностический артроцентез может потребоваться для исключения гнойного артрита у детей с острым началом моноартикулярных симптомов. Уровень лейкоцитов синовиальной жидкости при ЮИА обычно меньше 50 000 — 100 000/мм^3, и они представлены в основном лимфоцитами, а не нейтрофилами, как при гнойном артрите. Окрашивание по Граму, ПЦР и бактериальный посев должны дать отрицательные результаты (см. главу 118).

Радиологические исследования при ЮИА на ранних стадиях обычно не показывают патологии. Со временем выявляется периартикулярная остеопения как результат сниженной минерализации костей. Ростовые центры развиваются медленно, но могут присутствовать признаки ускоренного созревания ростовых пластин или пролиферации костной ткани. Поздним признаком является эрозия суставных поверхностей костей. При вовлечении шейного отдела позвоночника могут наблюдаться фузии C1-4 и атланто-аксиальный подвывих.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз ЮИА ставится на основании присутствия артрита, длительности заболевания не менее 6 недель и исключения других возможных диагнозов. Хотя предварительный диагноз системного ЮИА может быть поставлен ребенку во время системной фазы, окончательный диагноз невозможен до развития артрита. Ребенку должно быть меньше 16 лет во время дебюта заболевания; диагноз ЮИА не меняется, когда ребенок становится взрослым. Поскольку существует множество других причин артрита, их необходимо исключить, прежде чем будет поставлен диагноз ЮИА (таблица 89.3). Острые артриты могут поражать те же суставы, что и ЮИА, но имеют меньшую длительность.

ЛЕЧЕНИЕ

Основными целями лечения являются подавление воспаления, максимальное сохранение функции сустава и предотвращение его деформации, а также предотвращение слепоты. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются первой линией терапии ЮИА. Напроксен, сулиндак, ибупрофен, индометацин и другие препараты успешно использовались в лечении ЮИА. Использования системных кортикостероидов, таких как преднизон и преднизолон, следует избегать, назначая их только в крайних случаях при тяжелом системном воспалении с вовлечением внутренних органов и активным артритом, не позволяющим пациенту ходить. В этих случаях кортикостероиды используются в качестве **промежуточной терапии** до тех пор, пока состояние пациента не позволит вернуться к другим препаратам. Пациентам с воспалением отдельных суставов могут помочь внутрисуставные инъекции кортикостероидов.

Препараты второй линии, такие как гидроксихлорохин и сульфасалазин, использовались в тех случаях, когда НПВП не позволяли полностью контролировать воспаление. Метотрексат (перорально или подкожно) может быть препаратом выбора при полиартикулярном и системном ЮИА, не отвечающем на препараты первой линии. Метотрексат может вызвать угнетение костного мозга и гепатотоксичность; регулярный мониторинг помогает минимизировать эти риски. Также используется лефлуномид, токсический профиль которого аналогичен метотрексату. Биологические препараты, ингибирующие ФНО-альфа и блокирующие воспалительный каскад, включая этанер-

ТАБЛИЦА 89.3	Дифференциальный диагноз ювенильного артрита
ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	
Ювенильный идиопатический артрит	
Системная красная волчанка	
Ювенильный дерматомиозит	
Склеродермия с артритом	
ИНФЕКЦИОННЫЙ АРТРИТ	
Бактериальный артрит	
Вирусный артрит	
Грибковый артрит	
Болезнь Лайма	
РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ	
Постстрептококковый артрит	
Ревматическая лихорадка	
Токсический синовит	
Пурпура Геноха — Шенлейна	
Синдром Рейтера	
ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Травматический артрит	
Болезнь Легга — Кальве — Пертеса	
Эпифизеолиз головки бедренной кости	
Расслаивающий остеохондрит	
Хондромаляция надколенника	
МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ	
Боли роста	
Синдромы гипермобильности	
Миофасциальный болевой синдром/фибромиалгия	
Комплексный регионарный болевой синдром	
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ/ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Лейкоз	
Лимфома	
Серповидно-клеточная болезнь	
Талассемия	
Злокачественные и доброкачественные опухоли костей, хряща или синовии	
Костные метастазы	
Гемофилия	
РАЗЛИЧНЫЕ	
Рахит/метаболические заболевания костей	
Лизосомные болезни накопления	
Наследственные коллагенозы	

цепт, инфликсимаб и адалимумаб, эффективны в лечении ЮИА и могут более успешно применяться в группе спондилоартропатий. Эти препараты также связаны с серьезными рисками, которые включают тяжелые инфекции и злокачественные опухоли. Анакинра, антагонист рецептора интерлейкина-1, эффективен в лечении системных признаков системного ЮИА.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения ЮИА являются следствием потери функции пораженных суставов из-за контрактур, слияния костей или сужения суставной щели. Физио- и эрготерапия, проводимая в специализированных центрах или дома, является чрезвычайно важной для сохранения подвижности суставов. Более серьезные осложнения связаны с увеитом, который без своевременного лечения может привести к серьезному ухудшению зрения или слепоте.

Очень серьезным осложнением ЮИА является синдром активации макрофагов (САМ), которому уделяют все больше внимания. Этот синдром развивается у 10% пациентов в контексте серьезного воспаления, которое вызывает активацию пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к ураганному высвобождению провоспалительных цитокинов. У пациентов поднимается температура, развивается гепатоспленомегалия, неврологические аномалии и кровоточащий диатез. Лабораторные тесты выявляют панцитопению, значительно повышенные уровни ферритина, трансаминаз и триглицеридов, а также повышенные уровни растворимых форм CD25. Присутствуют признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания с низким уровнем фибриногена, повышенным уровнем D-димера и аномальным мазком крови. Биопсия костного мозга может выявить присутствие зрелых макрофагов с гемофагоцитарной активностью. САМ может привести к полиорганной недостаточности. Даже при раннем выявлении и активном лечении смертность от САМ составляет 8%.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ЮИА благоприятный; у 85% больных достигается полная ремиссия. Дети с олигоартикулярным ЮИА обычно полностью выздоравливают, однако вовлечение множественных суставов и системный характер заболевания для большинства пациентов означают функциональную недостаточность. Системное заболевание, положительный ревматоидный фактор или анти-ЦЦБ антитела, слабый ответ на терапию и эрозия на рентгенограмме связаны с неблагоприятным прогнозом. В этом контексте невозможно переоценить роль физио- и эрготерапии, поскольку даже после того, как наступает ремиссия, физические ограничения сохраняются и во взрослом возрасте.

ГЛАВА 90
Системная красная волчанка

ЭТИОЛОГИЯ

Системная красная волчанка (СКВ) является мультисистемным нарушением неизвестной этиологии, которое характеризуется выработкой большого количества **циркулирующих антител**. Это может быть вызвано утратой контроля Т-клеток над В-клеточной активностью, что приводит к гиперактивности В-лимфоцитов, продуцирующих неспецифические и специфические антитела и аутоантитела. Эти

антитела образуют иммунные комплексы, которые захватываются сосудами микроциркуляторного русла, вызывая их воспаление и ишемию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хотя СКВ поражает в основном женщин 20–40 лет, примерно 5% случаев приходятся на детский возраст, в основном подростковый. СКВ редко встречается у детей младше 9 лет. Хотя в подростковом и взрослом возрасте среди больных преобладают женщины, у детей соотношение мальчиков и девочек примерно одинаковое. Общая распространенность СКВ среди детей составляет 10–25 случаев на 100 000.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Начало СКВ может быть внезапным и молниеносным или медленным и постепенным (таблицы 90.1 и 90.2). Распространены неспецифические симптомы, однако они достаточно выражены и могут включать сильную утомляемость и недомогание, субфебрильную температуру и потерю веса.

Поражение кожи является важным симптомом и развивается у 95% пациентов. Характерны приподнятые эритематозные высыпания на щеках, называемые *малярными бабочками* (рис. 90.1), а также сыпь на переносице, лбу и подбородке. **Светочувствительность** может представлять серьезную проблему, особенно в летние месяцы. Оба вида сыпи проходят при соответствующем лечении. **Дисковидная волчанка**, напротив, представляет собой процесс, который приводит к нарушению дермально-эпидермального соединения, образованию рубцов и потере пигментации на пораженном участке. Если дисковидная волчанка появляется на скальпе, развивается необратимая алопеция из-за потери волосяных фолликулов. **Алопеция и феномен Рейно** встречаются часто, хотя и не являются специфическими признаками СКВ; также встречается ретикулярное ливедо.



РИС. 90.1 Малярная сыпь в виде бабочки у подростка с системной красной волчанкой. Эритема расположена также на щеках и подбородке, отсутствует только на носогубных складках

ТАБЛИЦА 90.1 Диагностические критерии системной красной волчанки, разработанные Американской коллегией ревматологов*

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
Малярная сыпь в виде бабочки
Дисковидная волчанка
Светочувствительность
Язвы на слизистой оболочке рта и носоглотки
Неэрозивный артрит (более двух суставов с выпотом и болезненностью)
Плеврит или перикардит (серозит)
Судороги или психоз в отсутствие метаболических токсинов или лекарств
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ
Почечная болезнь (нефрит)
Протеинурия (> 500 мг/24 часа) или
Клеточные цилиндры (эритроцитарные, гранулярные или тубулярные)
Гематологические заболевания
Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или
Лейкопения (< 4000 в двух анализах) или
Лимфопения (< 1500 в двух анализах) или
Тромбоцитопения (< 100 000/мм^3)
СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
Положительные антитела к двуцепочечной ДНК или
Положительные антитела к антигену Смита (анти-Sm) или
Данные за наличие антифосфолипидных антител
IgG или IgM антитела к кардиолипину или
Волчаночный антикоагулянт или
Ложноположительный результат VDRL-теста в течение > 6 месяцев
Положительные АЯА в отсутствие препаратов, которые могут вызвать волчанку

* Критерии 1997 года для диагностики системной красной волчанки (СКВ). У пациентов должны присутствовать 4 из 11 критериев для установления диагноза СКВ. Критерии могут присутствовать одновременно или в разные периоды болезни. Дополнительные проявления с меньшей диагностической ценностью представлены в таблице 90.2.
Сокращения: АЯА — антиядерные антитела; VDRL — Исследовательская лаборатория венерических заболеваний.

Язвы на слизистой оболочке рта и носа являются частыми жалобами у пациентов с СКВ и могут привести к изъязвлению и перфорации носовой перегородки. Из-за стимуляции ретикуло-эндотелиальной системы часто развиваются лимфаденопатия и спленомегалия. Подмышечная лимфаденопатия в особенности может быть чувствительным индикатором активности болезни. Может наблюдаться серозит с болью в груди и шумом трения плевры и перикарда или явным выпотом.

ТАБЛИЦА 90.2	Дополнительные проявления системной красной волчанки
СИСТЕМНЫЕ	
Лихорадка	
Недомогание	
Потеря веса	
Утомляемость	
МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫЕ	
Миозит, миалгия	
КОЖНЫЕ	
Феномен Рейно	
Алопеция	
Крапивница-ангиоотек	
Панникулит	
Ретикулярное ливедо	
НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ	
Расстройство личности	
Инсульт	
Периферическая нейропатия	
Хорея	
Поперечный миелит	
Мигрень	
Депрессия	
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНЫЕ	
Эндокардит	
Миокардит	
Пневмонит	
ЗРИТЕЛЬНЫЕ	
Эписклерит	
«Сухой» синдром	
Цитоидные тельца сетчатки	
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ	
Панкреатит	
Брыжеечный артериит	
Серозит	
Гепатомегалия	
Гепатит (хронический люпоидный)	
Спленомегалия	
ПОЧЕЧНЫЕ	
Нефрит	
Нефроз	
Уремия	
Гипертензия	
РЕПРОДУКТИВНЫЕ	
Неоднократные спонтанные аборты	
Неонатальная красная волчанка	
Врожденная блокада сердца у плода	

Поражение почек является наиболее серьезным проявлением СКВ и характерно для педиатрической популяции: оно отмечается у 50–70% больных детей. Поражение почек может варьироваться от легкой протеинурии и гематурии до нефротического синдрома и почечной недостаточности. Гипертензия или присутствие отека свидетельствуют о волчаночном поражении почек.

Распространенными симптомами считаются артралгия и артрит. Артрит редко бывает деформирующим и обычно захватывает мелкие суставы кистей, но может поражать любые суставы. Отмечается миалгия или явный миозит с развитием мышечной слабости и утомляемости. СКВ может поражать центральную нервную систему (ЦНС), вызывая многочисленные симптомы, от снижения школьной успеваемости и трудностей с концентрацией внимания до судорог, психоза и инсульта.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные тесты при СКВ выполняются для установления диагноза, определения прогноза и мониторинга ответа на терапию. Высокие титры антиядерных антител (АЯА) обнаруживаются у 97% пациентов с СКВ, хотя данный тест не является специфическим. Благодаря высокой чувствительности отрицательный результат теста на АЯА имеет отрицательную прогностическую ценность для СКВ. Наличие антител к двуцепочечной ДНК может указывать на СКВ, поскольку эти антитела присутствуют практически у всех пациентов с СКВ и выявляются почти исключительно при этом заболевании. Титры антител к двуцепочечной ДНК поддаются количественному анализу и варьируют в зависимости от активности болезни. Антитела к Sm (антигену Смита) специфичны для СКВ, но обнаруживаются только у 30% пациентов, что снижает практическую ценность анализа. Антитела к антигенам Ro (SSA) и La (SSB) также обнаруживаются у пациентов с СКВ, но они встречаются и у пациентов с синдромом Шегрена.

Пациенты с СКВ имеют антитела, направленные против фосфолипидов, которые характерны и для других ревматологических заболеваний и первичного антифосфолипидного синдрома. Эти антитела приводят к повышенному риску артериального и венозного тромбоза и могут выявляться по наличию антител к кардиолипину (ложноположительный тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний [VDRL]) и увеличению активированного частичного тромбопластинового времени.

СКВ может сопровождаться гематологическими аномалиями. Часто встречается лейкопения, в основном лимфопения. Могут присутствовать тромбоцитопения и анемия хронического заболевания. У пациентов с СКВ развивается Кумбс-положительная аутоиммунная гемолитическая анемия. Избыточная продукция антител приводит к поликлональной гипергаммопатии с увеличением глобулиновой фракции в сыворотке. Результатом избытка циркулирующих антител и иммунных комплексов является усиленный расход белков комплемента и снижение уровней C3 и C4, что устанавливается тестом CH50. Эффективная терапия возвращает уровни белков комплемента к норме. Это один из способов мониторинга эффективности терапии, однако этот метод не подходит пациентам с наследственным дефицитом компонентов

комплемента, который сам по себе является фактором, предрасполагающим к СКВ.

Гематурия и протеинурия указывают на волчаночный нефрит. Показатели азота мочевины крови и креатинина помогают оценить функцию почек. Из-за утечки на гломерулярном уровне могут присутствовать гипоальбуминемия и гипопротеинемия. Повышение уровня мышечных ферментов свидетельствует о присутствии миозита. Повышенное содержание белков с цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и повышенное отношение IgG к альбумину при сравнении ЦСЖ и сыворотки может указывать на продукцию антител в ЦСЖ и помогает диагностировать СКВ с вовлечением ЦНС. Волчанка с вовлечением ЦНС имеет характерную картину на МРТ с контрастным усилением гадолинием.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Поскольку СКВ является мультисистемным заболеванием, ее трудно диагностировать на ранней стадии. Подозрение должно возникать при наличии диффузных симптомов, особенно у девочек-подростков. Многие из клинических проявлений СКВ встречаются и при других воспалительных заболеваниях, острых и хронических инфекциях. Диагностические критерии СКВ представлены в таблице 90.1. Наличие 4 из этих 11 критериев имеет чувствительность 98% и специфичность 97% в диагностике СКВ.

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения СКВ в течение нескольких десятилетий являются кортикостероиды. Первоначально требуется пульсовая терапия метилпреднизолоном и высокие дозы перорального преднизона (до 2 мг/кг), затем осторожное снижение дозы для минимизации рецидивов. Нестероидные противовоспалительные препараты используются для лечения болей в суставах и артрита. Гидроксихлорохин применяется не только для лечения кожных поражений, таких как дисковидная волчанка, но и в качестве поддерживающей терапии. Использование гидроксихлорохина увеличивает периоды ремиссии между вспышками болезни, а также сокращает количество вспышек.

Кортикостероидов и гидрохлорохина часто недостаточно для лечения проявлений волчанки и церебрита. Циклофосфамид эффективен при наиболее тяжелых формах волчаночного нефрита и значительно улучшает результаты лечения, снижая прогрессирование до почечной недостаточности. Микофенолат мофетил также используется для лечения волчаночного нефрита. При неврологических проявлениях наблюдается ответ на циклофосфамид. Пациентам, которые плохо переносят постепенное снижение дозы кортикостероидов, могут быть показаны такие препараты, как азатиоприн, метотрексат, микофенолат мофетил.

Пациенты с СКВ должны быть защищены от воздействия солнца, поскольку солнечные лучи могут вызвать обострение болезни. Из-за этих ограничений пациентам необходимы добавки кальция и витамина D, чтобы снизить риск остеопороза, который увеличивается при длительном приеме кортикостероидов. Также показано раннее лечение гиперлипидемии для снижения сердечно-сосудистых осложнений.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Долговременные осложнения включают аваскулярный некроз костей из-за использования кортикостероидов, инфекции и инфаркт миокарда. У взрослых пациентов с СКВ быстро развивается атеросклероз не только из-за использования кортикостероидов, но и из-за хронического заболевания. Все пациенты с СКВ должны получать консультации по поддержанию оптимального веса и физической активности, чтобы снизить риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

ПРОГНОЗ

Прогноз при СКВ заметно улучшился за последние несколько десятилетий и зависит от того, какие органы и системы поражены. Худший прогноз у пациентов с выраженным волчаночным нефритом и церебритом, которые связаны с риском хронической инвалидности и развития почечной недостаточности. При современных возможностях терапии и успехах трансплантологии, большинство пациентов доживает до взрослого возраста.

ГЛАВА 91

Ювенильный дерматомиозит

ЭТИОЛОГИЯ

Причины ювенильного дерматомиозита (ЮДМ) неизвестны. Он характеризуется активацией Т- и В-лимфоцитов, что приводит к развитию васкулита мелких сосудов скелетной мускулатуры с депонированием иммунных комплексов и развитием воспаления сосудов мышц и кожи. ЮДМ может развиваться после инфекций, аллергических реакций или воздействия солнца, однако причинно-следственных отношений между ними не установлено.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮДМ является редким заболеванием, его частота составляет менее 1:100 000 детей. ЮДМ встречается во всех возрастных группах, в основном заболевают дети от 4 до 10 лет. Болезнь несколько чаще поражает девочек, чем мальчиков.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Дерматомиозит развивается медленно и постепенно с неспецифических симптомов, таких как утомляемость, недомогание, прогрессирующая мышечная слабость, сопровождающаяся субфебрильной температурой и сыпью. У некоторых детей начало болезни является острым, и болезнь быстро прогрессирует.

При ЮДМ поражаются в первую очередь проксимальные мышцы, в частности мышцы бедра и плечевого пояса, а также мышцы живота и шеи. Детям трудно подниматься по лестнице, вставать со стула и с пола. У пациентов — положительная **проба Говерса**. В тяжелых случаях пациент не способен сесть из положения лежа на спине и даже поднять голову (см. главу 182). Если вовлекаются мышцы воздухоносных путей и глотки, у пациента развивается гнусавость и затруднение глотания.

Классическая сыпь при ЮДМ появляется на щеках, а также на плечах и верхней части спины (**симптом «шали»**). У пациентов может быть **гелиотропное обесцвечивание** век. Шелушащиеся красные бляшки (**папулы Готтрона**) обычно обнаруживаются на костяшках пальцев, но могут присутствовать на разгибательной поверхности любых суставов. Могут наблюдаться паховая эритема и **расширение капилляров ногтевых валиков**. Реже у пациентов развивается кожный васкулит с воспалением, покраснением и язвами кожи.

Примерно у 15% пациентов проявляется артрит, поражающий в основном мелкие суставы, однако может быть вовлечен любой сустав. Также могут развиться симптом Рейно, гепатомегалия и спленомегалия.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У многих пациентов могут отсутствовать лабораторные признаки системного воспаления (нормальные показатели анализа крови и скорости оседания эритроцитов). У 98% пациентов с активным ЮДМ выявляются лабораторные признаки миозита — повышенные сывороточные уровни мышечных ферментов — аспартатаминотрасферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, адолазы и лактатдегидрогеназы. Электромиография и мышечная биопсия подтверждают диагноз миозита. Магнитно-резонансная томография является неинвазивным методом диагностики воспаления мышц.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз ЮДМ основан на наличии подтвержденного воспаления мышц и присутствии классической сыпи (таблица 91.1). У небольшой группы пациентов воспаление мышц не сопровождается кожными проявлениями, однако полимиозит у детей встречается сравнительно редко, и необходимо проведение мышечной биопсии для исключения других причин мышечной слабости, таких как мышечная дистрофия, особенно у мальчиков. Дифференциальный диагноз также включает постинфекционный миозит и другие миопатии (см. главу 182).

ЛЕЧЕНИЕ

Основой терапии ЮДМ является использование метотрексата, дополненное кратким курсом системных кортикостероидов. Первоначально используется пульсовая терапия внутривенным метилпреднизолоном, а затем в течение нескольких месяцев — постепенно уменьшающиеся дозы перорального преднизона. Раннее назначение метотрексата значительно снижает длительность использования кортикостероидов и сопутствующие им побочные эффекты. Внутривенный иммуноглобулин используется в качестве вспомогательной терапии. В тяжелых или рефрактерных случаях может потребоваться назначение циклоспорина или циклофосфамида. Для лечения кожных проявлений используется гидроксихлорохин или дапсон. Эти препараты не оказывают существенного влияния на воспаление мышц. Воздействие солнца усугубляет кожные проявления и мышечное воспаление и может привести к обострению болезни. Пациентам необходимо ограничить пребывание на солнце и использовать солнцезащитные средства; соответственно, они нуждаются в добавках кальция и витамина D.

ТАБЛИЦА 91.1 Диагностические критерии ювенильного дерматомиозита

Сыпь, характерная для дерматомиозита
Симметричная слабость проксимальных мышц
Повышенные уровни мышечных ферментов: АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК и адолазы
Аномалии на ЭМГ, характерные для дерматомиозита (фасцикуляции, раздражение при введении иглы, высокочастотные разряды)
Положительная мышечная биопсия, указывающая на хроническое воспаление

* Для подтверждения диагноза требуется наличие 4 из 5 критериев.
Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрасфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, КФК креатинфосфокиназа, ЭМГ — электромиография.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее серьезным осложнением ЮДМ является развитие **кальциноза**. Дистрофические кальцинаты откладываются в коже и мягких тканях на любых участках тела: кальциноз может быть ограниченным или распространенным (**универсальный кальциноз**). Хотя предсказать развитие кальциноза трудно, он чаще встречается у детей с кожным васкулитом, длительной активностью болезни и запоздалым началом терапии. У пациентов с ЮДМ и васкулитом повышен риск желудочно-кишечной перфорации и кровотечения. ЮДМ также ассоциируется с липодистрофией и инсулинорезистентностью, которая прогрессирует до диабета 2-го типа. Контроль инсулинорезистентности у таких пациентов часто приводит к улучшению мышечных симптомов.

ПРОГНОЗ

Исход ЮДМ в значительной степени зависит от степени поражения мышц и времени между появлением симптомов и началом терапии. ЮДМ имеет три варианта течения: монофазное, при котором после лечения у пациентов наступает улучшение без серьезных последствий; хроническое рецидивирующее и хроническое прогрессирующее, при котором

у пациентов наблюдается слабый ответ на терапию и постепенная потеря функции. Пациенты, у которых развивается кальциноз, имеют высокий риск потери подвижности в зависимости от степени кальциноза. Связь дерматомиозита со злокачественными опухолями, которая прослеживается у взрослых, у детей отсутствует.

ГЛАВА 92

Мышечно-скелетные болевые синдромы

БОЛИ РОСТА

Боли роста, или доброкачественный мышечно-скелетный болевой синдром, наблюдаются у 10–20% детей школьного возраста. Пик приходится на возраст 2–7 лет, синдром чаще наблюдается у мальчиков, чем у девочек. Этиология неизвестна, однако прослеживается семейная предрасположенность.

Дети с болями роста жалуются на глубокую спастическую боль в икрах и бедрах. Боль чаще появляется вечером или ночью и может мешать сну. Боли роста преобладают у детей чересчур физически активных; приступы могут провоцироваться физическими упражнениями. Физикальный осмотр обычно не выявляет отклонений, признаков артрита, болезненности или слабости мышц. Радиологическая картина также без патологии.

Диагноз болей роста основывается на истории болезни и нормальных результатах физикального осмотра. Гипермобильность исключает диагноз. Важно исключить лейкоз как причину ночных болей в ногах у детей этой возрастной группы, поэтому следует сделать полный анализ крови.

Лечение болей роста состоит в успокаивании ребенка и соблюдении ритуала отхода ко сну с растяжкой и расслаблением мышц ног. Боль может сниматься с помощью массажа. Некоторым пациентам может назначаться на ночь ацетаминофен или анальгетическая доза нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Иногда ночные боли могут быть длительными, что приводит к нарушениям сна и изменению поведения ребенка. В этом случае родители должны уделять больше внимания гигиене сна. Боли роста обычно не связаны с другими осложнениями, кроме поведенческих проблем. Они также не связаны с другими заболеваниями и проходят со временем.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ

Синдромы гипермобильности являются нарушениями неизвестной этиологии, которые вызывают мышечно-скелетные боли вследствие излишней подвижности суставов. Они обычно присутствуют у детей 3–10 лет. Синдром чаще отмечается у девочек, чем у мальчиков. Синдромы гипермобильности имеют семейную предрасположенность. Болезни, вызывающие гипермобильность суставов, включают синдром Марфана, гомоцистеинурию, синдром Стиклера, синдром Элерса — Данлоса, несовершенный остеогенез, синдром Вильямса и трисомию 21. У большинства детей гипермобильность не связана с каким-либо синдромом или заболеванием.



РИС. 92.1 Выгнутое кзади колено — пример гипермобильности коленного сустава

Гипермобильность может затрагивать отдельную группу суставов или быть генерализованной. Симптомы варьируются в зависимости от вовлеченных суставов. Наиболее постоянным симптомом является боль, которая может появляться днем и ночью. Дискомфорт может ощущаться после физической нагрузки, однако редко нарушает обычную физическую активность. Дети с гипермобильностью голеностопных суставов и стоп могут жаловаться на боли в ногах и спине.

Гипермобильность может быть достаточно выраженной и характеризуется повышенной амплитудой при сгибании и разгибании запястий, пальцев, локтей и коленей (выгнутое кзади колено) (рис. 92.1). Наблюдается также избыточная пронация голеностопного сустава. Гипермобильность стопы (плоскостопие) характеризуется наличием продольной дуги стопы, которая исчезает под воздействием веса тела, и может быть связана с укорочением ахиллова сухожилия (см. главу 200). Эти проявления редко связаны с болезненностью при осмотре. Ни лабораторные, ни радиологические исследования не показывают никаких аномалий.

Диагноз ставится на основании физикального осмотра с демонстрацией повышенной амплитуды движения сустава. Генерализованная гипермобильность диагностируется на основании соответствия критериям (таблица 92.1) и отсутствия других выявленных заболеваний. Повышенная

ТАБЛИЦА 92.1	Критерии гипермобильности
МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ КАРТЕРА И ВИЛКИНСОНА	
Для диагноза гипермобильности требуется наличие 3 из 5	
• Приведение большого пальца руки до соприкосновения с предплечьем	
• Переразгибание метакарпофалангеальных суставов, так что пальцы руки располагаются параллельно предплечью	
• Переразгибание локтевого сустава более 10°	
• Переразгибание коленного сустава более 10°	
• Доставание ладонями пола на прямых ногах	
Шкала Бейтона	
• > 6 баллов означает гипермобильность: большой палец соприкасается с предплечьем — по 1 баллу за правую и левую руку	
• Разгибание 5-го метакарпофалангеального сустава до 90° (по 1 баллу за правую и левую руку)	
• Переразгибание локтевого сустава более 10° (по 1 баллу за правую и левую руку)	
• Переразгибание коленного сустава более 10° (по 1 баллу за правую и левую ногу)	
• Доставание ладонями пола на прямых ногах (1 балл)	
Другие признаки гипермобильности, не включенные в критерии	
• Заброс пятки за голову	
• Избыточная внутренняя ротация тазобедренного сустава	
• Избыточная дорсифлексия стопы	
• Избыточная эверсия стопы	
• Пассивное соприкосновение локтей за спиной	

Данные из: *Carter C, Wilkins J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip*. J Bone Joint Surg Br. 1964; 46; 40–45.

эластичность кожи, быстрое образование синяков и пролапс митрального клапана могут указывать на **синдром Элерса — Данлоса** или **синдром Марфана.**

Лечение гипермобильности состоит в успокоении ребенка и регулярных упражнениях на растяжку, как и при других доброкачественных мышечно-скелетных нарушениях. НПВП могут назначаться при необходимости, однако не должны приниматься регулярно. Ортопедические стельки помогают детям с симптоматическим плоскостопием, однако не показаны при отсутствии симптомов. Доброкачественная гипермобильность проходит с возрастом и не связана с длительными осложнениями.

МИОФАСЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ И ФИБРОМИАЛГИЯ

Миофасциальные болевые синдромы — это группа невоспалительных нарушений, которые характеризуются диффузной мышечно-скелетной болью, наличием **множественных болезненных точек**, утомляемостью, недомоганием, нарушениями сна. Этиология этих синдромов неизвестна, хотя наблюдается семейная предрасположенность. Иногда подобные нарушения развиваются после вирусных инфекций или травм, однако причинно-следственная связь не установлена. Синдромы миофасциальной боли больше распространены у взрослых, однако встречаются и у детей (обычно старше 12 лет). Синдромы чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Частота фибромиалгии у детей составляет 6%.

Пациенты с миофасциальным болевым синдромом жалуются на длительную диффузную боль в мышцах и мягких тканях вокруг суставов, которая может возникнуть в любое время дня, разбудить ночью или помешать обычным занятиям. Дети часто вынуждены пропускать школу, хотя успеваемость остается на прежнем уровне. У значительной части пациентов с миофасциальным болевым синдромом развиваются симптомы депрессии. Дети с фибромиалгией, по имеющимся данным, часто становятся жертвами сексуального насилия.

Физикальный осмотр не выявляет аномалий, за исключением того, что на теле ребенка имеются болезненные точки — боль появляется при надавливании пальцем. Эти точки часто располагаются на шее, спине, на латеральных надмыщелках в области большого вертела и на коленях. Признаки артрита или мышечной слабости отсутствуют. Пациентам с миофасциальным болевым синдромом часто приходится проходить длительное обследование, чтобы исключить воспалительные заболевания. Все показатели обычно в норме. У детей могут быть ложноположительные результаты тестов на антиядерные антитела (примерно у 20% здоровых детей).

Диагноз миофасциального болевого синдрома ставится на основании наличия множественных болевых точек в отсутствие других заболеваний. Для того чтобы соответствовать критериям диагноза фибромиалгии, в анамнезе пациента должны быть сведения о диффузных болях по крайней мере в течение 3 месяцев и наличие болевых точек; тяжесть симптомов измеряется по принятым шкалам. Важно исключить исходные воспалительные заболевания, такие как системная красная волчанка или постинфекционная слабость, которая является следствием инфекции вирусом Эпштейна — Барр или вирусом гриппа. Следует также рассмотреть возможность расстройств настроения и конверсионных расстройств.

Лечение заключается в контроле боли, для чего обычно используют НПВП, физиотерапии, применении релаксационных методик и соблюдении гигиены сна. Пациентам могут потребоваться препараты для улучшения сна (амитриптилин) или для снижения болевой чувствительности (габапентин). Важным является правильное информирование и психологическая поддержка пациента и его семьи. Из-за функциональных ограничений пациенты и их родители часто уверены в серьезности заболевания, поэтому им необходимы уверения в том, что состояние ребенка не опасно. Следует также подчеркнуть, что простого излечения не существует, и им потребуется время и терпение.

Клинические исходы миофасциальных болевых синдромов различны. Правильное лечение и позитивный настрой

часто связаны с благоприятными исходами. Пациенты, которые склонны проходить длительные обследования у многочисленных врачей, имеют менее благоприятные результаты. В целом дети с фибромиалгией и миофасциальными болевыми синдромами имеют лучший прогноз, чем взрослые.

Рекомендуемая литература

Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(1): 29–38.

Cattalini M, Khubchandani R, Cimaz R. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13(1): 40.

Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(5): 488–496.

Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther*. 2016; 3(2): 187–207.

Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016; 280(1): 24–28.

Thakral A, Klein-Gitelman MS. An update of treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2016; 3(2): 209–219.

Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management of kawasaki disease: a review and update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18(10): 32.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 86

Ревматологическая оценка

- Основным признаком ревматических заболеваний у детей являются воспаление и аутоиммунные процессы, которые могут быть локализованными и системными.
- Дифференциальный диагноз ревматологических заболеваний обычно включает инфекции, постинфекционные процессы и злокачественные опухоли.
- Диагноз большинства ревматологических заболеваний ставится на основании анамнеза и физикального осмотра в сочетании с подтверждающими лабораторными тестами или радиологическими исследованиями, выбор которых определяется данными анамнеза и осмотра.
- Энтезит является воспалением, локализованным на участке прикрепления связки к кости, например пяточной кости.
- Васкулит часто проявляется петехиями или пурпурой.
- При ревматологических заболеваниях наблюдается утренняя скованность суставов.
- Лабораторные тесты могут выявить признаки генерализованного воспаления, такие как повышение количества лейкоцитов или тромбоцитов, а также СОЭ и С-реактивного белка; они также могут выявить наличие анемии хронического заболевания. Другие лабораторные тесты, например определяющие аутоантитела, используются только для выявления отдельных заболеваний.

ГЛАВА 87

Пурпура Геноха — Шенлейна

- Пурпура Геноха — Шенлейна (ПГШ) является васкулитом неизвестной этиологии, который может быть проявлением гиперчувствительности. Ключевым признаком ПГШ является нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура, преимущественно на ягодицах и нижних конечностях. Другие признаки ПГШ включают артрит, а также желудочно-кишечные и почечные симптомы.
- Дифференциальный диагноз включает другие васкулиты, лейкозы и иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.
- Лечение ПГШ в основном поддерживающее; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются для лечения артрита. В редких случаях при вовлечении ЖКТ или активном нефрите используются стероиды.
- ПГШ имеет благоприятный прогноз. Большинство случаев являются монофазными и проходят через 3–4 недели, однако ЖК симптомы могут рецидивировать после прекращения действия стероидов; рецидивы сыпи также могут наблюдаться в течение 12–15 месяцев. В редких случаях у пациентов развивается хроническая почечная болезнь.
- Иммуноглобулин А (IgA) часто присутствует в коже и пораженных почках.

ГЛАВА 88

Болезнь Кавасаки

- Болезнь Кавасаки представляет собой васкулит, поражающий детей в возрасте до 7 лет и протекающий в три фазы: острая, подострая и фаза выздоровления. Острая фаза продолжается 1–2 недели и характеризуется высокой температурой, эритемой конъюнктивы, изменениями слизистых оболочек, шейной лимфаденопатией, отеками кистей и стоп и повышением лабораторных показателей воспаления. Во время подострой фазы отмечается шелушение кожи, реактивный тромбоцитоз и развитие аневризм венечных артерий. Фаза выздоровления, наступающая через 6–8 недель после начала болезни, характеризуется разрешением симптомов и развитием дистрофических изменений ногтей.
- Диагноз ставится на основании лихорадки более 5 дней без идентифицируемой причины и наличия 4 из 5 диагностических критериев: двусторонний негнойный конъюнктивит, изменения слизистых оболочек, изме-

нения конечностей, полиморфная сыпь, шейная лимфаденопатия в виде увеличенных лимфоузлов более 1,5 см в диаметре.
- Наиболее серьезным осложнением болезни Кавасаки является образование аневризм венечных артерий. Лечение включает внутривенное введение иммуноглобулина, которое снижает частоту аневризм с 20–25% до < 5%.

ГЛАВА 89
Ювенильный идиопатический артрит

- Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным ревматологическим заболеванием детского возраста и классифицируется на несколько подтипов, включая олигоартикулярный, полиартикулярный, системный, юношеский псориатический артрит и спондилоартропатии.
- Хронический артрит характеризуется постепенным началом, утренней скованностью и болью в суставах, опуханием, эритемой и ограничением подвижности из-за боли или контрактур. Из-за присутствия активных ростовых пластин у пациентов нарушается нормальный рост костей; концы костей, прилегающих к суставу, могут быть длиннее или шире.
- Системный ЮИА отличается от других подтипов артрита, поскольку развитию артрита предшествует системное воспаление, которое характеризуется дневными подъемами температуры, сыпью, гепатоспленомегалией и повышенными воспалительными параметрами.
- Лечение ЮИА состоит в контроле воспаления и сохранении функции суставов. Нестероидные противовоспалительные препараты составляют первую линию терапии; затем следует метотрексат и биологические агенты. Стероиды используются в качестве переходной терапии и не должны применяться постоянно. Прогноз в целом хороший, у 85% пациентов достигается полная ремиссия. Самый высокий уровень ремиссии наблюдается при олигоартикулярной форме, самый низкий — при системной полиартикулярной.
- Наиболее распространенное осложнение ЮИА — увеит. Увеит часто протекает бессимптомно до тех пор, пока не разовьется потеря зрения, поэтому требуется регулярное офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы. Риск увеита присутствует почти у всех детей с ЮИА, но те, у кого обнаруживаются антиядерные антитела, имеют более высокий риск и должны обследоваться чаще.
- Самым тяжелым осложнением ЮИА является синдром активации макрофагов (САМ), связанный с системным ЮИА. Причиной САМ является массивное высвобождение цитокинов при системном воспалении, приводящее к панцитопении, дисфункции печени, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и полиорганной недостаточности. Даже при своевременно начатом лечении смертности составляет 8%.

ГЛАВА 90
Системная красная волчанка

- Системная красная волчанка (СКВ) является мультисистемным заболеванием, которое характеризуется большим количеством неспецифических и специфических циркулирующих антител, образующих иммунные комплексы, которые захватываются сосудами микроциркуляторного русла, вызывая их воспаление и ишемию.
- Наиболее серьезными проявлениями СКВ являются нефрит и вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), приводящие к длительным осложнениям. Другие признаки включают малярную сыпь, дисковидную сыпь, светочувствительность, изъязвление слизистых оболочек, артрит, миозит и гемолитическую анемию. Поскольку клинические признаки не являются специфическими, диагноз основывается на критериях, включающих присутствие специфических антител, таких как антиядерные антитела и антитела к двуцепочечной ДНК.
- Основой терапии СКВ являются кортикостероиды. Для лечения более агрессивного заболевания с вовлечением почек и ЦНС используется циклофосфамид. Пациентам, у которых невозможно постепенное снижение дозы стероидов, могут быть назначены такие препараты, как метотрексат, микофенолат мофетил или азатиоприн.
- Долговременный прогноз для пациентов с СКВ значительно улучшился за последние десятилетия и во многом зависит от присутствия или отсутствия нефрита и вовлечения ЦНС; большинство пациентов доживает до взрослого возраста.

ГЛАВА 91
Ювенильный дерматомиозит

- Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) является редким заболеванием и характеризуется воспалением мышц и кожи, вызывающим стереотипную сыпь. У пациентов развивается мышечная слабость, особенно в проксимальных мышцах, которая может прогрессировать медленно, но может иметь и молниеносное течение. Вовлечение мышц верхних дыхательных путей приводит к нарушению фонации и глотания. Кожные проявления включают сыпь на лице, гелиотропное обесцвечивание век и шелушащиеся красные пятна на разгибательных поверхностях (папулы Готтрона). Может развиваться артрит.
- Диагноз ставится на основании присутствия классической сыпи и миозита, который подтверждается повышенными уровнями мышечных ферментов, мышечной биопсией и данными электромиографии и магнитно-резонансной томографии.
- Лечение начинается с короткого курса кортикостероидов и более длительного курса препаратов, которые позволяют снижать дозы стероидов, в основном метотрексата.

- Прогноз при ЮДМ зависит от степени поражения мышц и времени между дебютом болезни и началом лечения. У большинства пациентов прогноз хороший, однако у некоторых болезнь приобретает хроническое прогрессирующее течение.
- Наиболее распространенным осложнением ЮДМ является кальциноз. Дистрофические кальцинаты присутствуют в коже и мягких тканях; кальциноз может варьироваться от легкого до распространенного. Лечение кальциноза в основном неэффективно.

ГЛАВА 92
Мышечно-скелетные болевые синдромы

- Боли роста достаточно часто встречаются в педиатрической практике, ими страдает от 10 до 20% детей школьного возраста. Дети жалуются на глубокую ноющую боль в ногах, особенно по ночам, однако какого-либо заболевания не выявляется. Лечение симптоматическое, но следует исключить другие причины, в первую очередь лейкозы.
- Синдромы гипермобильности могут быть генерализованными, как при доброкачественной гипермобильности или синдроме Элерса — Данлоса, или локальными, как при плоскостопии. Критерии Бейтона используются для диагностики генерализованной гипермобильности. Лечение симптоматическое и направлено на предотвращение повреждения суставов; при необходимости используют ортопедические стельки и НПВП.
- Миофасциальные болевые синдромы, такие как фибромиалгия, характеризуются диффузной мышечно-скелетной болью, болевыми точками и генерализованными симптомами: слабостью, утомляемостью, нарушениями сна. Эти синдромы не являются воспалительными, и причину боли установить невозможно. Иногда встречается коморбидная депрессия.
- Лечение миофасциальных болевых синдромов состоит в контроле боли (обычно используют НПВП), физиотерапии, применении релаксационных методов и объяснении важности гигиены сна. Долговременный прогноз варьирует.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Мэтью Кронман | Клаудиа С. Кроуэлл | Сурабхи Б. Вора

ГЛАВА 93

Инфекционная оценка

Во многом совпадающие симптомы инфекционных и неинфекционных болезней часто затрудняют постановку диагноза. С одной стороны, врачей беспокоит, что незначительная инфекция без лечения может перерасти в угрожающую жизни болезнь. С другой стороны, неоправданное использование антибиотиков способствует появлению антибиотикорезистентных микроорганизмов и увеличивает число нежелательных проявлений, связанных с приемом антибиотиков, таких как диарея и аллергические реакции. Следовательно, разграничение инфекционных и неинфекционных болезней является ключом к правильному назначению антибиотиков и снижению их необоснованного использования.

Тщательное обследование пациента, включая сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, и надлежащие лабораторные анализы являются основой оптимального лечения.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Способность правильно диагностировать инфекционную болезнь начинается с понимания ее эпидемиологии, факторов риска, включая контакты с зараженными людьми или внешние факторы (путешествия, зоонозы); восприимчивость к инфекциям, обусловленную возрастом (степень зрелости иммунной системы), или первичным или вторичным иммунодефицитом. Сбор анамнеза и физикальный осмотр позволяют получить всю необходимую информацию (таблицы 93.1 и 93.2) и правильно назначить лабораторные диагностические тесты.

Вопросы, позволяющие выяснить, действительно ли симптомы пациента вызваны инфекцией, включают воздействие внешних факторов (контакты с инфицированными людьми, с животными, путешествия, качество пищи, воды, и т. д., см. таблицу 93.1). Некоторые инфекции более распространены в определенных географических регионах. Например, паразитарные инфекции часто встречаются в тропическом климате. Грибковые инфекции также имеют особое географическое распределение (кокцидиоидомикоз распространен на юго-востоке США, бластомикоз — на Среднем Западе, гистоплазмоз — в центральных штатах). В других регионах грибковая пневмония диагностируется редко, и почти всегда у людей с нарушениями иммунитета.

Данные о прививках важны для определения уязвимости к заболеваниям, предотвратимым с помощью вакцинации. Семейный анамнез, особенно сведения о неожиданной смерти младенцев мужского пола, может указывать на наследственный иммунодефицит (см. главы 73–78). Локализация симптомов может сузить диагностический диапазон (см. таблицу 93.2).

Полный физикальный осмотр важен для выявления признаков инфекции, которые могут быть системными (например, лихорадка и шок) или очаговыми (отек, эритема, болезненность или ограничение функции). Многие инфекции связаны с характерными кожными симптомами (см. таблицу 97.1). Тщательный осмотр отоларинголога важен для диагностики инфекций респираторного тракта и отита среднего уха, наиболее частых детских инфекционных заболеваний в США.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лихорадка и сыпь
Лихорадка без очевидного источника
Лихорадка неясного происхождения

Лихорадка не всегда означает инфекцию. Ревматические заболевания, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Кавасаки, отравление, синдромы периодической лихорадки и злокачественные опухоли также могут сопровождаться подъемом температуры. Иногда при тяжелых инфекциях температура у детей может быть нормальной и даже пониженной. Распространенные симптомы, такие как боль в костях или лимфаденопатия, также могут быть признаками лейкоза, лимфомы, ювенильного идиопатического артрита или болезни Кавасаки (см. главы 88, 89 и 153). Острые изменения ментального состояния или локальные неврологические нарушения могут быть проявлениями инфекций (энцефалит, менингит или абсцесс мозга) или неинфекционных причин (опухоли головного или спинного мозга, воспалительные процессы, постинфекционные осложнения, проглатывание или вдыхание токсичных веществ). Многие проявления аллергии (ринит,

ТАБЛИЦА 93.1	Данные анамнеза, свидетельствующие о риске инфекций
Время года	
Возраст	
Общее состояние здоровья	
Изменения веса	
Лихорадка – наличие, длительность, характер	
Аналогичные симптомы ранее	
Перенесенные инфекции и другие заболевания	
Перенесенные хирургические операции и стоматологические процедуры	
Перенесенные травмы	
Вспышки заболеваний или эпидемии в районе проживания	
Контакты с инфицированными людьми	
Контакты с сельскохозяйственными, дикими или домашними животными	
Укусы клещей или москитов	
Сексуальный анамнез, включая возможное насилие	
Использование наркотиков	
Переливание крови или продуктов крови	
История путешествий	
Посещение детского сада или школы	
Источники воды и пищи (мясо, не прошедшее достаточную термическую обработку, непастеризованные молочные продукты)	
Санитарные условия дома, гигиенические привычки	
Пика (употребление в пищу несъедобных вещей)	
Контакт с организмами, обитающими в почве и в воде (купание в солоноватой воде)	
Наличие инородных предметов в теле (катетер, шунт, трансплантат)	
История иммунизации	
Иммунодефицит (химиотерапия, приобретенный, врожденный)	
Принимаемые препараты	

диарея) могут быть приняты за инфекционные заболевания (см. главу 77).

Некоторые инфекции склонны рецидивировать, особенно если лечение не было оптимальным (неправильно подобранный антибиотик или недостаточная длительность лечения). Рецидивирующие, тяжелые или необычные инфекции (оппортунистические) указывают на возможный иммунодефицит (см. главы 72 и 125).

СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Лабораторная диагностика инфекций включает исследование бактериальной морфологии с использованием окрашивания по Граму, различные технологии культивирования, молекулярные методы (такие как полимеразная цепная реакция или матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) и оценка иммунного ответа с помощью титра антител или кожной пробы. **Ответ острой фазы** является неспецифическим метаболическим и воспалительным ответом на инфекцию, травму, аутоиммунное заболевание и некоторые злокачественные процессы. **Реактанты острой фазы**, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок и прокальцитонин обычно повышены во время инфекции, однако они не являются специфическими для инфекции и с их помощью невозможно идентифицировать какую-либо конкретную инфекцию. Эти тесты могут использоваться для мониторинга ответа на терапию.

Полный клинический анализ крови часто необходим для установления инфекции. Первоначальным ответом на инфекцию, особенно у детей, обычно является **лейкоцитоз** (повышенное количество циркулирующих лейкоцитов) с нейтрофильной реакцией как на бактериальную, так и на вирусную инфекцию. При большинстве вирусных инфекций эта реакция является преходящей, и за ней быстро следует характерный мононуклеарный ответ. В целом бактериальные инфекции связаны с более высоким содержанием нейтрофилов, чем вирусные инфекции (таблица 93.3). **Сдвиг лейкоцитарной формулы влево** означает увеличение количества незрелых циркулирующих клеток нейтрофильного ряда, включая палочкоядерные формы, метамиелоциты и миелоциты. Это означает слишком быстрый выход клеток из костного мозга, что характерно как для ранних стадий инфекции, так и для длительной бактериальной инфекции. Транзиторная лимфопения в начале заболевания, продолжающаяся 24–48 часов, была описана при многих вирусных инфекциях. **Атипичные лимфоциты** — это зрелые Т-лимфоциты с более крупными, эксцентрическими ядрами неправильной формы, которые наблюдаются при инфекционном мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна — Барр. Другие инфекции, связанные с атипичными лимфоцитами, включают цитомегаловирусную инфекцию, токсоплазмоз, вирусный гепатит, краснуху, розеолу, паротит; кроме того, атипичные лимфоциты могут присутствовать при некоторых лекарственных реакциях. **Эозинофилия** характерна для аллергических заболеваний, но может наблюдаться при инвазии тканей многоклеточными паразитами, например миграции личинок паразитов через кожу, соединительную ткань и внутренние органы. Высокая степень эозинофилии (> 30%, или общее количество эозинофилов > 3000/мкл) часто наблюдается во время фазы мышечной инвазии при трихинеллезе; фазы легочной инвазии при аскаридозе и анкилостомозе (эозинофильная пневмония), а также при инвазии печени и нервной системы larva migrans (*личинками паразитов, не свойственных человеку и не достигающих зрелости в человеческом организме*).

Другие распространенные скрининговые тесты включают **анализ мочи** на инфекции мочевого тракта, анализ трансаминаз для выявления воспаления печени и **люмбальную пункцию** для оценки цереброспинальной жидкости при подозрении на менингит и энцефалит (см. главы 100 и 101). Различные тесты позволяют разграничить вирусные и бактериальные инфекции, однако окончательный диагноз требует посева или молекулярного исследования.

Посев является основой диагностики многих инфекций. Посев крови является чувствительным и специфичным для выявления бактериемии, которая может быть первичной или вторичной по отношению к очаговой инфекции (остеомиелит, гастроэнтерит, пиелонефрит и эндокардит). Посев мочи является важным для подтверждения инфек-

ТАБЛИЦА 93.2	Локальные проявления инфекции	
ЛОКАЛИЗАЦИЯ	**МЕСТНЫЕ СИМПТОМЫ**	**МЕСТНЫЕ ПРИЗНАКИ***
Глаз	Боль в глазу, двоение в глазах, светобоязнь, выделения из конъюнктивы	Периорбитальная эритема и отек, выделения, хемоз, ограниченные движения глаза
Ухо	Боль в ухе, выделения	Красная выступающая барабанная перепонка, выделения из ушного канала
Верхние дыхательные пути	Ринорея, больное горло, кашель, слюнотечение, стридор, тризм (спазм жевательных мышц), боль в носовых пазухах, зубная боль, хриплый голос	Отек слизистой оболочки носа, красное горло, увеличение миндалин, присутствие экссудата, припухлость и краснота надгортанника, регионарная лимфаденопатия
Нижние дыхательные пути	Кашель, боль в груди, одышка, мокрота, цианоз	Тахипноэ, сухие и влажные хрипы, локализованное снижение дыхательных звуков, межреберные ретракции
ЖКТ	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе (очаговая или диффузная), анорексия, потеря веса	Гипоактивные или гиперактивные кишечные звуки, локализованная или генерализованная болезненность живота, кровь в стуле (гематохезия)
Печень	Анорексия, рвота, темная моча, светлый цвет стула	Желтуха, гепатомегалия, болезненность в области печени, кровоточащий диатез, кома
Мочеполовой тракт	Дизурия, частое мочеиспускание, позывы, боль в боку или в надлобковой области, выделения из влагалища	Болезненность в области реберно-позвоночного угла и над лобком, подвижность шейки матки и болезненность в области придатков
ЦНС	Летаргия, раздражительность, головная боль, ригидность шеи, судороги	Ригидность шеи, симптом Кернига, симптом Брудзинского, выступающие роднички, фокальные неврологические дефициты, изменение ментального статуса, кома
ССС	Одышка, учащенное сердцебиение, утомляемость, непереносимость нагрузки, боль в груди	Тахикардия, гипотензия, кардиомегалия, гепатомегалия, спленомегалия, хрипы, петехии, узелки Ослера, пятна Джейнуэя, пятна Рота, новые или измененные сердечные тоны, расширенные шейные вены, шум трения перикарда, приглушенные сердечные тоны
Мышечно-скелетная система	Хромота, боль в костях, ограничение функции (псевдопаралич)	Локальная припухлость, эритема, теплота, ограниченный диапазон движений, точечная болезненность в костях, болезненность по линии сустава

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЦНС — центральная нервная система, ССС — сердечно-сосудистая система.
* Лихорадка считается системным проявлением инфекции.

ТАБЛИЦА 93.3	Отличие вирусных инфекций от бактериальных	
ПРИЗНАКИ	**ВИРУСНЫЕ**	**БАКТЕРИАЛЬНЫЕ**
Петехии	Присутствуют	Присутствуют
Пурпура	Редко	При тяжелых инфекциях
Лейкоцитоз	Нетипичен*	Часто
Сдвиг лейкограммы влево (↑палочко-ядерные)	Нетипичен	Часто
Нейтропения	Возможна	Указывает на общую инфекцию
↑СОЭ	Необычно*	Часто
↑СРБ	Необычно	Часто
↑ФНО, ИЛ-1, ФАТ	Нетипично	Часто
Менингит (плеоцитоз)	Лимфоцитарный**	Нейтрофильный
Положительный менингеальный симптом***	Присутствует	Присутствует

* Аденовирус и герпесвирус могут вызвать лейкоцитоз и повышение СОЭ, вирус Эпштейна — Барр может вызвать петехии и повышение СОЭ.
** Ранний вирусный (энтеровирус, арбовирус) менингит может иметь нейтрофильный плеоцитоз.
*** Ригидность шеи, выступающие роднички, симптом Кернига, симптом Брудзинского.
Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФНО — фактор некроза опухолей, ИЛ — интерлейкин, ФАТ — фактор активации тромбоцитов.

ций мочевого тракта, которые у младенцев могут протекать латентно. Посев должен производиться каждый раз после взятия образцов жидкостей или тканей, люмбальной пункции, аспирации или биопсии. Вид культивирования (бактерии, вирусы, грибки, микобактерии) определяется клинической картиной. Тканевые культуры используются для выявления вирусов и внутриклеточных бактериальных патогенов.

Антибиотики часто назначают еще до постановки окончательного диагноза, что затрудняет получение достоверных культур для микробиологического анализа (см. главу 95). Хотя сохранение и прогрессирование симптомов, несмотря на антибиотикотерапию, может указывать на необходимость изменения режима терапии, чаще это свидетельствует о необходимости прекращения приема антибиотиков для установления более точного диагноза с помощью бактериального посева. Антибиотики не должны назначаться до получения результатов посева, если нет угрозы жизни (например, развития септического шока).

Быстрые тесты, такие как тесты на антигены, полезны для установления предварительного диагноза и доступны для многих бактериальных вирусных, грибковых и паразитарных инфекций. Серологические тесты, такие как иммуноферментный анализ или вестерн-блоттинг, показывающие IgM-ответ; высокие титры IgG или сероконверсия между пробами, взятыми в острой фазе и фазе выздоровления, также могут использоваться для диагностики. **Молекулярные методы,** такие как **полимеразная цепная реакция** (тесты амплификации нуклеиновых кислот) для ДНК

и РНК, имеют высокую специфичность, чувствительность и дают быстрые результаты. Если есть подозрения на необычную инфекцию, перед взятием образцов необходима консультация микробиолога.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Выбор визуализационного метода должен определяться локализацией симптомов и дифференциальным диагнозом. В отсутствие локальных симптомов и во время острой фазы визуализационные исследования всего тела являются непродуктивными. **Рентгенография** является стандартным методом при инфекциях респираторного тракта. **Ультразвуковое исследование (УЗИ)** является неинвазивным методом, не подвергает ребенка воздействию радиации и применяется для визуализации солидных органов у младенцев и детей. УЗИ также позволяет выявить тканевые абсцессы с лимфаденитом и гнойный артрит тазобедренного сустава. Компьютерная томография (КТ, с контрастным усилением) и магнитно-резонансная томография (МРТ, с гадолиниевым усилением) позволяют охарактеризовать повреждения и их точную анатомическую локализацию и являются методами выбора для исследования мозга. На КТ лучше визуализируются кости, а МРТ позволяет более детально изучить мягкие ткани. МРТ применяется для диагностики остеомиелита, миозита и некротизирующего фасциита. КТ с высоким разрешением используется для выявления осложненных инфекций легких. Важно не злоупотреблять назначением КТ из-за потенциальных долговременных эффектов радиации. Исследования с использованием контрастных веществ (например, исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [ЖКТ], бариевая клизма) применяются для выявления повреждений слизистой оболочки ЖКТ, а КТ и МРТ предпочтительны в случае подозрения на аппендицит или наличие внутрибрюшных масс. Микционная цистоуретрография может использоваться для выявления везикоуретерального рефлюкса, патологии, предрасполагающей к инфекциям верхних отделов мочевого тракта. Часто бывает информативным сканирование с использованием радионуклидов, например технеция-99 для диагностики остеомиелита и димеркаптосукциновой кислоты для диагностики острого пиелонефрита.

ГЛАВА 94

Иммунизация и профилактика

ИММУНИЗАЦИЯ

Детская иммунизация значительно снизила бремя инфекционных заболеваний. **Активная иммунизация** формирует иммунитет посредством введения целого или части микроорганизма или модифицированного продукта этого микроорганизма (например, токсоида [анатоксина]). **Пассивная иммунизация** представляет собой введение защитных антител и включает трансплацентарный перенос материнских антител и введение уже готовых антител: иммуноглобулинов или моноклональных антител.

Вакцинация может проводиться живыми ослабленными вирусами (корь, паротит, краснуха — вакцина MMR [measles, mumps, rubella], ветрянка, назальная вакцина против гриппа, пероральная вакцина против полиомиелита), инактивированными или убитыми вирусами (внутримышечная вакцина против полиомиелита, гепатит А, внутримышечная вакцина против гриппа), живыми реассортантами (ротавирус) или иммуногенными компонентами бактерий (коклюш, *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*), включая токсоиды (дифтерия, столбняк).

Многие очищенные полисахариды представляют собой независимые от Т-клеток антигены, которые инициируют В-клеточную пролиферацию без привлечения Т-лимфоцитов CD4 и являются слабыми иммуногенами у детей до 2 лет. Конъюгация полисахарида с белковым носителем вызывает Т-клеточный ответ у младенцев и позволяет создать иммуногенные вакцины против *H. influenzae* типа b, *S. pneumoniae* и *N. meningitidis.*

Стандарты и рекомендации по детской иммунизации в США (рис. 94.1 и 94.2) сформулированы Консультативным комитетом по иммунизационной практике Центров по контролю и профилактике заболеваний (ACIP), Американской академией педиатрии и Американской академией семейных врачей. Поскольку в США иммунизация является необходимым условием приема в школу, около 95% детей, посещающих детские сады, вакцинированы против распространенных инфекционных заболеваний. ACIP рекомендует стандартную вакцинацию против 16 заболеваний (рис. 94.1). Прививочный календарь включает 23 инъекции за 4–5 визитов к врачу до 18-месячного возраста. Дети с повышенным риском пневмококковой инфекции должны также получать пневмококковую полисахаридную вакцину. Младенцы и дети с повышенным риском менингококковой инфекции должны получать 2–4 дозы менингококковой серии в зависимости от возраста. Дети, которым прививки не были сделаны своевременно, должны вакцинироваться по календарю дополнительной, туровой, иммунизации (*англ.* catch-up immunization — иммунизация «вдогонку»), насколько возможно быстро. Недоношенные дети, независимо от веса при рождении, должны получать вакцинацию в том же хронологическом возрасте и по тому же календарю, что и доношенные (см. рис. 94.2). Единственным исключением является введение вакцины против гепатита В младенцам, вес которых менее 2000 г, в возрасте 1 месяца, вместо прививки сразу после рождения, если их матери являются HBsAg-отрицательными (отрицательный результат теста на поверхностный антиген вируса гепатита В). Подросткам прививка проводится в возрасте 11–12 лет (рис. 94.1) с завершением любой вакцинационной серии в возрасте 13–18 лет и бустерной вакцинацией от *N. meningitidis* в возрасте 16 лет.

Вакцинация проводится после получения информированного согласия. **Национальный акт о поствакцинальных осложнениях** требует, чтобы врачи предоставляли родителям копию **Информационного листка о вакцинации**, подготовленного Центрами по профилактике и контролю заболеваний (CDC) (http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html), до проведения вакцинации.

Эти рекомендации следует читать вместе с примечаниями.
Если вакцинация не начата вовремя, необходима вакцинация «вдогонку» (*англ.* catch-up vaccination) при первой же возможности (зеленые полосы).
Для определения интервалов между дозами см. Календарь дополнительной (туровой) вакцинации (рис. 94.2). Прививки, необходимые для школы, и подростковые прививки выделены серым цветом.

Вакцина	Рождение	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	19–23 мес.	2–3 года	4–6 лет	7–10 лет	11–12 лет	13–15 лет	16 лет	17–18 лет
Гепатит B[1] (HepB)	1-я доза	2-я доза			3-я доза												
Ротавирус[2] (RV), RV1 (2-дозовая), RV5 (3-дозовая)			1-я доза	2-я доза	См. прим. 2												
Дифтерия, столбняк, ацеллюлярный коклюш[3] (DTaP < 7 лет)			1-я доза	2-я доза	3-я доза		4-я доза					5-я доза					
Haemophilus influenzae типа b[4] (Hib)			1-я доза	2-я доза	См. прим. 4		3-я или 4-я доза, см. прим. 4										
Пневмококковая конъюгированная[5] (PCV13)			1-я доза	2-я доза	3-я доза		4-я доза										
Инактивированный полиовирус[6] (IPV < 18 лет)			1-я доза	2-я доза	3-я доза							4-я доза					
Грипп[7] (IIV)					Ежегодная вакцинация (IIV) 1 или 2 дозы									Ежегодная вакцинация (IIV) 1 доза			
Корь, паротит, краснуха[8] (MMR)					См. прим. 8		1-я доза					2-я доза					
Варицелла[9] (VAR)							1-я доза					2-я доза					
Гепатит A[10] (HepA)							2-дозовая серия, см. прим. 10										
Менингококковая[11] (Hib-MenCY ≥ 6 нед.; MenACWY-D ≥ 9 мес.; MenACWY-CRM ≥ 2 мес.			См. прим. 11											1-я доза		1-я доза	
Столбняк, дифтерия, ацеллюлярный коклюш[12] (Tdap ≥ 7 лет)														Tdap			
Вирус папилломы человека[13] (HPV)														См. прим. 13			
Менингококковая B[14]														См. прим. 11			
Пневмококковая полисахаридная [15] (PPSV23)														См. прим. 5			

Рекомендованный возрастной диапазон для всех детей

Рекомендованный возрастной диапазон для иммунизации «вдогонку»

Рекомендованный возрастной диапазон для групп высокого риска

Рекомендованный возрастной диапазон для групп невысокого риска, которые могут получать вакцинацию по индивидуальному решению

Нет рекомендаций

РИС. 94.1 Рекомендованный календарь иммунизации для детей и подростков от 0 до 18 лет в США.
(Одобрен Консультативным комитетом по иммунизационной практике, Американской академией педиатрии, Американской академией семейных врачей и Американской коллегией акушеров-гинекологов.
http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html.)
(Если вакцинация начата несвоевременно, см. Календарь дополнительной (туровой) вакцинации (англ. catch-up vaccination), рис. 94.2)

Примечания

Для дополнительной информации по вакцинам, упомянутым ниже, см. www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.
Для рекомендаций по вакцинации лиц от 19 лет и старше см. Календарь иммунизации для взрослых.

Дополнительная информация

- Информацию о противопоказаниях и мерах предосторожности можно получить в Общих рекомендациях по иммунизации Консультативного комитета по иммунизационной практике (ACIP).
- При расчете интервалов между дозами следует учитывать, что 4 недели = 28 дням. Интервал 4 месяца и более считается по календарным месяцам.
- Дозы вакцины, назначаемые ≤ 4 дней до минимального интервала, считаются валидными. Дозы вакцины, назначаемые ≥ 5 дней после минимального интервала или минимального возраста, не считаются валидными и должны быть повторены в положенный срок. Повторная доза вводится через рекомендованный минимальный интервал после невалидной дозы.
- Информация о вакцинации, необходимой для путешествий, — на сайте www.cdc.gov/travel/.
- Информация о вакцинации лиц с первичным и вторичным иммунодефицитом в таблице 13 *Вакцинация лиц с первичным и вторичным иммунодефицитом* в Общих рекомендациях по иммунизации ACIP (www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf).

1. Вакцина против гепатита B (HepB). (Минимальный возраст — сразу после рождения).

Плановая вакцинация:

После рождения:

- Моновалентная вакцина HepB вводится всем новорожденным в течение первых суток жизни.
- Младенцам, родившимся от матерей с поверхностным антигеном гепатита B (HBsAg), назначается вакцина HepB и 0,5 мл иммуноглобулина гепатита B (HBIG) не позднее 12 часов после рождения. Тест на HBsAg и антитела к HBsAg следует провести в возрасте 9–12 месяцев (предпочтительно в первый плановый визит к педиатру) или через 1–2 месяца после завершения вакцинальной серии HepB, если вакцинация была отложена.
- Если HBsAg статус матери неизвестен, вакцина HepB назначается в течение 12 часов после рождения, независимо от веса ребенка. Младенцам весом менее 2000 г в дополнение к вакцине назначается HBIG не позднее 12 часов после рождения. HBsAg-статус матери необходимо определить как можно раньше; если мать HBsAg-положительна, HBIG назначается младенцам весом 2000 г и более как можно раньше, но не позднее, чем через 7 дней после рождения.

Последующие дозы:

- Вторая доза назначается в возрасте 1–2 месяцев. Для детей до 6 недель используется моновалентная вакцина HepB.
- Младенцы, не получившие дозу при рождении, должны получить 3 дозы вакцины HepB по графику 0, 1, 2 месяца и 6 месяцев, начав вакцинацию как можно раньше (рис. 94.2).
- Вторая доза назначается через 1–2 месяца после первой (минимальный интервал 4 недели), третья доза — через 8 недель после второй и через 16 недель после **первой** дозы. Последняя (3-я или 4-я доза) должна назначаться **не ранее возраста 24 недели**.
- Назначение всех 4 доз вакцины HepB разрешено, если после рождения вводилась комбинированная вакцина, содержащая HepB.

Вакцинация «вдогонку»:

- Невакцинированные лица должны завершить 3-дозовую серию.
- Двухдозовая серия с интервалом 4 месяца с использованием взрослой вакцины Recombivax HB лицензирована для иммунизации детей от 11 до 15 лет.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2.

2. Вакцина против ротавируса (RV). (Минимальный возраст: 6 недель для RV1 (Rotarix) и для RV5 (RotaTeq).)

Плановая вакцинация:

- Вакцина назначается всем младенцам:

1. Вакцина Rotarix назначается в две дозы в возрасте 2 и 4 месяцев.
2. Вакцина RotaTeq назначается в три дозы в возрасте 2, 4 и 6 месяцев.
3. Если одна из доз в серии вакцина RotaTeq (или тип вакцины неизвестен), назначается 3-дозовая серия.

Вакцинация «вдогонку»:

- Максимальный возраст 1-й дозы в серии – 14 недель 6 дней; вакцинацию нельзя начинать в возрасте 15 недель или старше.
- Максимальный возраст последней дозы в серии — 8 месяцев.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2.

3. Дифтерии, столбняк и ацеллюлярный коклюш (DTaP). (Минимальный возраст 6 недель; исключение DTaP-IPV (Kinrix, Quadracel): 4 года).

Плановая вакцинация:

- DTaP назначается в серии из 5 доз в возрасте 2, 4, 6 и 15–18 месяцев и 4–6 лет; 4-я доза может быть назначена в возрасте 12 месяцев при условии, что с третьей дозы прошло не менее 6 месяцев.
- Внеплановое раннее назначение 4-й дозы: если 4-я доза DTaP назначена через 4 месяца после 3-й и ребенку при этом было 12 месяцев или более, нет необходимости повторять дозу.

Вакцинация «вдогонку»:

- 5-я доза не нужна, если 4-я вводится в возрасте 4 года или старше.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2.

4. Конъюгированная вакцина против Haemophilus influenzae типа b. (Минимальный возраст: 6 недель для PRP-T(ActHIB, DTap-IPV/Hib (Pentacel), Hiberix и Hib-MenCY (MenHibrix), PRP-OMP (PedvaxHIB.)

Плановая вакцинация:

- Назначается 2- или 3-дозовая первичная серия и бустерная доза (доза 3 или 4, в зависимости от типа вакцины в первичной серии) в возрасте 12–15 месяцев для завершения серии.
- Первичная серия вакцин ActHIB, MenHibrix, Hiberix или Pentacel состоит из 3 доз, назначаемых в возрасте 2, 4 и 6 месяцев.
- Первичная серия PedvaxHIB состоит из 2 доз в возрасте 2 и 4 месяцев; доза в возрасте 6 месяцев не назначается.
- Одна бустерная доза (доза 3 или 4 в зависимости от первичной серии) назначается в возрасте 12–15 месяцев.
- Рекомендации по использованию вакцины MenHibrix у пациентов с повышенным риском менингококковой инфекции см. в примечании по использованию менингококковой вакцины.

Вакцинация «вдогонку»:

- Если доза 1 назначается в возрасте 12–14 месяцев, вторая доза должна быть назначена не ранее чем через 8 недель после первой независимо от типа вакцины первичной серии.
- Если обе дозы были PRP-OMP (PedvaxHIB или COMVAX) и назначены до первого дня рождения, третья (и последняя доза) назначается в возрасте от 12 до 59 месяцев, но не ранее, чем через 8 недель после 2-й дозы.
- Если доза 1 назначается в возрасте 7–11 месяцев, вторая доза должна быть назначена не ранее, чем через 4 недели после первой, а третья (и последняя доза) назначается в возрасте от 12 до 15 месяцев или через 8 недель после 2-й дозы (смотря что наступит раньше).
- Если доза 1 назначается до первого дня рождения, а вторая до возраста 15 месяцев, третья (и последняя доза) назначается спустя 8 недель.
- Невакцинированные дети в возрасте 15–59 месяцев должны получать только одну дозу.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2. Для использования вакцины MenHibrix см. примечание для менингококковой вакцины.

Вакцинация лиц с высоким риском

Дети в возрасте от 12 до 59 месяцев, имеющие высокий риск Hib-инфекции, включая детей, получающих химиотерапию; детей с анатомической или функциональной асплинией (серповидноклеточной болезнью); иммунодефицитом (ВИЧ-инфекцией); дефицитом иммуноглобулинов или компонентов комплемента, не получившие или получившие только 1 дозу Hib-вакцины до возраста 12 месяцев, должны получить 2 дополнительные дозы вакцины с интервалом 8 недель. Дети, получившие 2 дозы до возраста 12 месяцев, должны получить одну дополнительную дозу.

- Пациенты до 5 лет, проходящие курс химио- или лучевой терапии, должны получить дозу Hib-вакцины в течение 14 дней после начала терапии, а повторные дозы по крайней мере через 3 месяца после окончания терапии.
- Реципиенты гемпоэтических стволовых клеток должны получить 3 дозы Hib-вакцины; первую дозу через 6–12 месяцев после успешной трансплантации независимо от истории вакцинации (интервал между дозами 4 недели).
- Единичная доза Hib-вакцины назначается неиммунизированным* детям и подросткам от 15 месяцев и старше, которым назначена спленэктомия; если возможно, вакцина вводится за 14 дней до процедуры.
- Hib-вакцина не рекомендуется детям от 5 лет и старше, однако 1 доза Hib-вакцины должна быть назначена детям от 5 лет и старше с анатомической или функциональной асплинией (серповидноклеточной болезнью) и неиммунизированным детям и подросткам от 5 до 18 лет с ВИЧ-инфекцией.

** Неиммунизированными считаются дети, не получившие первичную серию или бустерную дозу или по крайней мере 1 дозу Hib-вакцины после возраста 14 месяцев.*

5. Пневмококковые вакцины. (Минимальный возраст: 6 недель для PCV13; 2 года для PPSV23.)

Плановая вакцинация PCV13:

- 4-дозовая серия, возраст 2, 4, 6 и 12–15 месяцев.

Вакцинация «вдогонку» PCV13:

- Назначается 1 доза вакцины PCV13 всем здоровым детям в возрасте от 24 до 59 месяцев, не получившим своевременно полную серию.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2.

Вакцинация лиц с высоким риском

- Если возможно, все рекомендованные дозы PCV13 должны быть назначены до вакцинации PPSV23.
- Дети от 2 до 5 лет с любым из следующих заболеваний: хроническая болезнь сердца (особенно цианотический порок сердца и сердечная недостаточность), хроническая болезнь легких (в том числе астма при лечении высокими дозами кортикостероидов), сахарный диабет, утечка цереброспинальной жидкости, кохлеарные импланты, серповидноклеточная болезнь и другие гемоглобинопатии, анатомическая и функциональная аспления, ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром; прием иммуносупрессоров или лучевая терапия, в том числе при злокачественных опу-

холях, лейкозах, лимфоме, болезни Ходжкина, после трансплантации органов; врожденный иммунодефицит:

1. Назначается 1 доза PCV13 при незавершенной 3-дозовой серии.
2. Назначаются 2 дозы PCV13 с интервалом 8 недель при отсутствии вакцинации или получении менее 3 доз PCV13.
3. Минимальный интервал между дозами PCV13 — 8 недель.
4. При отсутствии вакцинации PPSV23 в анамнезе назначается PPSV23 не ранее, чем через 8 недель после последней по времени дозы PCV13.

- Дети и подростки от 6 до 18 лет со следующими заболеваниями: утечка цереброспинальной жидкости, кохлеарные импланты, серповидноклеточная болезнь и другие гемоглобинопатии, анатомическая и функциональная аспления, врожденный или приобретенный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром; заболевания, связанные с приемом иммуносупрессоров или лучевой терапией, включая злокачественные опухоли, лейкозы, лимфомы, болезнь Ходжкина, генерализованные злокачественные заболевания; трансплантация солидных органов, множественная миелома:

1. Если пациент не получал ни PCV13, ни PPSV23, назначается 1 доза PCV13 и спустя 8 недель — доза PPSV23.
2. Если пациент получал PCV13, но не получал PPSV23, назначается 1 доза PPSV23 через 8 недель после последней по времени дозы PCV13.
3. Если пациент получал PPSV23, но не получал PCV13, назначается 1 доза PCV13 через 8 недель после последней по времени дозы PPSV23.
4. Детям и подросткам от 6 до 18 лет с хронической болезнью сердца (особенно цианотическим пороком сердца и сердечной недостаточностью), хронической болезнью легких (в том числе астмой при лечении высокими дозами кортикостероидов), сахарным диабетом, алкоголизмом, хронической болезнью печени, которые не получали PPSV23, назначается 1 доза PPSV23. Если ранее пациент получал PCV13, доза PPSV23 назначается через 8 недель после предшествующей дозы PCV13.

- Единичная ревакцинация PPSV23 назначается через 5 лет после первой дозы детям с серповидноклеточной болезнью и другими гемоглобинопатиями, анатомической и функциональной асплением, врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом; заболеваниями, связанными с приемом иммуносупрессоров или лучевой терапией (включая злокачественные опухоли, лейкозы, лимфомы, болезнь Ходжкина, генерализованные злокачественные заболевания), с трансплантатами солидных органов, множественной миеломой.

6. Инактивированная полиовирусная вакцина (IPV). (Минимальный возраст: 6 недель.)

Плановая вакцинация

- Назначается 4-дозовая серия IPV в возрасте 2, 4 и 6–18 месяцев, последняя доза — в возрасте от 4 до 6 лет. Последняя доза серии назначается после 4-го дня рождения и по крайней мере через 6 месяцев после предыдущей дозы.

Вакцинация «вдогонку»

- В первые 6 месяцев жизни (минимальный возраст) и минимальные интервалы являются только рекомендациями для лиц с высоким риском контакта с полиовирусом (поездка в эндемичные районы или эпидемия).
- Если 4 дозы назначаются до возраста 4 года, дополнительная доза должна быть назначена в возрасте от 4 до 6 лет и по крайней мере через 6 месяцев после предыдущей дозы.
- 4-я доза не обязательна, если 3-я была введена в возрасте 4 лет или старше и по крайней мере через 6 месяцев после предыдущей дозы.
- Если в одной серии назначались и пероральная вакцина (OPV), и IPV, необходимы все 4 дозы, независимо от возраста ребенка. Если назначалась только OPV и все дозы были введены до 4 лет, 1 доза IPV должна быть назначена после 4-летнего возраста, по крайней мере через 4 недели после последней дозы OPV.
- IPV не рекомендуется жителям США старше 18 лет.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2.

7. Вакцины против гриппа. (Минимальный возраст: 6 месяцев для инактивированной вакцины (IIV), 18 лет для рекомбинантной вакцины (RIV).

Плановая вакцинация

- Вакцина назначается ежегодно всем детям, начиная с возраста 6 месяцев.

Дети от 6 месяцев до 8 лет

- Две дозы сезонной вакцины с интервалом 4 недели.

Дети от 9 лет и старше

- Назначается 1 доза

8. Корь, паротит и краснуха (MMR). (Минимальный возраст плановой вакцинации: 12 месяцев.)

Плановая вакцинация

- Назначается 2-дозовая серия вакцины MMR в возрасте 12–15 месяцев и 4–6 лет. Вторая доза может назначаться до 4 лет, но не ранее, чем через 4 недели после 1-й дозы.
- Назначается 1 доза вакцины MMR младенцам в возрасте от 6 до 11 месяцев до отъезда из США за рубеж. Эти дети должны быть ревакцинированы двумя дозами вакцины MMR в возрасте от 12 до 15 месяцев (1-я доза), вторая доза — через 4 недели.
- Назначаются 2 дозы вакцины MMR детям в возрасте 12 месяцев и старше до отъезда из США за рубеж. Первая доза назначается в возрасте 12 месяцев, вторая доза — через 4 недели.

Вакцинация «вдогонку»

- Дети школьного возраста должны быть привиты 2 дозами вакцины MMR с минимальным интервалом между дозами 4 недели.

9. Вакцина против вируса варицелла (VAR). (Минимальный возраст: 12 месяцев.)

Плановая вакцинация

- Назначается 2-дозовая серия вакцины VAR в возрасте 12–15 месяцев и 4–6 лет. Вторая доза может назначаться до 4 лет, но не ранее, чем через 3 месяца после 1-й дозы. Если вторая доза была введена по крайней мере через 4 недели после первой, она считается валидной.

Вакцинация «вдогонку»

- Все дети и подростки от 7 до 18 лет должны быть вакцинированы 2 дозами вакцины VAR. Детям от 7 до 12 лет рекомендуется минимальный интервал между дозами 3 месяца; если вторая доза была введена по крайней мере через 4 недели после первой, она считается валидной. Для детей 13 лет и старше минимальный интервал между дозами 4 недели.

10. Вакцина против гепатита А (HepA). (Минимальный возраст: 12 месяцев.)

Плановая вакцинация

- Рекомендуется начинать 2-дозовую серию в возрасте от 12 до 23 месяцев; интервал между дозами 6–12 месяцев.
- Дети, получившие только одну дозу вакцины HepA до возраста 24 месяца, должны получить вторую дозу через 6–18 месяцев после первой.
- Если ребенок не получил вакцину до возраста 2 года, могут быть назначены две дозы с интервалом 6–18 месяцев, если желателен иммунитет против гепатита А.

Вакцинация «вдогонку»

- Минимальный интервал между двумя дозами — 6 месяцев.

Особые популяции

- Две дозы вакцины HepA с интервалом 6 месяцев назначаются ранее не вакцинированным лицам, проживающим в районах, где вакцинация проводится в более старшем возрасте, или имеющим высокий риск инфекции. Группа риска включает людей, живущих или работающих в эндемичных областях; гомосексуалистов; лиц, использующих внутривенные наркотики; лиц, имеющих дело с приматами, инфицированными вирусом гепатита А; людей с нарушениями гемокоагуляции и хронической болезнью печени; лиц, усыновивших детей из эндемичных стран и регионов (в первые 60 дней).

11. Менингококковые вакцины. (Минимальный возраст: 6 недель для Hib-MenCY (MenHibrix); 2 месяца для MenACWY-CRM (Menveo); 9 месяцев для MenACWY-D (Menactra); 10 лет для серогруппы B менингококковых вакцин (MenB): MenB-4C (Bexsero) и MenB-FHbp (Trumenba).)

Плановая вакцинация

- Назначается одна доза Menactra или Menveo в возрасте 11–12 лет с бустерной дозой в возрасте 16 лет.
- Вакцинация детей от 2 месяцев до 18 лет с заболеваниями высокого риска: см. «Менингококковая конъюгированная вакцина ACWY для людей с заболеваниями высокого риска и других лиц, имеющих повышенный риск».

Вакцинация «вдогонку»

- Вакцина Menactra или Menveo назначается в возрасте от 13 до 18 лет ранее не вакцинированным лицам.
- Если 1-я доза назначается в возрасте 13–15 лет, бустерная доза должна быть назначена в возрасте 16–18 лет с минимальным интервалом между дозами 8 недель.
- Если 1-я доза назначается в возрасте 16 лет или старше, бустерная доза не требуется.
- Другие инструкции см. на рис. 94.2.

Меры предосторожности

- Молодые люди 16–23 лет (предпочтительно 16–18 лет), не входящие в группу риска менингококковых заболеваний, могут получить 2-дозовую серию либо Bexsero (0, ≥ 1 месяц), либо Trumenba (0, 6 месяцев) для кратковременной защиты от большинства штаммов менингококков серогруппы B. Две вакцины MenB не являются взаимозаменяемыми; один и тот же тип вакцины должен использоваться для обеих доз.
- Если вторая доза Trumenba назначается с интервалом менее 5 месяцев, третья доза должна быть назначена через 6 месяцев после первой; минимальный интервал между 2-й и 3-й дозой — 4 недели.

Менингококковая конъюгированная вакцина ACWY для лиц с заболеваниями высокого риска и других лиц, имеющих повышенный риск.

Дети с анатомической и функциональной аспленией (включая серповидноклеточную болезнь), с ВИЧ-инфекцией, а также дети с хроническим дефицитом компонентов комплемента (в том числе с наследственным дефицитом C3, C5–9, properдина, фактора D, фактора H, или принимающие препарат экулизумаб):

- **Menveo**
  - *Дети, начавшие вакцинацию в 8 недель.* Дозы в возрасте 2, 4, 6 и 12 месяцев.
  - *Невакцинированные дети, начинающие вакцинацию в возрасте от 7 до 23 месяцев.* Две первичные дозы, вторая доза — через 12 недель после первой и после 1-го дня рождения.

- *Дети старше 24 месяцев, ранее не получавшие вакцину.* Две первичные дозы — с интервалом 8 недель.

• **MenHibrix**
- *Дети, начавшие вакцинацию в 6 недель.* Дозы в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 месяцев.
- Если первая доза назначается в возрасте 12 месяцев или позже, суммарно 2 дозы должны быть назначены с интервалом 8 недель, чтобы обеспечить защиту от серогрупп C и Y.

• **Menactra**
- Дети с анатомической и функциональной асплением и ВИЧ-инфекцией
  - *Дети 24 месяцев и старше, не получившие полную серию.* Назначаются 2 первичные дозы с интервалом по крайней мере 8 недель. Если Menactra назначается ребенку с асплением (включая серповидноклеточную болезнь) или ВИЧ-инфекцией, ее нельзя назначать ранее 2-летнего возраста и по крайней мере 4 недели спустя после завершения вакцинации PCV13 (все три дозы).
- Дети с хроническим дефицитом компонентов комплемента
  - *Дети от 9 до 23 месяцев*. Назначаются две первичные дозы с интервалом 12 недель.
  - *Дети 24 месяцев и старше, не получившие полную серию.* Назначаются 2 первичные дозы с интервалом по крайней мере 8 недель.
- Все дети из группы высокого риска
  - Если Menactra назначается ребенку с высоким риском менингококковой инфекции, рекомендуется давать Menactra до или одновременно с DTaP.

Менингококковая B вакцина для лиц с заболеваниями высокого риска и других лиц, имеющих повышенный риск:

Дети с анатомической и функциональной асплением (включая серповидноклеточную болезнь), с ВИЧ-инфекцией, а также дети с хроническим дефицитом компонентов комплемента (в том числе с наследственным дефицитом C3, C5–9, пропердина, фактора D, фактора H или принимающие препарат экулизумаб):

• **Bexsero или Trumenba**
- *Подростки от 10 лет и старше, не получившие полную серию.* Назначается 2-дозовая серия Bexsero с интервалом между дозами по крайней мере 1 месяц или 3-дозовая серия Trumenba: вторая доза через 1–2 месяца после первой, третья по крайней мере через 6 месяцев после первой. Эти две вакцины MenB не являются взаимозаменяемыми; один и тот же тип вакцины должен использоваться для всех доз.

Дети, отъезжающие или живущие в регионах, где менингококковая инфекция является эндемической

• Назначается соответствующая возрасту формула и серия Menactra или Menveo для защиты от серогрупп A и W. Ранее назначенной вакцины MenHibrix недостаточно для путешествий в эндемичные страны, поскольку она не содержит серогруппы A и W.

Дети из группы риска при вспышках менингококковой инфекции определенных серогрупп

• Серогруппы A, C, W или Y. Назначается или завершается соответствующая возрасту серия MenHibrix, Menactra или Menveo.
• Серогруппа B. Назначается 2-дозовая серия Bexsero с интервалом между дозами по крайней мере 1 месяц или 3-дозовая серия Trumenba: вторая доза через 1–2 месяца после первой, третья по крайней мере через 6 месяцев после первой. Эти две вакцины MenB не являются взаимозаменяемыми; один и тот же тип вакцины должен использоваться для всех доз.

12. Столбняк, дифтерия и ацеллюлярный коклюш (вакцина Tdap). (Минимальный возраст: 10 лет как для Boostrix, так и для Adacel.)

Плановая вакцинация
• Назначается 1 доза вакцины Tdap всем подросткам в возрасте 11–12 лет.
• Tdap может назначаться независимо от того, сколько времени прошло после последней вакцинации против столбняка-дифтерии (Td).
• Одна доза Tdap назначается беременным девочкам-подросткам при каждой беременности (предпочтительно в начале периода с 27 по 36 неделю гестации) независимо от того, сколько времени прошло с предыдущей Td или Tdap вакцинации.

Вакцинация «вдогонку»
• Дети от 7 лет и старше, не получившие полную дозу вакцины DTaP, должны получить вакцину Tdap в виде 1 дозы (предпочтительно первой); если требуются дополнительные дозы, используют Td вакцину. Детям 7–10 лет, которые получают дозу Tdap как часть вакцинации «вдогонку», может быть назначена подростковая доза Tdap в возрасте 11–12 лет.
• Подростки от 11 до 18 лет, не получившие вакцину Tdap, должны получить необходимую дозу, а затем бустерные дозы вакцины Td каждые 10 лет.
• Внеплановые дозы вакцины DTaP:
  - Внеплановая доза, полученная ребенком 7–10 лет, может считаться частью вакцинальной серии «вдогонку». Эта доза может считаться подростковой Tdap дозой или ребенок может получить бустерную дозу Tdap в возрасте 11–12 лет.
  - Доза, внепланово назначенная подростку от 11 до 18 лет, может считаться подростковой Tdap бустерной дозой.
• Другие инструкции см. на рис. 94.2.

13. Вакцина против вируса папилломы человека (HPV). (Минимальный возраст: 9 лет для 4vHPV (Gardasil) и 9vHPV (Gardasil 9).)

Плановая вакцинация и вакцинация «вдогонку»
• Назначается двухдозовая серия HPV вакцины по графику 0, 6–12 месяцев всем подросткам в возрасте 11–12 лет. Вакцинальную серию можно начать в возрасте 9 лет.
• HPV вакцина назначается всем подросткам до 18 лет, ранее не вакцинированным. Количество рекомендованных доз зависит от возраста назначения первой дозы.
• Если вакцинация начата до 15 лет, рекомендованный график — 2 дозы HPV вакцины 0, 6–12 месяцев.
• Если вакцинация начата после 15 лет, рекомендованный график — 3 дозы HPV вакцины 0, 1–2, 6 месяцев.
• Доза вакцины, введенная через более короткий интервал, должна быть повторена в рекомендованный срок.
  - При 2-дозовом графике минимальный интервал между первой и второй дозой — 5 месяцев. Если вторая доза вводится раньше, третья доза должна быть введена минимум через 12 недель после второй и минимум через 5 месяцев после первой.
  - При 3-дозовом графике минимальный интервал между первой и второй дозой — 4 недели, между второй и третьей дозой — 12 недель и 5 месяцев — между первой и третьей дозой. Если интервалы короче, доза должна быть повторена через следующий минимальный интервал после последней дозы.

Особые группы населения
• Детям с историей сексуального насилия HPV вакцина назначается в возрасте 9 лет.
• Пациентам с нарушенным иммунитетом, в том числе ВИЧ-инфицированным, назначается 3-дозовая серия 0, 1–2 и 6 месяцев независимо от возраста начала вакцинации.
• Вакцинация против вируса папилломы человека не рекомендуется во время беременности, хотя нет данных о том, что вакцина причиняет вред. Если беременность обнаруживается уже после начала серии, следующая доза откладывается до окончания беременности. Перед вакцинацией тест на беременность не требуется.

Большинство вакцин вводится внутримышечно или подкожно. Предпочтительными участками для инъекций являются переднебоковая поверхность бедра у младенцев и дельтовидная область у более старших детей и взрослых. Множественные вакцины могут вводиться одновременно в разные анатомические области (например, в разные конечности или на расстоянии более 5 см друг от друга), без снижения иммунного ответа. Вакцина MMR и вакцина против ветряной оспы должны вводиться либо одновременно, либо с интервалом более 28 дней. Конъюгированная и полисахаридная пневмококковые вакцины (если показаны обе) должны вводиться с интервалом по крайней мере 8 недель, при этом конъюгированная вакцина должна, по возможности, вводиться первой. Тест на туберкулез (кожная проба или анализ крови на гамма-интерферон) может быть выполнен во время вакцинации. Если тест на туберкулез не выполнен во время визита к врачу для проведения MMR вакцинации, тестирование следует отложить на 6 недель, так как вакцина MMR временно подавляет ответ на туберкулиновый антиген. Назначение продуктов крови и иммуноглобулина может снизить ответ на живые вакцины, если они вводятся до истечения рекомендованного интервала.

Общие противопоказания для вакцинации включают серьезные аллергические реакции (анафилаксию) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины, нарушения иммунитета или беременность (живые вакцины), а также умеренные или тяжелые острые заболевания с повышенной температурой или без нее. Анафилактоподобные реакции на яйца в анамнезе традиционно считались противопоказанием для вакцин против гриппа и желтой лихорадки, которые про-

Вакцина	Минимальный возраст 1-й дозы	Минимальный интервал между дозами			
		Дозы 1 и 2	Дозы 2 и 3	Дозы 3 и 4	Дозы 4 и 5
Дети в возрасте от 4 месяцев до 6 лет					
Гепатит B[1]	После рождения	4 недели	8 недель и по крайней мере 16 недель после 1-й дозы. Минимальный возраст последней дозы — 24 месяца		
Ротавирус[2]	6 недель	4 недели	4 недели		
Дифтерия, столбняк, ацеллюлярный коклюш[3]	6 недель	4 недели	4 недели	6 месяцев	6 месяцев
Haemophilus influenzae типа b4 (Hib)	6 недель	4 недели, если 1-я доза получена до 1-го дня рождения. 6 недель (перед последней дозой), если 1-я доза получена от 12 до 14 месяцев. Если 1-я доза получена в возрасте 15 месяцев и старше, дальнейшие дозы не требуются	4 недели, если текущий возраст до 12 месяцев и первая доза введена до 7 месяцев, и по крайней мере 1 предыдущая доза PRP-T (ActHib, Pentacel, Hiberix или неизвестна) 8 недель и возраст 12–59 месяцев для последней дозы: • если текущий возраст до 12 месяцев и 1-я доза введена от 7 до 11 месяцев ИЛИ • если текущий возраст 12–59 месяцев, и 1-я доза введена до 1-го дня рождения, а 2-я — до возраста 15 месяцев ИЛИ • если обе дозы PRP-OMP (PedvaxHIB, Comvax) и введены до 1-го дня рождения Если 1-я доза получена в возрасте 15 месяцев и старше, дальнейшие дозы не требуются	8 недель (перед последней дозой). Эта доза необходима только детям от 12 до 59 месяцев, которые получили 3 дозы до 1-го дня рождения	
Пневмококковая[5]	6 недель	4 недели, если 1-я доза получена до 1-го дня рождения. 8 недель (перед последней дозой для здоровых детей), если 1-я доза получена в возрасте 1 год и старше. Если 1-я доза получена в возрасте 24 месяца и старше, дальнейшие дозы не требуются	4 недели, если текущий возраст до 12 месяцев и первая доза введена до 7 месяцев 8 недель (перед последней дозой для здоровых детей), если предыдущая доза получена в возрасте 7–11 месяцев (необходимо подождать до возраста 12 месяцев) ИЛИ если текущий возраст 12 месяцев и старше и хотя бы одна доза введена до возраста 12 месяцев. Если предыдущая доза получена в возрасте 24 месяца и старше здоровым детям, дальнейшие дозы не требуются	8 недель (перед последней дозой). Эта доза необходима только детям от 12 до 59 месяцев, которые получили 3 дозы до возраста 12 месяцев или детям из группы высокого риска, получившим 3 дозы в любом возрасте	
Инактивированный полиовирус[6]	6 недель	4 недели	4 недели	6 месяцев (минимальный возраст последней дозы — 4 года)	
Корь, паротит, краснуха[8]	12 месяцев	4 недели			
Варицелла[9]	12 месяцев	3 месяца			
Гепатит A[10]	12 месяцев	6 месяцев			
Менингококковая[11] (Hib-MenCY > 6 нед.; MenACWY-D > 9 мес.; MenACWY-CRM > 2 мес.	6 недель	8 недель	См. примечание[11]	См. примечание[11]	
Дети и подростки в возрасте от 7 до 18 лет					
Менингококковая[11] (MenACWY-D > 9 мес.; MenACWY-CRM > 2 мес.	Неприменимо	8 недель			
Столбняк дифтерия, ацеллюлярный коклюш[12]	7 лет[12]	4 недели	4 недели, если предыдущая доза DTaP/DT получена до 1-го дня рождения 6 месяцев (перед последней дозой), если 1-я доза DTaP/DT или Tdap/Td получена в 1-й день рождения или позже	6 месяцев, если первая доза DTaP/DT получена до 1-го дня рождения	
Вирус папилломы человека[13]	9 лет	Рекомендуются стандартные интервалы между дозами			
Гепатит A[10]	Неприменимо	6 месяцев			
Гепатит B[1]	Неприменимо	4 недели	6 недель и по крайней мере 16 недель после 1-й дозы		
Инактивированный полиовирус[6]	Неприменимо	4 недели	4 недели	6 месяцев	
Корь, паротит, краснуха[8]	Неприменимо	4 недели			
Варицелла[9]	Неприменимо	3 месяца, в возрасте до 13 лет; 4 недели, в возрасте старше 13 лет			

РИС. 94.2 Календарь дополнительной (туровой) вакцинации (англ. catch-up vaccination — вакцинация «вдогонку») для лиц от 4 до 18 лет, которые начали вакцинацию с опозданием или отстают от графика вакцинации более чем на 1 месяц (США, 2017 год). Представлен график и минимальные интервалы между дозами для тех, кому вакцинация проводится с опозданием. Вакцинальная серия не должна начинаться заново независимо от того, сколько времени прошло между дозами. Необходимо руководствоваться разделом, соответствующим возрасту ребенка. Таблицу следует использовать в сочетании с Рекомендованным календарем иммунизации и примечаниями (см. Примечания к рис. 94.1). (Одобрен Консультативным комитетом по иммунизационной практике, Американской академией педиатрии, Американской академией семейных врачей и Американской коллегией акушеров-гинекологов. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html.)

изводятся с использований эмбрионов куриных яиц; однако в 2016 году ACIP рекомендовал использование лицензированных вакцин от гриппа даже у лиц с аллергией на яйца. Современные вакцины против кори и паротита, которые готовятся на культуре фибробластов куриного эмбриона, не содержат значительного количества яичных белков и могут назначаться детям с аллергией на яйца в анамнезе. Острые заболевания в легкой форме с или без повышения температуры, фаза выздоровления, недавний контакт с носителями инфекции, прием антибиотиков, грудное вскармливание, легкие/умеренные местные реакции или небольшой подъем температуры после предыдущей вакцинации, аллергия на пенициллин и другие препараты (не вакцины) или получение иммунотерапии **не являются противопоказаниями** для вакцинации.

Тяжелая иммуносупрессия, развившаяся в результате врожденного иммунодефицита, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), лейкоза, лимфомы, противоопухолевой терапии или длительного приема высоких доз кортикостероидов (≥ 2 мг/кг/день в течение > 2 недель) связана с осложнениями и является противопоказанием для использования живых вакцин. ВИЧ-инфицированным детям, не имеющим признаков выраженной иммуносупрессии, MMR вакцина рекомендуется в возрасте 12 месяцев и 4–6 лет. Вакцина против ветряной оспы противопоказана лицам с клеточным иммунодефицитом, однако может назначаться лицам с нарушенным гуморальным иммунитетом (гипогаммаглобулинемией или дисгаммаглобулинемией), а также ВИЧ-инфицированным детям без признаков иммуносупрессии в возрасте 12 месяцев (2 дозы с интервалом 3 месяца).

Национальный Акт о поствакцинальных осложнениях требует, чтобы сведения о любых клинически значимых осложнениях после вакцинации передавались в **Систему сообщений о нежелательных эффектах вакцинации**. О случаях заболеваний, против которых проводится вакцинация, необходимо сообщать в департамент здравоохранения округа или штата. В рамках Акта также учреждена **Национальная программа компенсаций в случае поствакцинальных осложнений**, предусматривающая возмещение ущерба здоровью, нанесенного вакцинацией, а также компенсацию в случае смерти в результате вакцинации, покрываемой медицинской страховкой.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика может включать антибиотики, иммуноглобулины или моноклональные антитела и вакцины (моновакцины или комбинированные вакцины). Она может назначаться до контакта с инфекцией, в случае перинатального контакта или после контакта лицам, имеющим высокий риск инфицирования. **Первичная профилактика** используется для предотвращения инфекции до первого заболевания. **Вторичная профилактика** используется для предотвращения рецидивов после перенесенной инфекции.

Менингококки

Первичная профилактика всем контактировавшим с лицами, зараженными *N. meningitidis*, должна быть проведена в возможно более короткие сроки (см. главу 100). Профилактика рекомендуется всем членам семьи, особенно маленьким детям; тем, кто контактировал с больным в детских дошкольных учреждениях в течение 7 дней до начала заболевания; тем, кто имел прямой контакт с инфицированными выделениями (через поцелуи, общую зубную щетку или столовые приборы) в течение 7 дней до начала заболевания; а также медицинским работникам, проводившим реанимацию рот в рот или эндотрахеальную интубацию в течение 7 дней до начала заболевания. Профилактика также рекомендуется лицам, которые часто спят или едят в одном помещении с больным; и лицам, которые находились рядом с больным в транспорте (например, в самолете) более 8 часов. Химиопрофилактика не показана при случайных контактах без непосредственного соприкосновения с секретами больного; при косвенных контактах, а также медицинскому персоналу, непосредственно не контактировавшему со слюной пациента. Рифампин дважды в день в течение 2 дней, цефтриаксон однократно и ципрофлоксацин однократно (детям старше 1 месяца) являются рекомендованными режимами. В случае резистентных микроорганизмов может использоваться азитромицин.

Столбняк

Все раны, в которые мог попасть возбудитель столбняка, должны быть немедленно обработаны: промывание водой с мылом, удаление инородных тел и омертвевшей ткани. Профилактика столбняка после ран и травм включает вакцинацию лиц с неполной иммунизацией и введение иммуноглобулинов при попадании в рану загрязнений (почва, фекалии, слюна), колотых ранах, ранах от снарядов, раздробленных ранах, ожогах и обморожениях (таблица 94.1).

Бешенство

Антирабический иммуноглобулин (АРИГ) и антирабическая вакцина чрезвычайно эффективны в качестве профилактики после контакта с зараженными животными, однако их польза неизвестна после появления симптомов. Поскольку бешенство является одной из самых смертоносных инфекций, выявление потенциального контакта и профилактика являются жизненно важными. Любое здоровое на вид домашнее животное (собака, кошка), которое кусает человека без очевидной причины, должно наблюдаться в течение 10 дней для выявления признаков бешенства, без назначения жертве немедленного лечения. Профилактика проводится в том случае, если известно, что у животного бешенство, или есть подозрение на бешенство, или во время периода наблюдения у животного появились признаки болезни. Пойманное дикое животное усыпляется (под контролем представителей эпидемических служб) без периода обсервации, а его мозг исследуют для выявления признаков бешенства. Если укусившее животное не поймано, особенно если оно дикое и принадлежит к виду, который является переносчиком бешенства в данном регионе, следует подозревать бешенство и назначить жертве профилактику. Потенциальными носителями болезни среди диких животных являются летучие мыши, еноты, скунсы, лисы, койоты и рыси. Профилактические меры также должны быть приняты после контакта с летучими мышами людей, которые могут не осознавать, что контакт имел место, или не обратить на него внимания (психически больной человек, спящий ребенок или ребенок, находящийся без присмотра). Местные органы здравоохра-

ТАБЛИЦА 94.1 Руководство по профилактике столбняка при стандартной обработке ран

	ЧИСТЫЕ, НЕБОЛЬШИЕ РАНЫ		ВСЕ ОСТАЛЬНЫЕ РАНЫ*	
ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ПРОТИВ СТОЛБНЯКА	**Dtap, Tdap или Td****	**ПСИГ*****	**Dtap, Tdap или Td****	**ПСИГ*****
Неизвестно или < 3 доз	Да	Нет	Да	Да
≥ 3 доз	Нет, если прошло < 10 лет с последней дозы противостолбнячной вакцины	Нет	Нет, если прошло < 5 лет с последней дозы противостолбнячной вакцины	Нет
	Да, если прошло ≥ 10 лет с последней дозы противостолбнячной вакцины	Нет	Да, если прошло ≥ 5 лет с последней дозы противостолбнячной вакцины	Нет

* Например, раны, в которые попала грязь, фекалии, почва или слюна; колотые раны; раны с вырванной тканью, разрывные, сдавленные раны; ожоги, обморожения (неполный список).
** Tdap предпочтительна для детей от 7 лет, ранее не получавших эту вакцину.
*** При отсутствии ПСИГ следует использовать внутривенный иммуноглобулин.
Сокращения: Tdap — вакцина против столбняка, дифтерии и коклюша, Td — столбнячно-дифтерийный анатоксин, ПСИГ — противостолбнячный иммуноглобулин.

Источник: *Pickering LK,* ed. Red Book. 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. *Elk Grove Village, IL. Copyright 2015. American Academy of Pediatrics*. Воспроизведено с разрешения.

нения ответственны за оценку эпидемической обстановки и риска заболевания бешенством на своей территории.

Профилактические меры начинаются с немедленной очистки места укуса с помощью воды и мыла. Следует назначить АРИГ в дозе 20 МЕ/кг; вся доза вводится инфильтративно под кожу в область вокруг раны, если это возможно. Любая оставшаяся часть АРИГ, которую невозможно инфильтрировать в область раны, должна быть введена в виде внутримышечной инъекции. Инактивированная антирабическая вакцина вводится одновременно, как можно скорее, в область, отдаленную от места введения АРИГ; дополнительные дозы вакцины вводятся через 3, 7 и 14 дней.

ГЛАВА 95

Противоинфекционная терапия

Выбор противоинфекционной терапии зависит от ряда факторов: локализации инфекции и клинического синдрома, иммунного статуса пациента, вероятного возбудителя, чувствительности патогена к антибиотикам и местных эпидемиологических данных по антибиотикорезистентности, фармакокинетики антибиотиков и их фармакодинамики в отдельных популяциях пациентов.

Эмпирическая, или презумптивная, противоинфекционная терапия основана на клиническом диагнозе, а также на данных и опыте использования данного вида антибиотиков против вероятного возбудителя. **Основная (дефинитивная) терапия** основана на микробиологическом диагнозе или других данных, свидетельствующих о наличии определенного патогена. Микробиологический диагноз ставится на основании посева и позволяет охарактеризовать **чувствительность** патогена к противоинфекционным препаратам, а также доставку препарата к очагу инфекции в концентрациях, достаточных для его уничтожения и стимуляции эффективного иммунного ответа. Антивирусная терапия должна учитывать внутриклеточный характер вирусной репликации и, чтобы избежать токсического воздействия на клетки хозяина, должна быть направлена против вирусных белков, таких как тимидинкиназа герпесвирусов или обратная транскриптаза ВИЧ.

Оптимально, если эмпирическая антимикробная терапия назначается после выделения микробных культур из жидкостей и тканей. В ситуациях высокого риска, таких как неонатальный сепсис или бактериемия у иммунокомпрометированных пациентов, эмпирическая терапия включает антибиотики широкого спектра действия (см. главы 96 и 120). Эмпирическая антимикробная терапия может основываться на клиническом диагнозе (например, стрептококковый фарингит) или наличии определенных рисков (например, контакт с туберкулезом). Основная терапия может дополнительно минимизировать лекарственную токсичность, развитие резистентности микроорганизмов, а также стоимость лечения.

Антимикробные препараты являются дополнением к иммунному ответу хозяина. Инфекции, связанные с инородными телами, такими как внутривенные катетеры, трудно поддаются лечению антибиотиками, поскольку микроорганизмы образуют биопленки, препятствующие фагоцитозу. Аналогичным образом, фагоцитарные клетки не могут уничтожать бактерии среди скоплений фибрина и тромбоцитов на инфицированных протезах сердечных клапанов. Для таких инфекций требуется длительная антибактериальная терапия, и исходы не всегда удовлетворительные. Иногда, если стерилизация не происходит достаточно быстро, требуется удаление введенного устройства. Инфекции в закрытых пространствах с ограниченной перфузией (например, абсцессы или хронический остеомиелит в кости с недостаточной перфузией) трудно вылечить без хирургического дренажа, удаления участков инфицированной ткани и восстановления нормального кровоснабжения.

Оптимальная антимикробная терапия требует понимания как **фармакокинетики** (биодоступности и способности проникать в ткани) назначаемого препарата, так и его **фармакодинамики** (метаболизма и удаления из организма) в определенных популяционных группах. Биодоступность перорально назначаемых антибиотиков зависит от их кислотоустойчивости, степени кислотности желудочного сока, а также от того, принимается ли антибиотик с пищей, ан-

тацидами, H_2 блокаторами или другими препаратами. Кишечная непроходимость, кишечные заболевания, профузная диарея могут изменить время прохождения препарата по кишечнику и привести к непредсказуемой абсорбции.

Локализация и характер инфекции могут повлиять на выбор антибиотика. Аминогликозиды, активные только против аэробных организмов, гораздо менее эффективны при абсцессах с низким pH и напряжением кислорода. При инфекциях центральной нервной системы или глаза необходимы антибиотики, которые способны проникать в эти участки и именно там достигать терапевтического уровня.

Ограниченная почечная функция (например, у недоношенных младенцев и пациентов с почечной недостаточностью) требует увеличения интервалов между дозами, чтобы обеспечить возможность выведения препаратов из организма. Большой объем распределения некоторых гидрофильных антимикробных препаратов и увеличенный почечный клиренс (например, при кистозном фиброзе), связан с необходимостью назначения более высоких доз для достижения терапевтического уровня. Режимы дозирования в зависимости от веса тела могут привести к передозировке у детей с ожирением из-за значительно меньшего объема распределения гидрофильных препаратов. Определение сывороточных уровней антибиотиков с узкими границами безопасности (например, аминогликозидов или ванкомицина) минимизирует нежелательные эффекты лечения.

Лекарственные взаимодействия должны учитываться при использовании нескольких антибиотиков для лечения инфекции или при приеме пациентом других препаратов (например, химиотерапевтических или иммуносупрессоров). Использование двух или более антибиотиков может быть оправданно до выявления возбудителя или благодаря преимуществам, предоставляемым разными механизмами действия. Некоторые антибиотики обычно назначаются в комбинации (например, триметоприм-сульфаметоксазол, амоксициллин-клавуланат) благодаря их **синергическому действию** (значительно более эффективное уничтожение бактерий или более широкий спектр действия, чем при монотерапии этими препаратами). Использование бактериостатических средств, таких как тетрациклин, совместно с β-лактамным препаратом, эффективным только против растущих микроорганизмов, может привести к **антагонизму** антибиотиков или менее эффективному уничтожению бактерий, чем при использовании этих препаратов по отдельности.

ГЛАВА 96

Лихорадка без очага инфекции

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лихорадка без очевидного источника
Лихорадка неясного происхождения

Внутренняя температура тела поддерживается на уровне 37–38 °C, отклонения — в пределах 1–1,5 °C. Нормальной температурой считается температура 37 °C. Существуют суточные колебания, максимальная температура отмечается во второй половине дня. Ректальная температура выше 38 °C считается повышенной, особенно если она сопровождается другими симптомами.

Нормальная температура тела поддерживается сложной регуляторной системой в переднем гипоталамусе. Развитие лихорадки начинается с высвобождения эндогенных пирогенов в циркуляцию в результате инфекции, воспалительного или злокачественного процесса. Микробы и их токсины действуют как **экзогенные пирогены**, стимулируя высвобождение **эндогенных пирогенов**, включая цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей и интерфероны. Эти цитокины достигают переднего гипоталамуса, высвобождая арахидоновую кислоту, которая метаболизируется до простагландина E_2. Подъем гипоталамического термостата происходит посредством сложного взаимодействия комплемента и простагландина E_2. Жаропонижающие средства (ацетаминофен, ибупрофен, аспирин) ингибируют гипоталамическую циклооксигеназу, снижая выработку простагландина E_2. Применение аспирина у детей связано с синдромом Рейе и поэтому не рекомендуется. Ответ на жаропонижающие средства одинаков при бактериальных и вирусных инфекциях.

Паттерны лихорадки у детей могут варьировать в зависимости от возраста и характера заболевания. У новорожденных может не развиваться фебрильный ответ, напротив, у них может даже понижаться температура, несмотря на выраженную инфекцию; однако у более старших младенцев и детей до 5 лет фебрильный ответ и на серьезную бактериальную инфекцию, и на относительно безобидную вирусную может быть чересчур активным, с подъемом температуры до 40,6 °C. Такая высокая температура не характерна для детей старше 5 лет и подростков и может указывать на серьезный процесс. Паттерны лихорадки не позволяют достоверно отличить повышенную температуру, вызванную инфекцией, от температуры, вызванной аутоиммунными заболеваниями, злокачественными опухолями или лекарствами.

Лихорадка без определенной локализации представляет диагностическую проблему, которая включает установление бактериемии или сепсиса.

Бактериемия, наличие бактерий в крови, может быть первичной и вторичной по отношению к очаговой инфекции. Сепсис — это системный ответ на инфекцию, который проявляется гипертермией или гипотермией, тахикардией, тахипноэ, и шоком (см. главу 40). Дети с септицемией и признаками вовлечения ЦНС (раздражительность, летаргия), нарушений сердечно-сосудистой функции (цианоз, недостаточная перфузия) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (петехии, экхимозы) легко распознаются как пациенты с интоксикацией или сепсисом. Большинство заболеваний, сопровождающихся повышением температуры у детей, входят в одну из следующих категорий.

- **Кратковременная лихорадка**, сопровождающаяся локализованными признаками и симптомами, при которой диагноз часто может быть установлен на основании истории болезни и физикального осмотра.
- **Лихорадка без локализованных признаков (без очага инфекции)**, часто встречающаяся у детей до 3 лет, при

которой причина не может быть установлена на основании истории болезни и физикального осмотра.

- **Лихорадка неясного происхождения,** определяемая как лихорадка, длящаяся более 14 дней без установленной причины, несмотря на данные истории болезни, физикального осмотра и обычных лабораторных тестов, или после одной недели интенсивного обследования.

ЛИХОРАДКА У МЛАДЕНЦЕВ ДО ТРЕХМЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА

Лихорадка или **нестабильность температуры** у младенцев до трехмесячного возраста связана с более высоким риском **серьезной бактериальной инфекции**, чем у младенцев более старшего возраста. У первых часто отмечается только лихорадка и отказ от кормления без локальных признаков инфекции. Большинство заболеваний, сопровождающихся подъемом температуры, в этой возрастной группе вызваны обычными вирусными патогенами, однако серьезные бактериальные инфекции включают **бактериемию** (возбудители: стрептококки группы B [GBS], *Escherichia coli* и *Listeria monocytogenes* у новорожденных; *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae muna b [Hib]*, нетифоидная *Salmonella* и *Neisseria meningitidis* у младенцев в возрасте от 1 до 3 месяцев), **инфекции мочевого тракта (ИМТ)** (*Escherichia coli*), **пневмонию** (*Streptococcus pneumoniae,* GBS, *Staphylococcus aureus*), **менингит** (GBS, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Hib,* вирус простого герпеса, энтеровирусы), **бактериальную диарею** (*Salmonella, Shigella, Escherichia coli*) и **остеомиелит или септический артрит** (*Staphylococcus aureus,* GBS).

Отличить вирусную инфекцию от бактериальной у младенцев до 3 месяцев трудно, однако последние исследования показывают, что это возможно с помощью определения маркеров воспаления и профиля экспрессии генов. Младенцы до трехмесячного возраста, у которых поднимается температура, особенно если наблюдение не позволяет выявить причину, а также все младенцы в возрасте до 4 недель с температурой должны быть госпитализированы для назначения эмпирических антибиотиков до получения результатов бактериального посева. После получения результатов посева крови, мочи и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) парентерально назначаются антибиотики широкого спектра действия (обычно ампициллин с цефотаксимом или гентамицином). Выбор антибиотика зависит от выявленного патогена. Возможность герпесной инфекции должна учитываться у новорожденных до 4-недельного возраста, и при подозрении на герпес эмпирически назначается ацикловир. Если у младенца старше 4 недель нет других признаков болезни, помимо лихорадки и выявляемого очага инфекции, он относится к группе низкого риска развития серьезной бактериальной инфекции (только у 0,8% развивается бактеремия и у 2% — серьезная локализованная бактериальная инфекция). Критерии для выявления младенцев с низким риском включают возраст старше 1 месяца, хорошее самочувствие, отсутствие очага инфекции, полный гестационный возраст, отсутствие антибиотикотерапии в анамнезе, количество лейкоцитов от 5000 до 15 000/мкл; менее 10 лейкоцитов в поле зрения в образце мочи и менее 5–10 лейкоцитов/мкл в образце ЦСЖ (если таковой получен). При наличии респираторных признаков или диареи проводится рентгенография грудной клетки и анализ кала. Младенцы с низким риском могут наблюдаться амбулаторно без назначения эмпирических антибиотиков или получать внутримышечный цефтриаксон. Независимо от назначения антибиотикотерапии тщательное наблюдение должно продолжаться не менее 72 часов, включая повторное обследование через 24 часа, или немедленно после появления любых изменений в клинической картине.

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ ОТ 3 МЕСЯЦЕВ ДО 3 ЛЕТ

Распространенной проблемой является постановка диагноза ребенку в возрасте от 3 до 36 месяцев с лихорадкой, но без других признаков болезни или локальной инфекции. Хотя у большинства таких детей отмечается самокупирующаяся вирусная инфекция, у некоторых развивается скрытая бактеремия (бактериемия без установленного очага инфекции) или инфекция мочевого тракта; причем в некоторых случаях заболевание может угрожать жизни. Даже для опытных клиницистов разграничение скрытой бактериемии и доброкачественного заболевания представляет известные трудности.

Наблюдение является центральным компонентом оценки. Нормальное самочувствие и **активное состояние** ребенка описывается следующим образом: ребенок *смотрит на наблюдающего, оглядывает комнату, глаза живые, яркие*. Описание тяжелого нарушения включает такие признаки, как *стеклянные глаза, пустой взгляд в пространство*. Наблюдения типа «*сидит, двигает руками и ногами на столе или на коленях, сидит без поддержки*» отражают нормальное моторное развитие, в то время как наблюдения типа «*не двигается на руках у матери, неподвижно лежит на столе*» свидетельствуют о серьезных нарушениях. Нормальное поведение, например *спонтанные звуки, игра с предметом, попытки дотянуться до предмета, улыбка, плач в ответ на болевые/неприятные стимулы*, отражает **игривость**, аномальное поведение — **раздражительность.** В норме плачущий ребенок *успокаивается на руках у матери*; при серьезных нарушениях ребенка *невозможно успокоить*, взяв на руки.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 3 лет имеют повышенный риск инфицирования бактериями в полисахаридных капсулах, включая *S. pneumoniae, Hib, N. meningitidis* и нетифоидную сальмонеллу. Эффективный фагоцитоз этих организмов требует опсонизации. Материнский иммуноглобулин G (IgG), перенесенный через плаценту, первоначально обеспечивает иммунитет к этим организмам; по мере того как его уровень снижается, риск инфекции возрастает. В США использование конъюгированных вакцин против *Hib* и *S. pneumoniae* резко сократило частоту таких инфекций; определение иммунного статуса ребенка является важным для оценки риска инфекций этими микроорганизмами. Подход к оценке таких детей представлен на схеме на рис. 96.1.

Большинство эпизодов лихорадки у детей до 3 лет имеют идентифицируемый источник инфекции, который можно выявить на основании истории болезни, физикального осмотра или простых лабораторных анализов. В этой возрастной группе наиболее распространенными выявляемыми тяжелы-

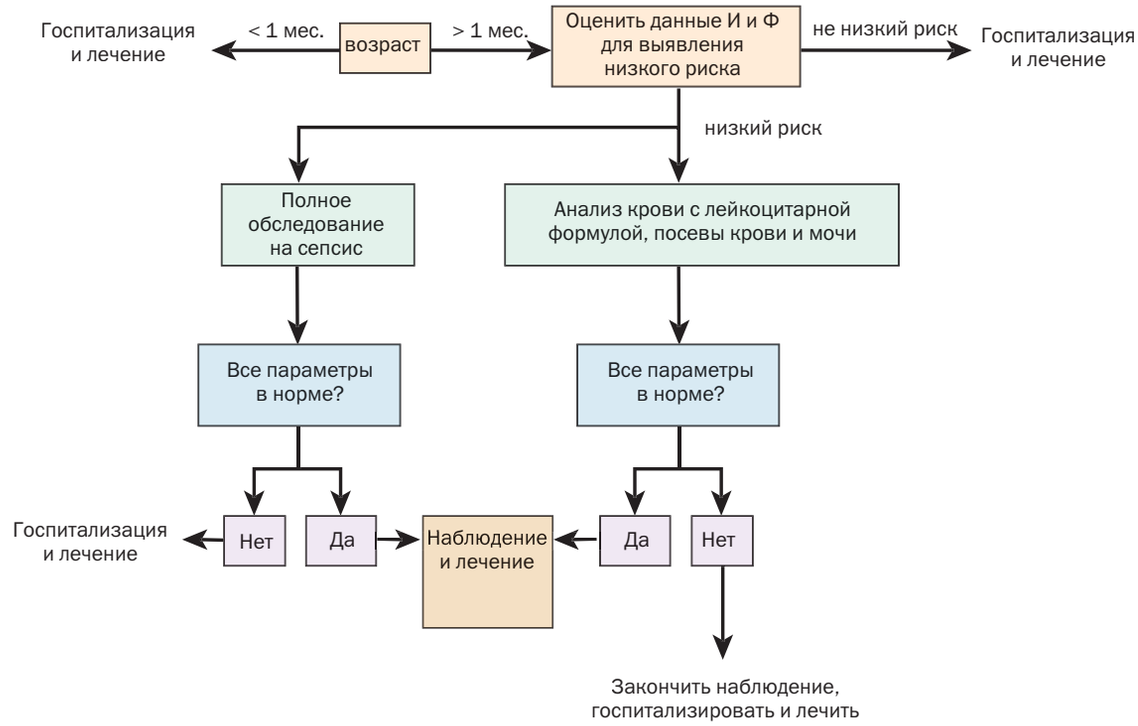


РИС. 96.1 Подход к оценке ребенка в возрасте до 36 месяцев с лихорадкой без локализующих признаков. Лечение варьирует в зависимости от возраста и клинического статуса. Сокращения: И — история болезни, Ф — физикальный осмотр.

ми инфекциями являются инфекции мочевого тракта. Всем детям до 3 лет, у которых держится температура без локальных признаков инфекции, следует провести посев крови для выявления скрытой бактериемии, а также посев и анализ мочи для выявления инфекций мочевого тракта. Посев кала показан при диарее с кровью или слизью. Дети, которые при этом выглядят больными, должны быть госпитализированы и пролечены эмпирическими антибиотиками.

Примерно у 0,2% детей в возрасте 3–36 месяцев с повышенной температурой, но без других признаков заболевания, вакцинированных против *Hib* и *S. pneumoniae,* диагностируется скрытая бактериемия. Факторы риска включают температуру выше 39 °C, количество лейкоцитов 15 000/мм^3 или выше; повышенное абсолютное количество нейтрофилов и палочкоядерных нейтрофилов; повышенную СОЭ; повышенное содержание С-реактивного белка. Никакое сочетание демографических факторов (социоэкономический статус, раса, пол, возраст), клинических параметров или результатов лабораторных тестов у этих детей не дает возможности достоверно предсказать развитие скрытой бактериемии. Скрытая бактериемия у здоровых в других отношениях детей обычно является преходящей и самокупирующейся, однако может прогрессировать до серьезных локализованных инфекций. Дети, не проявляющие иных признаков болезни, кроме температуры, могут наблюдаться как амбулаторные пациенты без назначения эмпирических антибиотиков. Независимо от назначения антибиотикотерапии тщательное наблюдение должно продолжаться не менее 72 часов, включая повторное обследование через 24 часа, или немедленно после появления любых изменений в клинической картине. Детям с положительными результатами посева требуется немедленная повторная оценка, повторение посева; возможно, люмбальная пункция, и назначение эмпирических антибиотиков.

У детей с серповидно-клеточной анемией нарушена функция селезенки, к тому же они имеют пропердин-зависимую опсонизацию, что увеличивает у них риск бактериемии, вызванной инкапсулированными организмами, особенно в первые 5 лет жизни. Дети с этим заболеванием и температурой 40 °C и выше, или количеством лейкоцитов менее 5000/мм^3, или более 30 000/мм^3 должны быть госпитализированы и пролечены эмпирическими антибиотиками. Остальные дети с серповидно-клеточной анемией и повышенной температурой должны после посева крови получать эмпирическую терапию цефтриаксоном и находиться под тщательным амбулаторным наблюдением. Остеомиелит, вызванный сальмонеллой или *S. aureus,* часто встречается у детей с серповидно-клеточной анемией; культуры крови обычно дают положительный результат при наличии остеомиелита.

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Лихорадка неясного происхождения

Лихорадка неясного происхождения (ЛНП) определяется как температура > 38 °C, продолжающаяся более 14 дней, причину которой установить не удалось после изучения истории болезни, физикального осмотра и проведения стандартных лабораторных тестов. Важно отличать персистирующую лихорадку от возвратной и периодической, которые характерны для острых заболеваний.

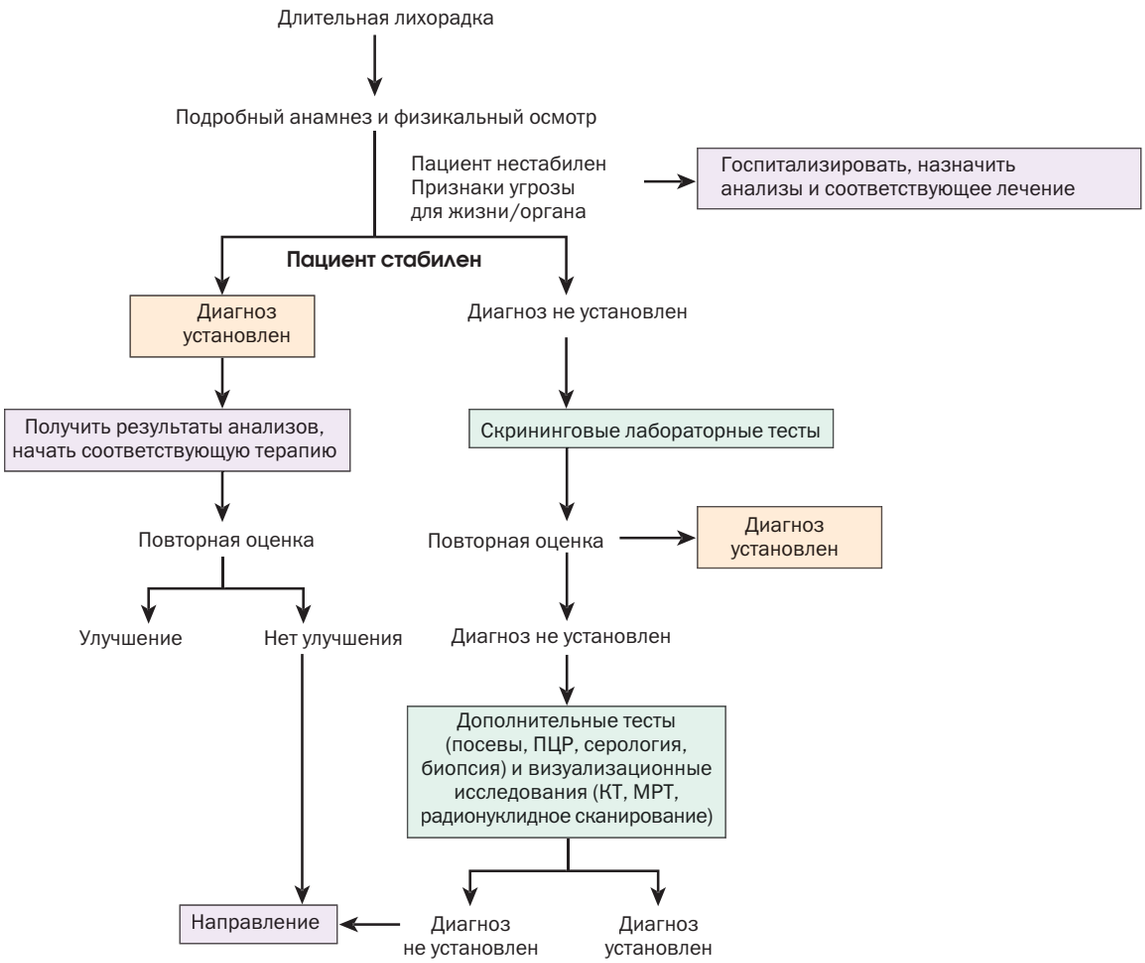


РИС. 96.2 Подход к оценке лихорадки неясного происхождения у детей. Скрининговые тесты включают клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, основную метаболическую панель, уровни печеночных трансаминаз, анализ мочи, посевы мочи и крови, рентгенографию при легочных симптомах. *Сокращения:* КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Первоначальная оценка ЛНП включает тщательное изучение истории болезни и физикальный осмотр, дополненный несколькими скрининговыми лабораторными тестами (рис. 96.2). Дополнительные лабораторные и визуализационные тесты назначаются в зависимости от аномалий, выявленных на первоначальном осмотре. Важными являются данные о влиянии лихорадки на самочувствие и активность ребенка; потере веса, использовании лекарственных препаратов и иммуносупрессии; данные о необычных, тяжелых или хронических инфекциях, которые могут быть вызваны иммунодефицитом (см. главу 72); данные об иммунизации, употреблении сырых продуктов; проявлениях необычных вкусовых желаний (пика); контактах с потенциальными патогенами в почве и воде; контактах с промышленными или бытовыми химическими веществами; переливании крови; путешествиях по стране и за границей; контактах с животными, укусах москитов и клещей; принадлежность к определенной этнической группе; история недавних хирургических или стоматологических процедур; история тату, пирсинга и сексуальной активности.

Этиологией большинства неявных инфекций, вызывающих ЛНП, является необычная клиническая картина распространенного заболевания. Синусит, эндокардит, внутрибрюшной абсцесс (околопочечный, внутрипеченочный, субдиафрагмальный) и поражения ЦНС (туберкулема, цистицеркоз, абсцесс, токсоплазмоз) могут протекать без явных симптомов. **Инфекции** являются наиболее частой причиной ЛНП у детей и составляют примерно 40–50% всех эпизодов ЛНП, за ними следуют **воспалительные заболевания** (примерно 20%), **злокачественные опухоли** (около 10%) и другие причины (таблица 96.1). Примерно у 15% детей с ЛНП диагноз не устанавливается. Лихорадка в большинстве случаев проходит без последствий, хотя у некоторых пациентов со временем могут развиться симптомы ревматического заболевания. Распространенные инфекции, вызывающие ЛНП у пациентов с известным или вновь диагностированным иммунодефицитом, включают вирусный гепатит, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, *Bartonella henselae,* эрлихиоз, *Salmonella* и туберкулез.

Следует учитывать также возможность так называемой **симулятивной лихорадки,** искусственно вызванной или придуманной пациентом (**синдром Мюнхгаузена**) или его родителем (**делегированный синдром Мюнхгаузена**), особенно если члены семьи знакомы с медицинской практикой (см. главу 22). Лихорадка должна быть зафиксирована в больнице объективным лицом, которое находится с па-

ТАБЛИЦА 96.1 Причины лихорадки неясного происхождения у детей

ИНФЕКЦИИ	*Francisella tularensis* (туляремия)
Локализованные инфекции	Гонококцемия (хроническая)
Абсцессы: абдоминальный, мозга, зубной, печеночный, тазовый, околопочечный, ректальный, субдиафрагмальный, селезеночный, периаппендикулярный, поясничных мышц, пиомиозит	Лептоспироз
	Listeria monocytogenes (листериоз)
Холангит	Болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi*)
Дискит	Венерическая лимфогранулема
Мастоидит	Менингококцемия (хроническая)
Остеомиелит	Mycoplasma pneumoniae
Пневмония	Пситтакоз
Пиелонефрит	Рецидивирующая лихорадка (*Borrelia recurrensis*, другие *Borrelia*)
Септический артрит	Салмонеллез
Синусит	*Spirullum minus* (лихорадка крысиного укуса)
Бактериальные заболевания	*Streptobacillus moniliformis* (лихорадка крысиного укуса)
Актиномикоз	Сифилис
Bartonella henselae (болезнь кошачьих царапин)	Туберкулез
Бруцеллез	Болезнь Уиппла
Кампилобактер	Иерсиниоз
Хламидии	**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**
Вирусные заболевания	Предсердная миксома
Цитомегаловирус	Холестериновая гранулема
Вирусы гепатита	Саркома Юинга
ВИЧ (и ассоциированные оппортунистические инфекции)	Гепатома
Инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна — Барр)	Болезнь Ходжкина
Риккетсиальные заболевания	Воспалительная псевдоопухоль
Эрлихиоз	Лейкоз
Q-лихорадка (*Coxiella burnetii*)	Лимфома
Пятнистая лихорадка Скалистых Гор	Нейробластома
Клещевой тиф	Феохромоцитома
Грибковые заболевания	Опухоль Вилмса
Бластомикоз (экстрапульмональный)	**РАЗНЫЕ**
Кокцидиоидомикоз (диссеминированный)	Болезнь Аддисона
Гистоплазмоз (диссеминированный)	Ангидротическая эктодермальная дисплазия
Паразитарные заболевания	Автономные нейропатии
Внекишечный амебиаз	Болезнь Кастлемана
Байлисаскаридоз	Хронический активный гепатит
Бабезиоз	Циклическая нейтропения
Малярия	Несахарный диабет (центральный и нефрогенный)
Токсоплазмоз	Болезнь Фабри
Трипаносомоз	Симулятивная лихорадка
Висцеральная *Larva migrans (токсокара)*	Семейная дизавтономия
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Семейная средиземноморская лихорадка
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Гранулематозный гепатит
Синдром Бехчета	Гемофагоцитарные синдромы
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит	Гипертриглицеридемия
Медикаментозная лихорадка	Гипоталамическая центральная лихорадка
Гранулематоз с полиангиитом	Ихтиоз
Гиперчувствительный пневмонит	Младенческий кортикальный гиперостоз
Ювенильный дерматомиозит	Болезнь Кикучи — Фуджимото
Ювенильный идиопатический артрит (системное начало, болезнь Стилла)	Лихорадка металлических паров
Воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)	Панкреатит
Болезнь Кавасаки	Периодические лихорадочные синдромы
Узелковый полиартерит	Отравления
Ревматическая лихорадка	Послеоперационная лихорадка (перикардиотомия, краниэктомия)
Саркоидоз	Легочная эмболия
Сывороточная болезнь	Тромбофлебит
Системная красная волчанка	Тиреотоксикоз
Болезнь Вебера — Кристиана	

Модифицировано из: *Nield LS, Kamat D: Fever without a focus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, eds*. Nelson Textbook of Pediatrics, ed 20, Philadelphia, 2016, Elsevier.

циентом во время измерения температуры. Важны также наблюдение в течение длительного периода и регулярная оценка.

Скрининговые тесты на ЛНП включают клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, основную метаболическую панель, уровни печеночных трансаминаз, анализ мочи, посевы мочи и крови. При легочных симптомах рекомендуется рентгенография грудной клетки. Дополнительные тесты могут включать мазок из горла, посев кала, туберкулиновый тест или тест высвобождения гамма-интерферона, определение антител к ВИЧ, вирусу Эпштейна — Барр, цитомегаловирусу и *B. henselae*. Следует рассмотреть возможность консультации с инфекционистом, иммунологом, ревматологом и онкологом. Дальнейшие тесты включают люмбальную пункцию для анализа и посева ЦСЖ; тесты на ревматические заболевания: определение антиядерных антител, ревматоидного фактора, ферритина и компонентов комплемента (C3, C4, CH_{50}); определение мочевой кислоты и лактатдегидрогеназы; компьютерную и магнитно-резонансную томографию; радионуклидное сканирование и биопсию костного мозга для цитологического анализа и посева.

ГЛАВА 97

Инфекции, характеризующиеся лихорадкой и сыпью

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Лихорадка и сыпь

Сыпь является распространенным проявлением многих инфекций; эта глава посвящена описанию пяти часто встречающихся детских вирусных экзантем, которые характеризуются лихорадкой и сыпью. Распределение и вид сыпи являются важными ключами к дифференциальному диагнозу, включая другие инфекции (таблица 97.1).

КОРЬ

Этиология

Корь является чрезвычайно заразной и вызывается одноцепочечным РНК-парамиксовирусом с одним антигенным типом. Человек является единственным естественным хозяином. Вирус кори поражает верхние дыхательные пути и регионарные лимфоузлы и распространяется системно во время короткой первичной виремии с низким титром. Вторичная виремия развивается в течение 5–7 дней, по мере того как инфицированные вирусом моноциты распространяют его в респираторный тракт, кожу и другие органы. Вирус присутствует в респираторных секретах, крови и моче инфицированных лиц. Он передается воздушно-капельным путем и является чрезвычайно контагиозным. Больные могут являться источником инфекции за 1–2 дня до появле-

ТАБЛИЦА 97.1 Дифференциальный диагноз лихорадки и сыпи

ПОВРЕЖДЕНИЕ	ПАТОГЕН ИЛИ БОЛЕЗНЬ
Макулярная или макуло-папулезная сыпь	
Вирусы	Аденовирус
	Корь
	Краснуха
	Розеола (ВГЧ-6 и ВГЧ-7)
	Инфекционная эритема (5-я болезнь, парвовирус B19)
	Вирус Эпштейна — Барр
	Энтеровирусы
	Пареховирусы
	Вирус гепатита B (папулезный акродерматит, или синдром Джанотти — Крости)
	ВИЧ
Бактерии	Маргинальная эритема (ревматическая лихорадка)
	Скарлатина (стрептококк группы A)
	Эризипелас (стрептококк группы A)
	Arcanobacterium haemolyticum
	Вторичный сифилис
	Лептоспироз
	Pseudomonas aeruginosa
	Менингококковая инфекция (ранняя)
	Salmonella typhi (тифоидная лихорадка, «розовые пятна»)
	Болезнь Лайма (мигрирующая эритема)
	Mycoplasma pneumoniae
Риккетсии	Пятнистая лихорадка Скалистых Гор (ранняя)
	Тиф (акамуши, эндемический)
	Эрлихиоз
Другие	Болезнь Кавасаки
	Ревматоидный артрит
	Медикаментозная реакция
Диффузная эритродермия	
Бактерии	Скарлатина (стрептококк группы A)
	Стафилококковый синдром ошпаренной кожи
	Синдром токсического шока (*Staphylococcus aureus*, стрептококк группы A)
Грибки	Candida albicans
Другие	Болезнь Кавасаки
Уртикарная сыпь	
Вирусы	Вирус Эпштейна — Барр
	Вирус гепатита B
	ВИЧ
Бактерии	Mycoplasma pneumoniae
	Стрептококк группы A
Другие	Медикаментозная реакция
	Сывороточная болезнь
Везикулы, буллы, пустулы	
Вирусы	Вирус простого герпеса
	Вирус варицелла-зостер (вирус ветряной оспы)
	Вирус Коксаки

ТАБЛИЦА **97.1**	Дифференциальный диагноз лихорадки и сыпи (*окончание*)
ПОВРЕЖДЕНИЕ	**ПАТОГЕН ИЛИ БОЛЕЗНЬ**
Бактерии	Стафилококковый синдром ошпаренной кожи
	Стафилококковое буллезное импетиго
	Стрептококковое (группа А) крустозное импетиго
Риккетсии	Везикулезный риккетсиоз (пятнистая лихорадка Кью — Гардена)
Другие	Токсический эпидермальный некроз
	Мультиформная эритема
	Синдром Стивенса — Джонсона
Петехии и пурпура	
Вирусы	Аденовирус
	Атипичная корь
	Врожденная краснуха
	Врожденный цитомегаловирус
	Энтеровирус
	Папулезно-геморрагическая сыпь в виде перчаток и носков (парвовирус B19)
	ВИЧ
	Вирусы геморрагической лихорадки
Бактерии	Сепсис (менингококковый, гонококковый, пневмококковый, *Haemophilus influenzae типа b*)
	Инфекционный эндокардит
	Гангренозная эктима *(Pseudomonas aeruginosa)*
	Vibrio vulnificus
Риккетсии	Пятнистая лихорадка Скалистых Гор (ранняя)
	Эпидемический тиф
	Эрлихиоз
Другие	Васкулит
	Тромбоцитопения
	Пурпура Геноха — Шенлейна
	Младенческий острый геморрагический отек
	Малярия
Некротический эшар	
Бактерии	*Bacillus anthracis*
	Francisella tularensis
Грибки	Aspergillus, Mucor
Узелковая эритема	
Вирусы	Вирус Эпштейна — Барр
	Вирус гепатита B
Бактерии	Стрептококк группы A
	Mycobacterium tuberculosis
	Yersinia
	Болезнь кошачьих царапин *(Bartonella henselae)*
Грибки	Кокцидиоидомикоз
	Гистоплазмоз
Другие	Саркоидоз
	Воспалительное заболевание кишечника
	Эстрогенсодержащие оральные контрацептивы
	Системная красная волчанка
	Болезнь Бехчета

Сокращения: ВГЧ — вирус герпеса человека, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

ния симптомов — от 5 дней до появления сыпи и в течение 4 дней после ее исчезновения; иммунокомпрометированные лица выделяют вирус еще дольше.

Эпидемиология

Корь остается эндемичным заболеванием в тех регионах мира, где не проводится вакцинация; ежегодно регистрируется около 20 миллионов случаев и 150 000 смертей от этого заболевания. В США за год обычно регистрируется менее 100 случаев, однако отмечались и вспышки кори, которые обычно были связаны с импортом вируса после поездок за рубеж. В 2014 году, например, в США было зарегистрировано 650 случаев. Инфекция может развиться во время вспышки заболевания у детей неиммигрантов, еще не достигших возраста вакцинации, а также в сообществах с низким уровнем иммунизации. Большинство младенцев защищены от инфекции благодаря трансплацентарному переносу материнских антител до конца первого года жизни.

Клинические проявления

Коревая инфекция протекает в 4 фазы: инкубационный период, продромальный период (катаральный), экзантематозный (сыпь) и период выздоровления. Инкубационный период обычно составляет 8–12 дней от заражения до появления первых симптомов и, в среднем 14 дней (7–21) от заражения до появления сыпи. Во время 3-дневного продромального периода появляются такие симптомы, как кашель, насморк, конъюнктивит и патогномоничные **пятна Коплика** (серо-белые пятна размером с песчинку на слизистой оболочке щеки напротив нижних моляров), которые держатся 12–24 часа. На конъюнктиве может появиться характерная поперечная воспаленная полоса вдоль границы век (**линия Стимсона**). Классические симптомы в виде насморка, кашля и конъюнктивита развиваются во время вторичной виремии в экзантематозной фазе, которая часто сопровождается высокой температурой (40–40,5 °C). Макулярная сыпь начинается с головы (часто выше линии волос) и распространяется на большую часть тела сверху вниз в течение 24 часов. Часто участки сыпи сливаются. Сыпь исчезает в том же порядке, что и появлялась; тяжесть заболевания определяется площадью сыпи. Сыпь может быть петехиальной или геморрагической (**черная корь**). По мере ослабления сыпь становится коричневатой и шелушится.

Шейный лимфаденит, спленомегалия и мезентериальная лимфаденопатия с болью в животе могут отмечаться вместе с сыпью. Отит среднего уха, пневмония и диарея часто встречаются у младенцев. У взрослых чаще отмечается вовлечение печени.

Термин «**модифицированная корь**» описывает легкие случаи у пациентов с частичной защитой от кори. Модифицированная корь отмечается у пациентов, которым вакцинация была сделана до 12-месячного возраста вместе с введением сывороточных глобулинов; у младенцев с заболеванием, модифицированным трансплацентарно приобретенными антителами; или у пациентов, получающих иммуноглобулины.

Лабораторные и визуализационные исследования

Обычные лабораторные тесты не являются специфическими и не помогают в установлении диагноза. Характерна лейкопения. У пациентов с острым энцефалитом анализ цереброспинальной жидкости выявляет повышенное содержание белка, лимфоцитарный плеоцитоз и нормальный уровень глюкозы. Культивирование вирусов кори обычно недоступно, но идентификация вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией может быть выполнена в некоторых лабораториях департамента здравоохранения штата и Центрах по контролю и профилактике заболеваний. Серологические тесты на антитела иммуноглобулина М (IgM), которые появляются через 1–2 дня после сыпи и сохраняются в течение 1–2 месяцев у неиммунизированных пациентов, подтверждают клинический диагноз, хотя у иммунизированных людей эти антитела присутствуют недолго. Обо всех случаях кори или подозрении на корь следует **немедленно сообщать** в департамент здравоохранения округа или штата.

Дифференциальный диагноз

Сочетание лихорадки, сыпи, кашля и конъюнктивита с большой достоверностью позволяет предположить у больного корь. Пятна Коплика являются патогномоничными, но они не всегда присутствуют в тот период, когда сыпь наиболее выражена. Подтверждением является повышенный уровень сывороточных антител в острый период и в период выздоровления. Корь необходимо отличать от краснухи, розеолы, энтеровирусной и аденовирусной инфекции, инфекционного мононуклеоза, токсоплазмоза, менингококцемии, скарлатины, риккетсиальных болезней, болезни Кавасаки, сывороточной болезни и медикаментозной сыпи.

Лечение

Обычное поддерживающее лечение включает адекватную гидратацию и жаропонижающие средства. Добавление высоких доз витамина А улучшает клинические исходы заболевания у младенцев в развивающихся странах. Всемирная организация здравоохранения рекомендует назначать витамин А в течение двух дней в острый период всем детям, больным корью, независимо от страны проживания.

Осложнения и прогноз

Средний отит является самым распространенным осложнением кори. Может развиться кишечная (коревая) пневмония, или пневмония в результате вторичной бактериальной инфекции, вызванной *S. pneumoniae, S. aureus* или стрептококком группы А. У пациентов с нарушенным клеточным иммунитетом может развиться **гигантоклеточная пневмония (Гехта)**, которая обычно является фатальной. Редкими осложнениями являются миокардит и мезентериальный лимфаденит.

Энцефаломиелит развивается у 1–2 из 1000 больных и обычно проявляется через 2–5 дней после начала сыпи. Ранний энцефалит, вероятно, вызван непосредственно вирусной инфекцией ткани мозга, а энцефалит с более поздним началом представляет собой демиелинизирующий и, вероятно, иммунопатологический процесс. **Подострый склерозирующий панэнцефалит** (**ПСПЭ**) является поздним неврологическим осложнением медленно текущей коревой инфекции, характеризуется прогрессирующим ухудшением поведенческой и интеллектуальной функции и в итоге приводит к смерти. Он встречается с частотой примерно 1 случай на миллион заболевших и развивается в среднем через 8–10 лет после перенесенной кори. Эффективного лечения не существует.

Осложнениями, наиболее часто приводящими к смерти, являются бронхопневмония или энцефалит; наиболее высок риск у онкологических больных, детей с истощением, иммунодефицитом (ВИЧ), а также у детей до 5-летнего возраста. Причиной поздней смерти подростков и взрослых является ПСПЭ. Другие формы коревого энцефалита у иммунокомпрометированных лиц имеют показатели смертности, примерно 15%, при этом у 20–30% выживших развиваются тяжелые неврологические последствия.

Профилактика

Живая противокоревая вакцина предотвращает инфекцию и рекомендуется в качестве комбинированной вакцины от кори, паротита и краснухи (MMR) детям в возрасте 12–15 месяцев и 4–6 лет. Вакцина MMRV (с добавлением вакцины от ветряной оспы) является альтернативной вакциной для детей от 12 месяцев до 12 лет, при условии, что у них нет противопоказаний, однако она связана с более высокой частотой фебрильных эпизодов после введения. Вторая доза вакцины MMR не является бустерной, но значительно снижает неэффективность первой дозы (с < 5% до < 1%). Противопоказаниями для вакцинации являются иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивный курс кортикостероидов (> 2 мг/кг/день или > 20 мг/день для детей весом более 10 кг в течение > 14 дней), беременность или недавнее назначение иммуноглобулина (в пределах 3–11 месяцев, в зависимости от дозы). Вакцина MMR рекомендуется ВИЧ-инфицированным пациентам, если у них отсутствуют признаки тяжелой иммуносупрессии (низкий для данного возраста уровень Т-клеток CD4); детям с онкологическими заболеваниями в стадии ремиссии, если они не получали химиотерапию в течение трех предшествующих месяцев, и детям, которые не получали иммуносупрессивные кортикостероиды в предшествующий месяц. Уязвимые члены семьи с хроническими заболеваниями или иммунной недостаточностью должны получить **постконтактную профилактику** противокоревой вакциной в течение 72 часов после контакта с больным или иммуноглобулин не позднее 6 дней после контакта.

КРАСНУХА (НЕМЕЦКАЯ ИЛИ 3-ДНЕВНАЯ КОРЬ)

Этиология

Краснуха, также известная как **немецкая, или 3-дневная корь**, вызывается одноцепочечным РНК-вирусом с гликолипидной оболочкой, который принадлежит к семейству тогавирусов. Единственным естественным носителем вируса является человек. Вирус краснухи внедряется в эпителий респираторного тракта и диссеминирует через первичную

виремию. После репликации вируса в ретикулоэндотелиальной системе развивается вторичная виремия, и вирус можно выделить из моноцитов периферической крови, цереброспинальной жидкости и мочи. Вирус краснухи распространяется воздушно-капельным путем и через прямой контакт с выделениями из носоглотки больного; больной заразен за 2 дня до и 5–7 дней после появления сыпи, хотя вирус может присутствовать в выделениях из носоглотки за 7 дней до и в течение 14 дней после исчезновения сыпи.

Внутриутробная инфекция вирусом краснухи приводит к значительной заболеваемости **синдромом врожденной краснухи**, который связан с офтальмологическими, кардиологическими и неврологическими проявлениями (см. главу 66). Инфекция матери в первом триместре беременности приводит к инфекции плода с генерализованным васкулитом в более чем 90% случаев. Младенцы с синдромом врожденной краснухи могут выделять вирус с носоглоточными секретами и мочой в течение 12 месяцев и более после рождения и заражать лиц, контактирующих с ними.

Эпидемиология

В невакцинированной популяции краснуха обычно появляется весной, эпидемии случаются периодически, каждые 6–9 лет. Примерно 25–50% случаев — субклинические. Сейчас в США регистрируется менее 20 случаев краснухи в год. Вспышки случаются в невакцинированных популяционных группах, обычно при импорте вируса из-за рубежа. Трансплацентарный перенос материнских антител защищает младенца в первые 6 месяцев жизни.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Лихорадка и сыпь

Инкубационный период постнатальной краснухи составляет 16–18 дней (от 14 до 21 дня). Легкие катаральные симптомы в продромальной фазе краснухи могут остаться незамеченными. Характерным признаком является ретроаурикулярная, заднешейная и затылочная лимфаденопатия, сопровождающаяся эритематозной макуло-папулезной дискретной сыпью. Сыпь появляется на лице, распространяется на тело и держится в течение 3 дней; сыпь не такая выраженная, как при кори. Розовые пятна на мягком нёбе, известные как **пятна Форхгеймера**, развиваются примерно у 20% пациентов и могут появляться до сыпи. Другими проявлениями краснухи являются легкий фарингит, конъюнктивит, анорексия, головная боль, недомогание и небольшое повышение температуры. Полиартрит (обычно в кистях) может развиться у некоторых больных, особенно у женщин, однако он обычно проходит без последствий. Могут также отмечаться парестезии и тендинит.

Лабораторные и визуализационные исследования

Результаты стандартных лабораторных тестов неспецифичны и не помогают в постановке диагноза. Количество лейкоцитов обычно в норме или снижено, редко отмечается тромбоцитопения. Диагноз подтверждается серологическими тестами на IgM антитела (обычно тест положительный через 5 дней после появления симптомов) или 4-кратным или более увеличением специфических IgG антител при сравнении сыворотки в острый период и период выздоровления (сероконверсия). При синдроме врожденной краснухи IgM антитела выявляются до возраста 3 месяцев, а стабильные или повышающиеся титры IgG — в течение первых 7–11 месяцев жизни. О случаях синдрома врожденной краснухи или подозрении на такие случаи необходимо сообщать в органы здравоохранения округа или штата.

Дифференциальный диагноз

Сыпь необходимо отличать от коревой, а также от сыпи, вызванной розеолой, энтеровирусной или аденовирусной инфекцией, инфекционным мононуклеозом, токсоплазмозом, скарлатиной, риккетсиальными инфекциями, болезнью Кавасаки, сывороточной болезнью, и медикаментозной сыпи.

Лечение

Специфической терапии не существует, лечение поддерживающее.

Осложнения и прогноз

Осложнения, за исключением синдрома врожденной краснухи (см. главу 66) при заражении матери во время беременности, являются редкими. Смерть может наступить от вызванного краснухой энцефалита.

Профилактика

Живая вакцина против краснухи предотвращает инфекцию и рекомендуется в качестве комбинированной вакцины от кори, паротита и краснухи (MMR) детям в возрасте 12–15 месяцев и 4–6 лет. После вакцинации вирус краснухи выделяется с носоглоточными секретами в течение нескольких недель, однако он не передается другим. У детей вакцина против краснухи редко вызывает побочные эффекты, однако у девушек после полового созревания она может вызвать артралгию (25% вакцинированных) и острые артритоподобные симптомы (10% вакцинированных). Симптомы обычно появляются через 1–3 недели после вакцинации и длятся 1–3 дня.

Противопоказаниями для вакцинации являются иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивный курс кортикостероидов (> 2 мг/кг/день или > 20 мг/день для детей весом более 10 кг в течение > 14 дней), беременность или недавнее назначение иммуноглобулина (в пределах 3–11 месяцев, в зависимости от дозы). Известны случаи выделения вируса, входящего в состав вакцины, из фетальной ткани, хотя не было зарегистрировано случаев синдрома врожденной краснухи среди детей, рожденных от матерей, которым вакцинация была проведена во время беременности. Тем не менее женщин предупреждают о том, что необходимо избегать беременности в течение 28 дней после получения

вакцины. Все беременные женщины проходят пренатальные серологические тесты для определения их иммунного статуса в отношении краснухи; женщины, имеющие риск заражения, должны быть вакцинированы после родов и до выписки из больницы.

Уязвимые небеременные женщины, имеющие риск контакта, также должны быть вакцинированы. Иммуноглобулин не рекомендуется в качестве постконтактной профилактики беременным женщинам.

МЛАДЕНЧЕСКАЯ РОЗЕОЛА (ВНЕЗАПНАЯ ЭКЗАНТЕМА)

Этиология

Младенческая розеола (внезапная экзантема, шестая болезнь) в основном вызывается вирусом герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6), и у 10–30% заболевших — ВГЧ типа 7 (ВГЧ-7). ВГЧ-6 и ВГЧ-7 являются крупными оболочечными вирусами, содержащими двуцепочечную ДНК, и относятся к семейству герпесвирусов. Существует две разновидности ВГЧ-6 — ВГЧ-6А и ВГЧ-6В; почти все постнатальные инфекции вызываются ВГЧ-6В. Эти вирусы поражают зрелые мононуклеарные клетки и вызывают относительно длительную (3–5 дней) виремию во время первичной инфекции. Они могут выявляться в слюне здоровых людей, что свидетельствует о том, что, как и другие представители этого семейства, они вызывают пожизненную латентную инфекцию и периодическое выделение вируса в окружающую среду.

Эпидемиология

Трансплацентарно перенесенные материнские антитела дают ребенку защиту на первые 6 месяцев жизни. Частота инфекции возрастает по мере убывания материнских антител. К 12 месяцам примерно 60–90% детей имеют антитела к ВГЧ-6, и почти все являются сероположительными к 2–3 годам жизни. Вирус, вероятно, передается от бессимптомных взрослых, которые периодически выделяют его в окружающую среду. ВГЧ-6 является основной причиной острых фебрильных заболеваний у младенцев, а также причиной примерно 20% обращений за неотложной помощью у детей в возрасте 6–18 месяцев.

Клинические проявления

Розеола характеризуется высокой температурой (часто выше 40 °C) и внезапным началом; заболевание обычно длится 3–5 дней. Макуло-папулезная розового цвета сыпь появляется одновременно с разрешением лихорадки, хотя может появиться и раньше. Сыпь держится примерно 1–3 дня, однако может исчезнуть быстро и не всегда присутствует у младенцев с инфекцией ВГЧ-6. Могут развиться респираторные симптомы, заложенность носа, кашель, эритема барабанных перепонок. Описаны также желудочно-кишечные симптомы. Розеола ассоциируется примерно с одной третью случаев фебрильных судорог. Розеола, вызванная ВГЧ-6 и ВГЧ-7, клинически неотличима, хотя ВГЧ-6 вызывает заболевание у младенцев более раннего возраста. Реактивация ВГЧ-6 после трансплантации костного мозга может привести к супрессии костного мозга, гепатиту, появлению сыпи и энцефалиту.

Лабораторные и визуализационные исследования

Результаты стандартных лабораторных тестов неспецифичны и обычно не помогают в постановке диагноза. Энцефалит при розеоле характеризуется плеоцитозом (30–200/мм^3) с преобладанием мононуклеарных клеток, повышенным содержанием белка и нормальной концентрацией глюкозы. Серологические тесты, показывающие четырехкратное увеличение титра антител в парных сыворотках, или выявление ДНК ВГЧ-6 в цереброспинальной жидкости с помощью ПЦР являются подтверждением диагноза. ПЦР также используется для выявления ВГЧ-6 в крови, однако при первичной инфекции этот метод нечувствителен.

Дифференциальный диагноз

Лихорадка в течение 3–5 дней без других признаков, затем появление сыпи, совпадающее с прекращением лихорадки, представляют собой характерную картину болезни. На этапе, предшествующем появлению сыпи, розеолу трудно отличить от других фебрильных заболеваний. Необходимо исключить серьезные инфекции, хотя большинство детей сохраняют живость, ведут себя обычно, не нарушая привычный режим.

Лечение

Не существует специфического лечения от розеолы. Поддерживающая терапия включает предотвращение обезвоживания и назначение жаропонижающих средств. Иммунокомпрометированным пациентам может назначаться ганцикловир или фоскарнет.

Осложнения и прогноз

Прогноз благоприятный. Было зарегистрировано несколько смертей от вызванного ВГЧ-6 энцефалита или вирус ассоциированного **гемофагоцитарного синдрома**.

Профилактика

Профилактические меры отсутствуют.

ИНФЕКЦИОННАЯ ЭРИТЕМА (ПЯТАЯ БОЛЕЗНЬ)

Этиология

Причиной **инфекционной эритемы (пятой болезни)** является человеческий парвовирус B19, одноцепочечный ДНК-вирус, вызывающий доброкачественную экзантему у здоровых детей. Сродство вируса к клеткам-предшествен-

никам эритроцитов делает его важной причиной апластического кризиса у пациентов с гемолитическими анемиями, включая серповидно-клеточную болезнь, сфероцитоз и талассемию. Парвовирус B19 также вызывает фетальную анемию и водянку плода после первичной инфекции во время беременности. Клеточным рецептором к парвовирусу является **эритроцитарный P антиген**, гликолипид, присутствующий на эритроидных клетках. Вирус размножается в активно делящихся эритроидных стволовых клетках, что приводит к их гибели, эритроидной аплазии и анемии.

Эпидемиология

Инфекционная эритема является распространенным заболеванием. Парвовирус B19 присутствует только у 2–9% детей до 5 лет, но число инфицированных увеличивается до 15–35% у детей и подростков 5–18 лет, и до 30–60% у взрослых. Эпидемии в отдельных регионах происходят весной. Вирус передается через респираторные секреты и продукты крови при переливании.

Клинические проявления

Инкубационный период обычно продолжается 4–14 дней, редко может увеличиваться до 21 дня. Инфекция парвовирусом B19 начинается с легкого неспецифического заболевания, которое характеризуется повышением температуры, недомоганием, головной и мышечной болью. В некоторых случаях характерная сыпь появляется на 7–10 дней позже. Инфекционная эритема проявляется сыпью, небольшой температурой и иногда фарингитом и легким конъюнктивитом. Сыпь появляется в три стадии. Первая стадия — это обычно **сыпь на щеках в виде следа от пощечины** с бледной кожей вокруг. Спустя 1–4 дня появляется симметричная эритематозная макуло-папулезная сыпь на туловище, которая затем бледнеет, образуя сетчатый узор, который сохраняется в течение 2–40 дней (в среднем 11 дней). Сыпь может быть зудящей, не шелушится и может возобновляться после физических упражнений, ванны, трения или стресса. У подростков и взрослых может развиваться миалгия, выраженная артралгия или артрит, головная боль, фарингит, насморк и расстройство желудка.

У детей с короткой продолжительностью жизни эритроцитов (например, с серповидно-клеточной болезнью) может развиться **транзиторный апластический кризис**, который характеризуется неэффективным эритропоэзом и обычно продолжается 7–10 дней (см. главу 150). У большинства детей с транзиторным апластическим кризисом, вызванным парвовирусом B19, развиваются многочисленные симптомы, включая лихорадку, летаргию, недомогание, бледность, головные боли, желудочно-кишечные и респираторные симптомы. Количество ретикулоцитов крайне низкое, и уровень гемоглобина ниже, чем обычно у данного пациента. Нередко встречается нейтропения и тромбоцитопения.

Персистирующая инфекция может развиться у детей с иммунодефицитом, приводя к тяжелой анемии в результате эритроцитарной аплазии. У таких детей отсутствуют типичные проявления инфекционной эритемы.

Лабораторные и визуализационные исследования

Парвовирусная инфекция приводит к гематологическим аномалиям, включая ретикулоцитопению, продолжающуюся 7–10 дней, легкую анемию, тромбоцитопению, лимфопению и нейтропению. Парвовирус B19 выявляется с помощью ПЦР и электронно-микроскопического анализа предшественников эритроцитов в костном мозге. Серологические тесты выявляют специфические IgM к парвовирусу, подтверждая диагноз и показывая, что инфицирование, вероятно, произошло в предшествующие 2–4 месяца. Доступна ПЦР с использованием образцов крови и цереброспинальной жидкости, которая в основном используется у пациентов с тяжелым заболеванием или нарушенным иммунитетом.

Дифференциальный диагноз

Диагноз инфекционной эритемы ставится на основании клинической картины типичной сыпи на лице с отсутствием или легкими продромальными симптомами, за которыми следует сетчатая сыпь по всему телу, которая бледнеет и исчезает. Дифференциальный диагноз включает корь, краснуху, скарлатину, энтеровирусную и аденовирусную инфекцию, инфекционный мононуклеоз, токсоплазмоз, болезнь Кавасаки, системную красную волчанку, сывороточную болезнь или медикаментозную сыпь.

Лечение

Специфической терапии не существует, лечение поддерживающее. При транзиторном апластическом кризисе может потребоваться переливание крови. Внутриутробное переливание выполняется при водянке плода, вызванной парвовирусом B19.

Внутривенный иммуноглобулин может назначаться иммунокомпрометированным пациентам с тяжелой анемией или хронической инфекцией.

Осложнения и прогноз

Прогноз для инфекционной эритемы благоприятный. Смерть в результате транзиторного апластического кризиса является редким событием. Парвовирус B19 не является тератогенным, но внутриутробная инфекция фетальных эритроидных клеток может привести к сердечной недостаточности, водянке и смерти плода. Из примерно 50% женщин репродуктивного возраста с риском инфицирования парвовирусом B19 у 30% развивается постконтактная инфекция; инфекция плода развивается у 25% инфицированных матерей, и 10% внутриутробных инфекций заканчиваются смертью плода.

Профилактика

Самый высокий риск парвовирус B19 представляет для беременных женщин. Эффективные меры контроля ограничены. Отстранение больных детей от школы не рекомендуется, поскольку в основном они не заразны ко времени появления сыпи. Тщательное мытье рук и другие гигиенические меры могут снизить передачу инфекции.

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ВАРИЦЕЛЛА–ЗОСТЕР (ВЕТРЯНАЯ ОСПА И ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ)

Этиология

Ветряная оспа и опоясывающий лишай вызываются вирусом варицелла-зостер (varicella-zoster virus — VZV), оболочечным вирусом с двуцепочечной ДНК из семейства герпесвирусов. Человек — единственный естественный хозяин. **Ветряная оспа** является проявлением первичной инфекции. VZV заражает уязвимых лиц, проникая в организм через конъюнктиву или респираторный тракт, и размножается в носоглотке и верхних дыхательных путях. Он распространяется через первичную виремию в регионарные лимфоузлы, печень, селезенку и другие органы. Вторичная виремия приводит к инфекции кожи с характерной везикулярной сыпью. После разрешения ветряной оспы вирус переходит в латентное состояние в клетках ганглиев задних корешков спинного мозга. **Опоясывающий лишай (опоясывающий герпес)** является проявлением реактивированной латентной инфекции эндогенным VZV. Ветряная оспа высококонтагиозна, показатель заражения при контакте составляет более 90%. Больной является заразным за 2 дня до появления сыпи и в течение 7 дней после появления сыпи или до тех пор, пока все пузырьки не покроются корочкой.

Эпидемиология

До введения вакцинации пик заболеваемости приходился на возраст 5–10 лет; вспышки наблюдались в конце зимы и весной. После введения вакцинации заболеваемость снизилась во всех возрастных группах, и сейчас пик заболеваемости наблюдается в возрасте 10–14 лет. Заражение происходит через прямой контакт и воздушно-капельным путем. **Опоясывающий лишай** заразен лишь при прямом контакте. Около 5% случаев опоясывающего лишая диагностируется у детей до 15 лет. Общая частота опоясывающего лишая (215 случаев на 100 000 человеко-лет) приводит к кумулятивной заболеваемости в течение жизни 10–20%, причем 75% случаев приходится на возраст 45 лет и старше. Заболеваемость выше среди иммунокомпрометированных пациентов.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Атаксия
Алопеция
Пузырьки и буллы
Лихорадка и сыпь
Петехии/пурпура

Инкубационный период ветряной оспы составляет от 14 до 16 дней (диапазон — 10–21 день) после контакта. Продромальные симптомы — лихорадка, недомогание и анорексия — могут присутствовать за день до появления сыпи. Характерная сыпь сначала выглядит как маленькие красные папулы, которые быстро прогрессируют до слегка приподнятых пузырьков в форме овала или слезы на эритематозном основании. Жидкость из прозрачной становится мутной, на месте пузырьков остаются язвочки, которые покрываются корочкой и заживают. Новые пузырьки появляются через 3–4 дня, обычно сначала на теле, а потом на голове, лице и, реже, на конечностях. Количество пузырьков может доходить до 100–500, причем все формы могут наблюдаться одновременно. Сыпь сопровождается сильным зудом. Повреждения иногда присутствуют на слизистых оболочках. Лимфаденопатия может быть генерализованной. Тяжесть сыпи варьирует так же, как и системные признаки и лихорадка, которые обычно сходят на нет через 3–4 дня.

Опоясывающий лишай в начальной фазе (до высыпания) характеризуется интенсивной локализованной болью, жжением и болезненностью (острый неврит) вдоль дерматома; боль сопровождается общим недомоганием и лихорадкой. Через несколько дней на дерматоме или двух соседних дерматомах появляются папулы, которые затем превращаются в пузырьки. Группы пузырьков держатся 1–7 дней, затем покрываются корочкой и заживают. Обычно поражаются грудная и поясничная область. Поражения чаще бывают односторонними и сопровождаются регионарной лимфаденопатией. У одной трети пациентов несколько пузырьков появляются за пределами первичного дерматома. Возможно вовлечение любой ветви V черепного нерва, что может вызвать повреждения роговицы и слизистой оболочки рта. Вовлечение VII черепного нерва может привести к параличу лицевых мышц и появлению пузырьков в ушном канале (**синдром Рамсея — Ханта**). Офтальмологический опоясывающий герпес связан с ангиитом черепных сосудов на той же стороне, что и кожные симптомы, и может привести к инсульту. У пациентов с нарушенным иммунитетом опоясывающий герпес может протекать особенно тяжело и иметь кожное и, реже, висцеральное распространение (с вовлечением печени, легких, центральной нервной системы). **Постгерпетическая невралгия**, определяемая как боль, длящаяся более 1 месяца, у детей встречается редко.

Лабораторные и визуализационные исследования

Обычно лабораторное подтверждение диагноза не требуется. ПЦР является диагностическим методом выбора; генотипирование с целью отличить вирус вакцины от вируса дикого типа доступно при обращении в Центры по контролю и профилактике заболеваний. Выявление варицелла-специфического антигена в жидкости из пузырьков методом иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител или с помощью демонстрации четырехкратного увеличения титра антител в парных сыворотках также является диагностическим, но этот метод менее чувствителен, чем ПЦР.

Дифференциальный диагноз

Диагноз ветряной оспы и опоясывающего лишая основан на характерных особенностях сыпи. **Герпетическая экзема**, или **варицеллиформная сыпь Капоши**, представляет собой локализованную везикулярную сыпь, вызванную вирусом простого герпеса (ВПГ), которая развивается на коже после экземы или травмы. Отличить опоясывающий лишай от инфекции ВПГ бывает трудно, поскольку ВПГ также может

вызывать сыпь с дерматомным распределением. Инфекция вирусом Коксаки А также связана с везикуло-пустулезными высыпаниями, однако сыпь обычно локализована на конечностях и в ротоглотке. Ранее здоровые люди, у которых наблюдаются подобные рецидивирующие высыпания, вероятно, инфицированы ВПГ, что можно подтвердить с помощью культивирования вируса или ПЦР.

Лечение

Симптоматическая терапия ветряной оспы включает неаспириновые антипиретики, прохладные ванны и тщательную гигиену. Назначение перорального ацикловира не рекомендуется, если у ребенка нет других заболеваний, кроме ветрянки. Решение о назначении антивирусных препаратов, способе их введения и длительности лечения зависит от нескольких факторов, в том числе от риска серьезных осложнений. Ранняя терапия антивирусными препаратами (в пределах 24 часов после появления сыпи) эффективна у иммунокомпрометированных пациентов и может предотвратить развитие пневмонии, энцефалита и смерть от ветряной оспы. Пациентам, имеющим риск серьезной инфекции, например невакцинированным лицам старше 12 лет, лицам с хроническими заболеваниями кожи и легких; лицам, получающим короткий курс кортикостероидов или аэрозольные кортикостероиды, или длительную терапию салицилатами, могут быть назначены ацикловир или валацикловир. Доза ацикловира, используемая для лечения инфекций VZV, гораздо выше, чем для инфекций ВПГ.

Антивирусная терапия ускоряет заживление кожных поражений и разрешение острого неврита, а также снижает риск постгерпетической невралгии. Пероральные препараты фамцикловир и валацикловир имеют более высокую биодоступность, чем ацикловир, и рекомендуются для лечения опоясывающего лишая у взрослых. Ацикловир назначается детям, а также является альтернативной терапией для взрослых.

Осложнения и прогноз

Наиболее частое осложнение — вторичное инфицирование кожных повреждений стрептококками или стафилококками. Эти инфекции могут протекать легко, напоминая импетиго, или угрожать жизни в случае развития токсического шока или некротизирующего фасциита. Пневмония редко развивается у здоровых детей, но встречается у 15–20% здоровых взрослых и иммунокомпрометированных пациентов. Миокардит, перикардит, орхит, гепатит, язвенный гастрит, гломерулонефрит и артрит могут быть осложнениями ветряной оспы. После ветряной оспы может развиться синдром Рейе, поэтому использование салицилатов во время этого заболевания противопоказано.

Неврологические осложнения часто включают постинфекционный энцефалит, мозжечковую атаксию, нистагм и тремор. Менее распространенными неврологическими осложнениями являются синдром Гийена — Барре, поперечный миелит, паралич черепных нервов, неврит зрительного нерва и гипоталамический синдром.

Первичная ветряная оспа может быть фатальной для иммунокомпрометированных пациентов в результате висцерального распространения вируса, энцефалита, гепатита и пневмонита. Смертность составляет почти 15% среди детей с лейкозами, не получающих профилактики или терапии (см. главу 72).

Тяжелая форма неонатальной ветряной оспы может развиться у новорожденных, чьи матери перенесли первичную ветрянку (но не опоясывающий лишай) за 5 дней до или спустя 2 дня после родов. Плод подвергается воздействию вируса, но рождается до того, как у матери разовьется иммунный ответ и антитела пересекут плаценту. Такие младенцы должны как можно раньше получить терапию иммуноглобулинами к вирусу варицелла-зостер (VZIG) или иммуноглобулинами внутривенно, если VZIG недоступен, чтобы предотвратить или смягчить инфекцию.

Первичная ветряная оспа обычно проходит без лечения. Смертность гораздо выше среди лиц старше 20 лет и лиц с иммунодефицитом. Опоясывающий лишай обычно самокупирующееся заболевание, особенно у детей. Более старший возраст и выраженность боли в начале болезни и спустя 1 месяц являются предикторами длительных болей. Рубцы чаще остаются после опоясывающего лишая из-за вовлечения более глубоких слоев кожи.

Профилактика

Дети, больные ветряной оспой, не должны посещать школу до образования корочки на пузырях. Госпитализированные дети с ветрянкой и иммунокомпрометированные пациенты с опоясывающим герпесом должны быть изолированы в палате с отрицательным давлением, чтобы избежать передачи вируса. Передачу вируса опоясывающего лишая можно снизить, прикрывая пораженную область.

Живая двухдозовая ослабленная вакцина рекомендуется всем детям. Первая доза дается в возрасте 12–15 месяцев, вторая — в возрасте 4–6 лет. Вакцина против ветряной оспы предотвращает 85% случаев заболевания и 97% умеренно тяжелых и тяжелых случаев. Передача вируса вакцины от здорового вакцинированного человека является редким, но возможным случаем.

Пассивный иммунитет может быть обеспечен VZIG, назначаемым лицам с высоким риском серьезного заболевания, например иммунокомпрометированным детям или некоторым госпитализированным недоношенным младенцам, не позднее 96 часов после контакта с вирусом. Назначение VZIG не устраняет возможности заболевания и продлевает инкубационный период до 28 дней.

ГЛАВА 98

Кожные инфекции

ПОВЕРХНОСТНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Импетиго



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Пузырьки и буллы
Лихорадка и сыпь

Небуллезное или **крустозное импетиго** чаще всего вызывается *Staphylococcus aureus* и иногда стрептококками груп-

пы А. Оно начинается с единичной эритематозной папулы, которая прогрессирует, превращаясь в **покрытые коркой медового цвета повреждения**, сквозь которые просачивается серозная жидкость. **Буллезное импетиго** составляет примерно 10% случаев. Кожные проявления представляют собой тонкостенные (0,5–3 см) буллы с эритематозными краями, напоминающие ожоги второй степени, и ассоциируются с *S. aureus* фаготипом 71. Импетиго чаще встречается на лице, вокруг ноздрей и рта и на конечностях. Лихорадка не характерна. Диагноз обычно ставится только на основе клинической картины.

Рекомендованное лечение небуллезного импетиго включает топический 2%-ный мупироцин или пероральные стафилококковые антибиотики. Поражения большой площади или диссеминированные, буллезное импетиго, поражения вокруг глаз или импетиго, устойчивое к местной терапии, лучше всего лечатся пероральными антибиотиками. Стрептококковое импетиго связано с высоким риском постинфекционного гломерулонефрита, но не острой ревматической лихорадки (см. главу 163). Лечение антибиотиками не снижает риск постинфекционного гломерулонефрита, но снижает возможную передачу нефритогенных штаммов при близком контакте. Дети с импетиго не должны посещать школу или детский сад до того, как закончат суточный курс антибиотикотерапии.

Целлюлит

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красные глаза
Боль в конечностях

Целлюлит — это инфекция подкожной клетчатки и дермы, обычно вызываемая *Staphylococcus aureus* или стрептококком группы А. Типичные проявления целлюлита включают плотные, теплые на ощупь, эритематозные пятна с нечеткими краями, которые быстро увеличиваются в размере. Дополнительные проявления включают лихорадку, лимфангиит и регионарный лимфаденит. **Эризипелас** является поверхностным вариантом целлюлита, обычно вызываемым стрептококком группы А, и затрагивает только дерму. Быстро прогрессирующие поражения болезненные, ярко-красные и имеют четкие края. У пациента могут быть признаки интоксикации. Для диагностики эризипеласа рекомендуется посев крови. Эмпирическая антибиотикотерапия включает цефалоспорины первого поколения, если нет данных о высокой распространенности метициллин-резистентного *S. aureus* в окружении больного; в этом случае в качестве альтернативы используют клиндамицин или триметоприм-сульфаметоксазол. Многим пациентам достаточно лечения пероральными антибиотиками и тщательного наблюдения; госпитализация и внутривенные антибиотики требуются, если эризипелас и целлюлит присутствуют на лице, кистях, стопах или промежности; если у пациента развивается лимфангиит или если амбулаторное лечение оказалось неэффективным.

Эктима обычно вызывается стрептококком группы А и может осложнять импетиго. Она представляет собой повреждение с твердым красным ободком, покрытое коркой, при удалении которой обнажается неглубокая язва. **Гангренозная эктима** является серьезной кожной инфекцией, которая развивается у иммунокомпрометированных пациентов из-за гематогенного распространения септических эмболов в кожу, и в классическом варианте вызывается *Pseudomonas aeruginosa*, другими грамотрицательными организмами и иногда *Aspergillus*. Поражения начинаются как темно-красные пятна, в центре которых развивается некроз; они становятся чрезвычайно болезненными, глубокими, «вырванными» язвами диметром 2–3 см с темным некротическим дном и приподнятыми красными краями; иногда в них присутствует желтовато-зеленый экссудат. Гангренозная эктима обычно сопровождается лихорадкой.

Некротизирующий фасциит является формой целлюлита, распространяющейся глубоко в подкожные слои и затрагивающей фасции. Он может прогрессировать до **мионекроза** подлежащей мышцы. Причиной обычно является *S. aureus* или стрептококк группы А, иногда в комбинации с анаэробными организмами, такими как *Clostridium perfringens*. Факторы риска включают иммунодефицит, недавно перенесенные операции и травмы и инфекцию вирусом ветряной оспы. Поражения быстро прогрессируют, имеют приподнятые или резко ограниченные края, хотя заболевание обычно распространяется вглубь. Признаки развивающегося некротизирующего фасциита включают боль, явно непропорциональную размеру кожного повреждения, шок или признаки интоксикации, или звук потрескивания (крепитацию) из-за скопления под кожей газа, продуцируемого анаэробными организмами. Некротизирующий фасциит требует немедленного хирургического лечения, поэтому необходима консультация опытного хирурга. Дополнительные тесты, такие как МРТ, могут подтвердить наличие газа в тканях, однако проведение визуализационных исследований не должно задерживать хирургическое вмешательство. Лечение включает быстрое удаление всей некротической ткани и назначение внутривенных антибиотиков широкого спектра действия, таких как клиндамицин плюс цефотаксим или цефтриаксон с или без аминогликозида или ванкомицина.

Фолликулит

Фолликулит представляет собой маленькие куполообразные папулы или эритематозные пустулы, вызванные *S. aureus*, и расположенные в волосяных фолликулах с поверхностной ограниченной воспалительной реакцией в окружающих тканях. Фурункулы представляют собой более глубокую инфекцию волосяного фолликула, которая проявляется как узелок с интенсивной воспалительной реакцией в окружающих тканях. **Фурункулы** чаще всего появляются на шее, туловище, в подмышечных впадинах и на ягодицах. **Карбункул** — самая глубокая инфекция волосяного фолликула, которая характеризуется многокамерным ограниченным абсцессом. Фурункулы и карбункулы часто требуется дренировать с помощью надреза. Поверхностный фолликулит лечится топическими средствами, например промыванием хлоргексидином, антибактериальным лосьоном или 1%-ным раствором клиндамицина; промывание необходимо выполнять дважды в день в течение

7–10 дней. В резистентных случаях или при фурункулах и карбункулах требуются пероральные антибиотики.

Фолликулит, вызванный *P. aeruginosa* (**фолликулит горячей ванны**), характеризуется зудящими папулами, пустулами или более глубокими темно-красными узелками, преимущественно на тех участках кожи, которые обычно закрываются купальником, после горячей ванны. Фолликулит развивается через 8–48 часов после контакта с возбудителем, обычно не ассоциируется с системными симптомами и проходит без лечения через 1–2 недели.

Перианальный дерматит

Перианальный дерматит (перианальная стрептококковая болезнь) вызывается стрептококком группы А и характеризуется четко ограниченной, очень болезненной перианальной эритемой, охватывающей примерно 2 см вокруг ануса. Симптомы включают анальный зуд, болезненную дефекацию, иногда стул с кровью. Дифференциальный диагноз включает пеленочный дерматит, кандидоз, инфекцию острицами и анальные трещины. Оптимальное лечение включает пероральный пенициллин или амоксициллин.

ПОВЕРХНОСТНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Алопеция
Лимфаденопатия

Грибковые инфекции кожи часто встречаются у детей (таблица 98.1). По оценкам, риск развития **дерматофитоза** в течение жизни составляет 10–20%. Диагноз обычно ставится на основании визуального осмотра и может быть подтвержден исследованием с использованием гидроксида калия (КОН) или микробиологическим исследованием соскоба с краев пораженного участка. Рекомендованное лечение грибковой инфекции должно продолжаться 4–6 недель и 2 недели после исчезновения поражения; топические противогрибковые кремы (миконазол, клотримазол, кетоконазол, толнафтат) используются для грибковой инфекции туловища, стоп и голени; грибковая инфекция волосистой части головы требует назначения пероральных препаратов. Диагноз **онихомикоза** подтверждается исследованием с КОН и посевом на культуре. Рекомендуемое лечение включает тербинафин и итраконазол в течение по крайней мере 12 недель.

ТАБЛИЦА 98.1 Поверхностные грибковые инфекции

НАЗВАНИЕ	ЭТИОЛОГИЯ	ПРОЯВЛЕНИЯ	ДИАГНОЗ	ТЕРАПИЯ
Дерматофиты				
Tinea capitis (дерматофития головы)	*Microsporum audouinii, Trichophyton tonsurans, Microsporum canis*	Препубертатная инфекция скальпа, волосяных стержней; алопеция с черными точками; *T. tonsurans* распространен у афроамериканцев	*M. audouinii* флуоресценция; сине-зеленый цвет под лампой Вуда*; + КОН, посев	Гризеофульвин; тербинафин, итраконазол
Керион	Воспалительная реакция на дерматофитию головы	Припухлые, дряблые, покрытые коркой, гнойные массы с лимфаденопатией; часто вторичная дистальная id реакция	Как и для Tinea capitis	Как и для Tinea capitis + стероиды для id реакции
Tinea corporis (дерматомикоз туловища)	*M. canis, Trichophyton rubrum,* другие	Слегка зудящие кольцевидные эритематозные папулы, шелушащиеся бляшки с медленным распространением; тест кошки или собаки на *M. canis*	+ КОН, посев; *M. canis* флуоресценция; сине-зеленый цвет под лампой Вуда; дифференциальный диагноз: кольцевая гранулема, розовый питириаз, нуммулярная экзема, псориаз	Топический миконазол, клотримазол, тербинафин, толнафтат, циклопирокс, оксиконазол, или бутенафин
Tinea cruris (дерматомикоз паховый)	*Epidermophyton floccosum, Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum*	Симметричные зудящие, шелушащиеся бляшки; мошонка не затронута	+ КОН, посев; дифференциальный диагноз: эритразма (*Corynebacterium minutissimum*)	Как и для Tinea corporis; свободное хлопковое белье
Tinea pedis («стопа атлета»)	*T. rubrum, T. mentagrophytes*	Распределение по подошве и между пальцами ног, сухие шелушащиеся бляшки, межпальцевая мацерация с вторичной бактериальной инфекцией	+ КОН, посев; дифференциальный диагноз: эритразма (*Corynebacterium minutissimum*)	Препараты как описано выше; хлопковые носки
Tinea unquium (онихомикоз)	*T. mentagrophytes, T. rubrum, Candida albicans*	Редко встречается до пубертата; ногти утолщаются и крошатся	+ КОН, посев	Пероральный тербинафин или итраконазол
Tinea versicolor (отрубевидный/разноцветный лишай)	*Malassezia furfur*	Тропический климат, прием стероидов или иммуносупрессоров; редко встречается до пубертата; овальные гипо- или гиперпигментированные у негроидов, красно-коричневые у европеоидов; шелушащиеся бляшки на груди, спине, руках	+ КОН; оранжево-золотой цвет под лампой Вуда; дифференциальный диагноз: белый питириаз	Топический сульфид селена, пероральный кетоконазол
Дрожжеподобные грибы				
Кандидоз	*Candida albicans*	Область подгузников, эритематозные бляшки или пустулы, отдельные или сливающиеся	+ КОН, посев	Топический нистатин; пероральный нистатин лечит также молочницу во рту

* Лампа Вуда используется в абсолютно темной комнате. *Trichophyton* обычно не флуоресцирует.
Сокращения: id реакция — ауточувствительный дерматит, КОН — гидроксид калия.

ПОВЕРХНОСТНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Вирус простого герпеса



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Больное горло
Вагинальные выделения
Судороги и другие пароксизмальные состояния
Везикулы и буллы
Лихорадка и сыпь
Лимфаденопатия

Первичные герпетические инфекции могут развиваться после внедрения вируса в любой участок кожи или слизистой оболочки. Вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) часто встречается у детей и обычно вызывает гингивостоматит, а ВПГ-2 поражает гениталии и является инфекцией, передаваемой половым путем (см. главу 116), хотя ВНГ-1 вызывает примерно 30% случаев генитального герпеса, а ВПГ-2, в свою очередь, может вызывать гингивостоматит. Кожные проявления неонатальной инфекции ВПГ описаны в главе 65.

Герпесный гингивостоматит затрагивает десны и красную кайму губ. **Герпес на губах** («простуда») ограничен красной каймой и затрагивает кожу и слизистые оболочки. Клинические проявления первичного гингивостоматита включают характерные пузырьки в ротоглотке, лихорадку, недомогание, боль и жжение во рту, слюнотечение, неприятный запах изо рта и шейную лимфаденопатию.

Герпетические поражения кожи достаточно болезненны и обычно начинаются как красноватые папулы, которые появляются группами и быстро превращаются в наполненные жидкостью пузырьки размером 2–4 мм на эритематозном основании. Удаление верхнего слоя обнажает маленькую язвочку с четкими краями, оставляющую впечатление «вырванной» ткани. Характерные сгруппированные пузырьки отличают ВПГ от ветряной оспы (см. главу 97). В течение нескольких дней содержимое пузырьков становится гнойным, они лопаются и покрываются корочкой. Диагноз ставится на основании клинической картины или посева, флуоресцентного окрашивания антител или ПЦР. Рубцы не характерны, но может сохраниться остаточная гиперпигментация. После первичной инфекции вирус переходит в латентное состояние и остается в ганглиях дорсальных корешков спинного мозга. Примерно у 20–40% инфицированных взрослых герпес появляется на губах неоднократно в течение жизни. Рецидивы имеют ту же локализацию, и им могут предшествовать продромальные симптомы покалывания и жжения без повышения температуры или лимфаденопатии.

Вирусная паронихия (**герпетический панариций**) представляет собой болезненную локализованную инфекцию пальцев, обычно дистальной подушечки, с эритематозными и иногда везикуло-пустулезными высыпаниями. Эта инфекция встречается у детей с привычкой сосать пальцы, грызть ногти и у детей с гингивостоматитом. **Герпес гладиаторов** характерен для борцов или регбистов, которые заражаются им при близком контакте с инфицированными соперниками. Кожная инфекция ВПГ у людей, уже имеющих кожные заболевания (например, атопический дерматит), может привести к **герпетической экземе** (**варицеллиформная сыпь Капоши**), диссеминированной инфекции кожи. На теле могут быть сотни герпетических пузырьков, обычно в тех же областях, что и уже имеющееся кожное заболевание.

Лечение пероральным валацикловиром или фамцикловиром сокращает длительность симптомов при первичной инфекции или рецидиве. Людям с частыми рецидивами может быть рекомендована профилактическая антивирусная терапия. Новорожденные, пациенты с экземой или иммунодефицитом входят в группу риска развития диссеминированной и тяжелой герпетической инфекции и должны получать профилактическую терапию ацикловиром.

Вирус папилломы человека (бородавки)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Охриплость
Вагинальные выделения

Бородавки вызываются вирусом папилломы человека (ВПЧ), безоболочечным вирусом с двуцепочечной ДНК, который поражает кератиноциты кожи и слизистых оболочек. Идентифицировано более 100 серотипов ВПЧ; различные серотипы связаны с разными локализациями и клиническими проявлениями. Существует 15–20 онкогенных (высокого риска) типов, включая ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и 58. ВПЧ типы 16 и 18 ответственны за 70% случаев рака шейки матки, вульвы и влагалища. Распространенные неонкогенные (низкого риска) типы включают ВПЧ 1, 2, 3, 6, 10, 11, 40, 42, 43, 44 и 54. Независимо от серотипа все бородавки связаны с гиперплазией эпидермальных клеток.

Бородавки встречаются в любом возрасте. **Обыкновенные бородавки** (**verruca vulgaris**), связанные с ВПЧ типа 1 и 2, являются наиболее распространенной формой инфекции (71%). Они появляются у детей школьного возраста; распространенность составляет 4–20%. Вирус передается при прямом контакте или через фомиты (предметы, бывшие в контакте с больным) и имеет инкубационный период примерно 1 месяц. Обыкновенные бородавки безболезненны, имеют четкие границы, небольшой размер (2–5 мм) и неровную сосочковую поверхность. Обычно они локализуются на пальцах рук или ног, локтях и коленях. Иногда они появляются на носу, ушах и губах. **Филиформные бородавки** представляют собой экзофитные папулы размером 2 мм на узкой ножке. **Плоские бородавки** (**verruca plana**) связаны с ВПЧ типов 3 и 10 и представляют собой многочисленные плоские папулы, локализующиеся на тыльной стороне кисти, подошве стопы (**подошвенные бородавки**) или на лице. Подошвенные бородавки могут причинять боль из-за давления на них или трения. **Генитальные бородавки** (**остроконечные кондиломы**) связаны с ВПЧ типов 6 и 11 (90%). Они могут быть телесного цвета, гиперпигментированными или эритематозными; филиформными, грибовидными или плоскими и присутствуют на разных участках вульвы, влагалища, полового члена или промежности. Генитальные бородавки являются самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем: ежегодно регистрируется около 1 миллиона новых случаев.

Бородавки обычно проходят без лечения через несколько лет. Терапевтические опции доступны для обыкновенных и плоских бородавок, а также для остроконечных кондилом. Топические методы разрушают инфицированный эпителий

(могут использоваться салициловая кислота, жидкий азот или лазер) и приводят к излечению у 75% пациентов. Лечение аногенитальных бородавок требует оценки их размера, количества, предпочтений пациента, стоимости, удобства и побочных эффектов. Лекарственные средства включают топический подофиллотоксин или имихимод. Дополнительные методы предполагают лазерную абляцию и иммунотерапию (внутриочаговое введение интерферона); иммунотерапия может быть связана со значительной токсичностью.

Наиболее серьезным осложнением ВПЧ инфекции является **рак шейки матки** (более 12 000 новых случаев ежегодно), а также другие виды рака — рак вульвы, влагалища, пениса, ануса, головы и шеи. Сейчас доступны три рекомбинантные вакцины против ВПЧ. Четырехвалентная вакцина против серотипов 6, 11, 31 и 33 лицензирована в 2006 году для использования у детей и взрослых в возрасте от 9 до 26 лет. Девятивалентная вакцина, защищающая от серотипов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58, лицензирована в 2014 году для использования у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет и у мальчиков от 9 до 15 лет. Бивалентная вакцина против серотипов 16 и 18 доступна только для девочек и женщин. Используется трехдозовый режим введения этих вакцин; его эффективность в профилактике предраковой дисплазии, предшествующей цервикальному раку, составляет 98%.

Контагиозный моллюск

Вирус контагиозного моллюска, поксивирус, который размножается в эпителиальных клетках хозяина, вызывает образование дискретных, небольших (2–4 мм) телесного цвета или розовых, безболезненных куполообразных папул с втянутым центром. Папулы чаще всего появляются на участках, подверженных опрелостям, — в подмышках, в паху, на шее. Они редко встречаются на лице и возле глаз. Инфекция обычно развивается у маленьких детей вследствие контакта с инфицированными людьми. Распространение происходит путем аутоинокуляции (самозаражения). Инфекция контагиозным моллюском может осложняться дерматитом на окружающих участках. У пациентов с иммунодефицитом или с распространенным атопическим дерматитом часто поражаются обширные участки кожи.

Диагноз является клиническим. Повреждения проходят без специфического лечения в течение нескольких месяцев или лет. Доступные терапевтические опции ограничены деструктивными методами, такими как криотерапия или топический жидкий азот. Везикантная терапия топическим 0,9%-ным кантаридином или удаление с помощью выскабливания применяются при распространенных поражениях.

ГЛАВА 99
Лимфаденопатия

ЭТИОЛОГИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лимфаденопатия

Лимфоидная ткань постоянно увеличивается до периода полового созревания, а затем подвергается прогрессивной атрофии. Лимфатические узлы наиболее заметны у детей 4–8 лет. Нормальные лимфатические узлы имеют диаметр около 10 мм, за исключением паховых узлов, диаметр которых 15 мм; эпитрохлеарных, имеющих диаметр 5 мм; и надключичных диаметром 2 мм, которые обычно не пальпируются. **Лимфаденопатия** представляет собой увеличение лимфатических узлов в ответ на широкий спектр инфекционных, воспалительных и злокачественных процессов. **Генерализованная лимфаденопатия** — это увеличение двух или более несмежных групп лимфоузлов; **регионарная лимфаденопатия** представляет собой увеличение только одной группы лимфоузлов.

Лимфаденит — это острое или хроническое воспаление лимфатических узлов. Острый лимфаденит обычно развивается, когда бактерии и токсины из очага воспаления переносятся с током лимфы в регионарные лимфоузлы. Лимфаденопатия и лимфаденит могут быть вызваны различными инфекциями (таблицы 99.1 и 99.2). Причины паховой регионарной лимфаденопатии также включают инфекции, передаваемые половым путем (см. главу 116). Регионарный лимфаденит, связанный с характерными поражениями кожи на участке инфицирования, вызывает различные **кожно-лимфатические синдромы**. Лимфангиит представляет собой воспаление подкожных лимфатических сосудов, вызванное острой бактериальной инфекцией, как правило, *Staphylococcus aureus* или стрептококком группы А.

Шейный лимфаденит является самым распространенным регионарным лимфаденитом у детей и часто связан с фарингитом, вызванным стрептококком группы А (см. главу 103), респираторными вирусами и вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). Другие распространенные инфекционные причины шейного лимфаденита включают *Bartonella henselae* (болезнь кошачьих царапин) и нетуберкулезные микобактерии; туляремию, эндемические микозы; *Nocardia* и *Actinomyces* являются менее распространенными причинами.

Эпидемиология

Острый шейный лимфаденит, как осложнение стрептококковой (группа А) инфекции, развивается параллельно со стрептококковым фарингитом (см. главу 103). Многие случаи вызваны *S. aureus*. ВЭБ и цитомегаловирус (ЦМВ) встречаются повсеместно, и часто вызывают у детей инфекции, которые могут быть бессимптомными или иметь легкие проявления. История болезни или хирургических вмешательств может указывать на другие причины лимфаденопатии: перенесенные травмы, контакты с животными, контакты с больными туберкулезом, половые контакты, путешествия, потребление сырого или недостаточно обработанного мяса, непастеризованного молока; прием лекарственных препаратов.

Клинические проявления

Следует определить точную локализацию, размер, форму, особенности и количество вовлеченных лимфоузлов, включая их консистенцию, подвижность, болезненность, теплоту, флуктуацию, плотность и прилегание к соседним тканям. Важными являются наличие или отсутствие забо-

ТАБЛИЦА 99.1	Инфекционные причины генерализованной лимфаденопатии
ВИРУСЫ	
Вирус Эпштейна — Барр (инфекционный мононуклеоз)	
Цитомегаловирус (синдром, подобный инфекционному мононуклеозу)	
ВИЧ (острый ретровирусный синдром)	
Вирус гепатита B	
Вирус гепатита C	
Вирус ветряной оспы	
Аденовирусы	
Вирус кори	
Вирус краснухи	
БАКТЕРИИ	
Эндокардит	
Brucella (бруцеллез)	
Leptospira interrogans (лептоспироз)	
Streptobacillus moniliformis (бациллярная лихорадка крысиного укуса)	
Mycobacterium tuberculosis (туберкулез)	
Treponema pallidum (вторичный сифилис)	
ГРИБЫ	
Coccidioides immitis (кокциоидомикоз)	
Histoplasma capsulatum (гистоплазмоз)	
ПРОСТЕЙШИЕ	
Toxoplasma gondii (токсоплазмоз)	
Trypanosoma cruzi (болезнь Шагаса)	

ТАБЛИЦА 99.2	Инфекционные причины регионарной лимфаденопатии
НЕВЕНЕРИЧЕСКИЕ	
Staphylococcus aureus	
Стрептококк группы A	
Стрептококк группы B (у младенцев)	
Bartonella henselae (болезнь кошачьих царапин)	
Yersinia pestis (чума)	
Francisella tularensis (гландулярная туляремия)	
Mycobacterium tuberculosis (туберкулез)	
Нетуберкулезная микобактерия	
Sporothrix schenckii (споротрихоз)	
Toxoplasma gondii	
ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (В ОСНОВНОМ ПАХОВАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ)	
Neisseria gonorrhoeae (гонорея)	
Treponema pallidum (сифилис)	
Вирус простого герпеса	
Haemophilus ducreyi (шанкроид)	
Chlamydia trachomatis серовары L_{1-3} (венерическая лимфогранулема)	
КОЖНО-ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	
Bacillus anthracis (сибирская язва)	
F. tularensis (язвенно-железистая туляремия)	
B. henselae (болезнь кошачьих царапин)	
Pasteurella multocida (укус кошки или собаки)	
Риккетсиоз	
Spirillum minus (спириллярная лихорадка крысиного укуса)	
Y. pestis (чума)	
Nocardia (нокардиоз)	
Кожная дифтерия *(Corynebacterium diphtheriae)*	
Кожный кокциоидомикоз *(Coccidioides immitis)*	
Кожный гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*)	
Кожный лейшманиоз	
Кожный споротрихоз (*S. schenckii*)	
Tinea capitis (грибковая инфекция головы)	

леваний зубов, поражений полости рта, глотки и кожи, глазных заболеваний; увеличение лимфоузлов в других локализациях и другие признаки системных заболеваний, включая гепатоспленомегалию и кожные повреждения.

Острая шейная лимфаденопатия, связанная с фарингитом, характеризуется небольшими эластичными лимфоузлами в передней шейной области с минимальной или умеренной болезненностью. **Гнойный шейный лимфаденит**, часто вызванный *S. aureus* или стрептококком группы A, характеризуется эритемой и теплотой кожи в области пораженного лимфоузла с умеренной или выраженной болезненностью.

ВЭБ является основной причиной **инфекционного мононуклеоза**, клинического синдрома, характеризующегося лихорадкой, усталостью, слабостью, шейной или генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом и фарингитом. В глотке видны увеличенные миндалины и экссудат; иногда присутствует энантема с фарингеальными петехиями. Лимфаденопатия затрагивает передние и задние шейные и подчелюстные лимфоузлы, реже — подмышечные и паховые. Другие признаки включают спленомегалию в 50% случаев, гепатомегалию (10–20%) и макуло-папулезную или уртикарную сыпь в 5–15% случаев. Диффузная эритематозная сыпь развивается примерно у 80% больных мононуклеозом, которые получают лечение амоксициллином. ВЭБ, вирус из семейства герпесвирусов, поражает B-лимфоциты и распространяется через слюнные секреты. После первичной инфекции ВЭБ остается в латентном состоянии в множественных эписомах клеточного ядра покоящихся B-лимфоцитов и сохраняется в виде бессимптомной инфекции в течение всей жизни. Многие инфицированные вирусом время от времени выделяют его в окружающую среду; примерно 20% здоровых людей являются источником ВЭБ в любое время.

Инфекции ЦМВ, *Toxoplasma gondii*, аденовирусами, вирусами гепатита B и C, а также острая ВИЧ-инфекция, известная также как **острый ретровирусный синдром**, могут вызвать синдром, подобный инфекционному мононуклеозу, сопровождающийся лимфаденопатией. По сравнению с инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ, заболевание, вызванное ЦМВ, характеризуется минимальными проявлениями фарингита и более выраженной спленомегалией; часто оно проявляется только лихорадкой. Самым распространенным проявлением токсоплазмоза является асимптоматическая шейная лимфаденопатия, но примерно у 10% пациентов развивается хроническая задняя шейная лимфаденопатия и усталость, обычно без выраженной лихорадки.

Причиной **болезни кошачьих царапин** является *Bartonella henselae*, маленькая плеоморфная, грамотрицательная бацилла, которая окрашивается серебрением по Вартину — Старри. *B. henselae* вызывает асимптоматическую бактеремию у кошек; котята до 1 года имеют бóльшую вероятность носительства; инфекция передается людям через укусы и царапины, даже небольшие. *B. henselae* также вызывает бациллярный ангиоматоз и пелиоз печени у ВИЧ-инфицированных лиц (см. главу 125). Болезнь кошачьих царапин обычно проявляется кожными папулами или гранулемой конъюнктивы в очаге инфекции, затем развивается лимфаденопатия дренирующих этот участок лимфоузлов. Узлы болезненные и нагнаиваются в 10% случаев. Лимфаденопатия может длиться 1–4 месяца. Менее распространенными проявлениями болезни являются узловатая эритема, остеолитические повреждения, энцефалит, окулогландулярный синдром (синдром Парино), гранулемы печени и селезенки, эндокардит, полиневрит и поперечный миелит.

Лимфаденит, вызванный **нетуберкулезными микобактериями**, обычно односторонний и развивается в шейных, подчелюстных и преаурикулярных узлах. Он чаще встречается у детей, начинающих ходить. Узлы безболезненные и сначала твердые, но позже смягчаются, лопаются и дренируются. Местная реакция четко ограничена, на коже может появиться фиолетовое пятно, при этом кожа не нагревается. Лихорадка и системные симптомы минимальны или отсутствуют. Нетуберкулезные микобактерии распространены в почве, растительности, пыли и воде. Виды микобактерий, обычно вызывающих лимфаденит у детей, включают комплекс *M. avium, M. scrofulaceum* и *M. kansasii. M. tuberculosis* редко вызывает шейный лимфаденит.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначальные лабораторные тесты при регионарной лимфаденопатии включают полный клинический анализ крови и определение маркеров воспаления. Инфекционный мононуклеоз характеризуется лимфоцитозом с **атипичными лимфоцитами**; часто встречается тромбоцитопения; могут быть повышены печеночные ферменты.

Следует провести посев материала из кожных повреждений и экссудата миндалин. Выделение стрептококка группы А из ротоглотки позволяет предположить (но не доказывает) стрептококковый шейный лимфаденит. Посев крови проводится, если у ребенка присутствуют системные признаки и симптомы бактериемии.

По показаниям проводятся серологические тесты (или ПЦР) для выявления ВЭБ и *B. henselae.* Наиболее надежным тестом для диагностики ВЭБ-инфекции является выявление IgM антител к вирусному капсидному антигену (рис. 99.1). Гетерофильные антитела также являются диагностическими, однако следует учитывать, что дети до 4-летнего возраста с инфекционным мононуклеозом не всегда бывают сероположительными.

Расширенная диагностика лимфаденопатий должна основываться на факторах риска, известных из истории болезни или выявленных на физикальном осмотре. Могут быть показаны рентгенография грудной клетки, бактериальные посевы, определение титра стрептолизина О, и серологические тесты на ЦМВ, ВИЧ, токсоплазмоз, сифилис, туляремию, бруцеллез, гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз. При паховой лимфаденопатии необходимо обследование половых органов и взятие мазков из половых путей (см. главу 116). Скрининг на туберкулез может быть выполнен с использованием стандартной туберкулиновой пробы или тестом на интерферон-гамма; оба теста могут быть положительными при атипичной микобактериальной инфекции.

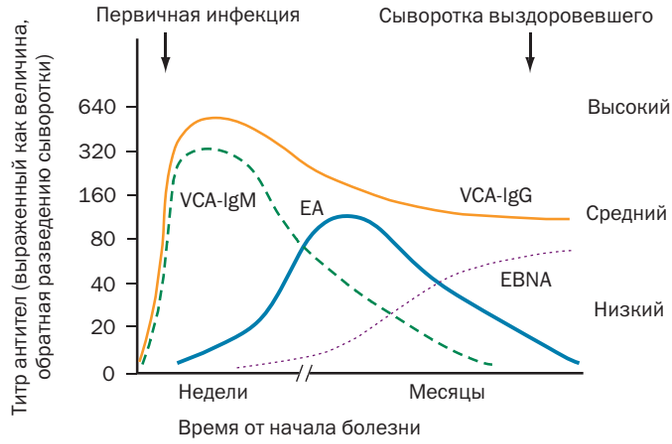


РИС. 99.1 Идеализированное время появления антител к различным антигенам вируса Эпштейна — Барр после первичной инфекции вирусом. *Сокращение:* VCA — вирусный капсидный антиген. (Источник: Katz BZ. Virus Epsstein-Barr [Mononucleosis and Lymphoproliferative Disease]. In: Logg SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. Fig. 208-3).

Аспирация показана при остром воспалении и флуктуации шейных лимфоузлов, особенно если они имеют диаметр более 3 см и не отвечают на антибиотикотерапию. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография могут быть полезны для оценки распространения лимфаденопатии и определения, являются ли узлы твердыми, кистозными или гнойными с образованием абсцесса. Гной из флуктуирующих узлов исследуется окрашиванием по Граму или с помощью специальных красителей; проводится посев для выявления аэробных, анаэробных бактерий и микобактерий. Биопсия выполняется в случае подозрения на **лимфому** из-за наличия твердых спаянных безболезненных лимфоузлов и других системных признаков.

Если диагноз остается под вопросом и лимфаденопатия персистирует, несмотря на применение эмпирической антибиотикотерапии против предположительной инфекции *S. aureus* или стрептококковой инфекции (группа А), следует выполнить эксцизионную биопсию всего лимфоузла, если это возможно. Этот метод является куративным для лимфаденита, вызванного нетуберкулезными микобактериями. Проводится гистопатологическое исследование образца ткани, а также окрашивание по Граму, окрашивание для выявления кислотоустойчивых бактерий, окрашивание реактивом Шиффа, окрашивание по Гимзе, по Вартину — Старри (*B. henselae*) и по Грокотту (метенамин-серебро). Следует также выполнить посев на аэробные, анаэробные бактерии и микобактерии, а также грибы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Неинфекционные причины опухания шейных лимфоузлов и/или лимфаденопатии включают врожденные и приобретенные кисты, болезнь Кавасаки, аутоиммунные заболевания (например, саркоидоз или болезнь Кикучи — Фуджимото), доброкачественные новообразования и злокачественные опухоли. Дифференциальный диагноз генерализованной лимфаденопатии включает ювенильный идиопатический артрит, системную красную волчанку, сывороточную болезнь и другие нежелательные медикаментозные реакции, особенно на фенитоин и другие антиэпилептические препараты, аллопуринол, изониазид, антитиреоидные препараты и пириметамин. При лейкозах, лимфомах и иногда нейробластомах лимфоузлы могут быть безболезненными, невоспаленными, спаянными и твердыми (см. главы 155 и 156). Синдром **периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и аденита** иногда является причиной рецидивирующей лихорадки и шейного лимфаденита.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение *лимфаденопатии и лимфаденита* зависит от возраста пациента, сопутствующих данных, размера и локализации узлов и тяжести острых системных симптомов. У детей шейная лимфаденопатия без других признаков острого воспаления в большинстве случаев не требует специального лечения и регрессирует в течение 2–3 недель. Прогрессирование до лимфаденита или развитие генерализованной лимфаденопатии требует дальнейшего обследования.

Специфическая терапия шейного лимфаденита зависит от причины. Эмпирическая терапия, направленная против *S. aureus* или стрептококков группы А, включает пенициллиназа-резистентный пенициллин (например, оксациллин) или цефалоспорины первого поколения (например, цефазолин). Клиндамицин показан пациентам с гиперчувствительностью к β-лактамным антибиотикам или при подозрении на инфекцию метициллин-резистентным *S. aureus*. Ответ на эмпирическую антибиотикотерапию при гнойном шейном лимфадените означает отсутствие необходимости в дальнейшей оценке. Отсутствие клинического ответа в течение 48–72 часов является показанием для дальнейших лабораторных исследований, возможной эксцизионной биопсии и посева.

Специфического лечения для инфекционного мононуклеоза не существует. Болезнь кошачьих царапин обычно не требует лечения, поскольку лимфаденопатия разрешается через 2–4 месяца без последствий. Азитромицин может ускорить выздоровление и снижает размер лимфоузлов через 30 дней, однако не дает преимуществ через 90 дней. При гнойных лимфоузлах показаны аспирация и дренаж. Рекомендованным лечением шейного лимфаденита, вызванного нетуберкулезными микобактериями, является полное хирургическое удаление. Препараты против микобактерий назначаются в случае рецидивов или невозможности полного удаления инфицированного лимфоузла, а также при выявлении *M. tuberculosis* — в этом случае требуется 6-месячный курс противотуберкулезной химиотерапии (см. главу 124).

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Большинство инфекций, вызванных *S. aureus* или стрептококком группы А, отвечают на терапию и имеют отличный прогноз. Возможные осложнения включают образование абсцесса, целлюлит и бактериемию. Абсцесс лечится вскрытием и дренированием в сочетании с подходящей антибиотикотерапией.

Инфекционный мононуклеоз обычно проходит через 2–4 недели, однако слабость и недомогание могут периодически возвращаться в течение нескольких недель или месяцев.

ВЭБ связан с различными осложнениями во время острого периода болезни. Неврологические осложнения включают судороги, синдром асептического менингита, паралич Белла, поперечный миелит, энцефалит и синдром Гийена — Барре. Гематологические осложнения включают Кумбс-положительную гемолитическую анемию, антитело-опосредованную тромбоцитопению, гемофагоцитарный синдром и, редко, апластическую анемию. Кортикостероиды используются при нарушениях дыхания из-за гипертрофии миндалин, вызывая быстрый ответ, а также при тромбоцитопении, гемолитической анемии и неврологических осложнениях. Разрыв селезенки является редким событием. **Х-сцепленная лимфопролиферативная болезнь**, причиной которой является мутация гена *SH2D1A*, локализованного на участке Xq25, проявляется стремительно развивающимся инфекционным мононуклеозом при первичной ВЭБ инфекции и прогрессирует до злокачественной лимфопролиферативной болезни или дисгаммаглобулинемии.

ВЭБ инфекция, как и другие инфекции, вызванные вирусом герпеса, сохраняется на всю жизнь, однако периодическая реактивация вируса у иммунокомпетентных лиц не вызывает симптомов. ВЭБ связан с карциномой носоглотки, лимфомой Беркитта, болезнью Ходжкина, лейомиосаркомой у иммунокомпрометированных пациентов, а также с лимфопролиферативной болезнью, особенно у пациентов, перенесших трансплантацию, и пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Лимфаденит, вызванный нетуберкулезными микобактериями, имеет отличный прогноз. Хирургическое удаление пораженных лимфоузлов приводит к излечению в > 97% случаев.

ПРОФИЛАКТИКА

Частота гнойного регионарного лимфаденита отражает частоту предрасполагающих заболеваний, таких как заболевания зубов, стрептококковый фарингит, средний отит, импетиго и другие инфекции лица и волосистой части головы. Клинические руководства по предотвращению лимфаденита, вызванного нетуберкулезными микобактериями, отсутствуют.

ГЛАВА 100

Менингит

ЭТИОЛОГИЯ

Менингит — воспаление мягкой мозговой оболочки, может быть вызвано бактериями или вирусами, редко — грибами.

Термин «**асептический менингит**» в основном относится к вирусному менингиту, однако менингит с отрицательными результатами бактериального посева цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) может быть вызван другими возбудителями (болезнь Лайма, сифилис, туберкулез), параменингеальными инфекциями (абсцесс мозга, эпидуральный абсцесс, эмпиема венозного синуса), воздействием химических веществ (нестероидные противовоспалительные препараты, внутривенный иммуноглобулин), аутоиммунными и другими заболеваниями, включая болезнь Кавасаки.

Организмами, вызывающими бактериальный менингит (таблица 100.1), до появления современных конъюгированных вакцин были *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. В США заболеваемость менингитом, вызванным *H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae* значительно снизилась после введения таргетных вакцин. Бактерии, вызывающие неонатальный менингит, те же, что провоцируют неонатальный сепсис (см. главу 65). У более старших детей основными возбудителями бактериального менингита остаются *S. pneumoniae* и *N. meningitidis*. Стафилококковый менингит обычно развивается после нейрохирургического вмешательства или проникающей травмы головы.

Частично вылеченный менингит — это бактериальный менингит после антибиотикотерапии; при этом посев ЦСЖ может дать отрицательные результаты, в то время как другие признаки, свидетельствующие о присутствии бактериальной инфекции, сохраняются. В этом случае этиология может быть иногда подтверждена с помощью ПЦР.

Наиболее распространенными вирусами, вызывающими менингит, являются энтеровирусы и пареховирусы. Другие вирусы, которые могут стать причиной менингита, включают вирус простого герпеса (ВПГ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ), многие арбовирусы (см. главу 101) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирус паротита может вызвать менингит у невакцинированных детей. Редкие инфекционные причины менингита включают *Borrelia burgdorferi* (болезнь Лайма), *Bartonella henselae* (болезнь кошачьих царапин), *Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma*, грибы (*Cryptococcus, Histoplasma, Blastomycosis* и *Coccidioides*) и паразитов (*Angyostrongylus cantonensis, Naegleria fowleri* и *Acanthamoeba*).

ТАБЛИЦА 100.1 Бактериальные причины менингита

ВОЗРАСТ	НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ	МЕНЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ
Новорожденные	Стрептококк группы B	Listeria monocytogenes
	Escherichia coli	Enterococcus faecalis
	Другие кишечные грамотрицательные бациллы	Neisseria meningitidis
		Streptococcus pneumoniae
		Другие стрептококки
		Citrobacter
		Salmonella
		Pseudomonas aeruginosa
		Haemophilus influenzae
		Staphylococcus aureus (только в ОИТН)
> 1–3 месяцев	Streptococcus pneumoniae	Neisseria meningitidis
	Грамотрицательные бациллы	
	Стрептококк группы B	
> 3 месяцев	Streptococcus pneumoniae	Грамотрицательные бациллы
	Neisseria meningitidis	Стрептококк группы B

Сокращение: ОИТН — отделение интенсивной терапии новорожденных.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость бактериальным менингитом — самая высокая среди детей до 1 года, особенно среди младенцев младше 2 месяцев. Очень высока заболеваемость среди коренных американцев, коренных жителей Аляски и австралийских аборигенов; это свидетельствует о том, что предрасположенность к заболеванию обусловлена генетическими факторами. Другие факторы риска включают приобретенный или врожденный иммунодефицит, функциональную или анатомическую асплению, кохлеарные импланты, проникающие травмы головы, недавние нейрохирургические процедуры и большое скопление людей (детские дошкольные учреждения, колледжи или военные лагеря). Подтекание ЦСЖ (свищ) в результате врожденной аномалии или вследствие перелома основания черепа повышает риск менингита, особенно вызванного *S. pneumoniae*.

В странах с умеренным климатом пик заболеваемости менингитом, вызываемым энтеровирусами и пареховирусами, приходится на лето и осень. Эти инфекции преобладают среди младенцев, детей школьного возраста и людей с нарушенным иммунитетом. Распространенность арбовирусного менингита или энцефалита определяется географическим распределением и сезонной активностью артроподных векторов (москитов). В США большинство случаев арбовирусных инфекций приходится на лето и осень.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Апноэ
Ригидность и болезненность шеи
Головная боль
Потеря слуха
Лихорадка без определенного источника
Раздражительный младенец

Менингит может начинаться с респираторных симптомов, однако для инфекций *S. pneumoniae и N. meningitidis* характерно быстрое начало. Признаки менингеального воспаления включают головную боль, раздражительность, тошноту, ригидность шеи, летаргию, светобоязнь и рвоту. Обычно присутствует лихорадка. У детей старше 12 месяцев отмечаются положительные симптомы Кернига и Брудзинского. У младенцев признаки менингеального воспаления часто минимальны и ограничиваются раздражительностью, сниженным ментальным статусом и отказом от кормления. Могут развиться фокальные неврологические признаки, су-

дороги, артралгия, миалгия, петехии и пурпура, сепсис, шок и кома. Симптомы повышенного внутричерепного давления включают головную боль, диплопию и рвоту; у младенцев отмечаются выпуклые роднички. Отек диска зрительного нерва встречается редко, если нет окклюзии венозных синусов, субдуральной эмпиемы или абсцесса мозга.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на бактериальный менингит проводится люмбальная пункция, если нет признаков сердечно-сосудистой нестабильности или повышенного внутричерепного давления (из-за риска грыжеобразования). Обычное исследование ЦСЖ включает лейкоцитарную формулу, определение уровней белка и глюкозы и окрашивание по Граму (таблица 100.1). Проводится посев ЦСЖ для выявления бактерий и, если необходимо, грибов и микобактерий. ПЦР используется для диагностики вирусного менингита; этот метод более чувствительный и быстрый, чем культивирование вируса. Часто присутствует периферический лейкоцитоз, и посев крови может быть положительным в зависимости от возбудителя и от того, проводилось ли до этого лечение антибиотиками. В идеале анализ ЦСЖ должен проводиться до начала эмпирической терапии, однако при невозможности проведения люмбальной пункции антибиотикотерапию нельзя откладывать. Если до проведения пункции требуются визуализационные исследования — посев крови и назначение антибиотиков показаны до проведения компьютерной томографии (КТ). Интерпретация результатов анализа ЦСЖ затруднена у детей, ранее получавших антибиотики. При менингококковом менингите ЦСЖ может быстро стать стерильной (часто в течение 1–2 часов и после одной дозы препарата). Стерилизация ЦСЖ при менингите, вызванном *S. pneumoniae*, также может произойти в течение нескольких часов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Многие заболевания, помимо менингита и энцефалита, могут вызвать менингеальные симптомы и повышение внутричерепного давления, включая травму, кровотечение, ревматическую лихорадку и злокачественные опухоли. Судороги могут быть связаны с инфекцией ЦНС или являться последствием отека мозга, инфаркта мозга, или кровоизлияния, или васкулита.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение бактериального менингита направлено на стерилизацию ЦСЖ с помощью антибиотиков (таблица 100.3)

ТАБЛИЦА 100.2 Показатели анализа цереброспинальной жидкости при различных заболеваниях центральной нервной системы

СОСТОЯНИЕ/ ЗАБОЛЕВАНИЕ	ДАВЛЕНИЕ (СМ H_2O)	ЛЕЙКОЦИТЫ (КЛЕТОК/МКЛ)	БЕЛОК (МГ/ДЛ)	ГЛЮКОЗА (МГ/ДЛ)	КОММЕНТАРИЙ
Норма	10–20	< 5; 60–79% лимфоциты, 30–40% моноциты, 1–3% нейтрофилы	20–45	> 50% СГ	Лейкоциты до 10–20/мкл могут быть нормой у новорожденных
Острый бактериальный менингит	Обычно повышено (> 25)	> 100; обычно тысячи, ПМЯ преобладают	100–500	Обычно < 40 или < 40% СГ	Организмы видны при окрашивании по Граму выделяются в культуре
Частично вылеченный бактериальный менингит	Норма или повышено	1–10 000; ПМЯ обычно, но могут преобладать одноядерные клетки при предварительном длительном лечении	> 100	Снижена или норма	Организмы видны; при лечении ЦСЖ может быть стерильной, но бактерии выявляются методом ПЦР
Туберкулезный менингит	Обычно повышено; может быть низким из-за блока ЦСЖ на поздних стадиях	10–500; ПМЯ на ранних стадиях, позже преобладают лимфоциты и моноциты	100–500; выше при блоке ЦСЖ	Обычно < 50, со временем ↓ без лечения	Кислотоустойчивые организмы видны в мазке; организмы выявляются в культуре или при ПЦР. Для диагностики могут использоваться уровни АДА или гамма-интерферона
Грибковая инфекция	Обычно повышено	10–500; ПМЯ на ранних стадиях, позже преобладают одноядерные клетки	20–500	Обычно < 50, со временем ↓ без лечения	Могут быть видны дрожжи; организмы выявляются в культуре; при криптококковой инфекции возможны положительные пробы с индийскими чернилами или пробы на антигены
Вирусный менингит или менингоэнцефалит	Норма или слегка повышено	10–1000; ПМЯ на ранних стадиях, позже преобладают одноядерные клетки	< 50	Обычно норма, может быть снижена до 40 при некоторых инфекциях (у 15–20% при паротите)	Вирусы выявляются методом ПЦР
Абсцесс (парменингеальная инфекция)	Норма или повышено	0–100; ПМЯ, если нет разрыва и попадания содержимого в ЦСЖ	20–200	Норма	Профиль может быть абсолютно нормальным

Сокращения: АДА — адениндезаминаза, ПМЯ — полиморфноядерные, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СГ — сывороточная глюкоза, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

ТАБЛИЦА 100.3 Первичная антибактериальная терапия при предположительном бактериальном менингите по возрастным группам

ВОЗРАСТ	РЕКОМЕНДУЕМАЯ ТЕРАПИЯ	АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
Новорожденные (0–28 дней)	Цефотаксим плюс ампициллин с или без гентамицина	Ампициллин плюс гентамицин
Младенцы и маленькие дети (1 месяц — 4 года)	Цефтриаксон или цефотаксим плюс ванкомицин	
Дети и подростки (5–13 лет), взрослые	Цефтриаксон или цефотаксим плюс ванкомицин	Цефепим плюс ванкомицин

и поддержание адекватной церебральной и системной перфузии. Из-за растущей резистентности *S. pneumoniae* следует назначать эмпирический цефалоспорин третьего поколения плюс ванкомицин до тех пор, пока не будут получены результаты культивирования и данные о чувствительности организмов к антибиотикам. Цефотаксим или цефтриаксон подходят для лечения менингита, вызванного *N. meningitidis, H. influenzae* и *E. coli.* Детям младше 2 месяцев назначается также ампициллин, поскольку у них возможна инфекция *Listeria monocytogenes.* Продолжительность лечения: 5–7 дней для *N. meningitidis,* 7–10 дней для *H. influenzae*, и 10–14 дней для *S. pneumoniae.* Продолжительность лечения менингита, вызванного грамотрицательными бациллами, составляет как минимум 21 день или 14 дней после первого негативного посева ЦСЖ (смотря что окажется дольше).

Дексаметазон в качестве дополнительной терапии, назначаемой раньше или одновременно с первой дозой антибиотика, значительно снижает частоту потери слуха, которая является осложнением менингита, вызванного *H. influenzae.* Роль адъювантных стероидов для снижения неврологических осложнений и смертности от пневмококкового или менингококкового менингита у детей не так очевидна.

Поддерживающая терапия включает лечение обезвоживания, шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдрома неадекватного антидиуретического гормона (SIADH), судорог, повышенного внутричерепного давления, апноэ, аритмий и комы. Адекватная церебральная перфузия должна поддерживаться при наличии отека мозга.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Потеря слуха

SIADH (синдром неадекватного антидиуретического гормона) может осложнить менингит и требует мониторинга диуреза и назначения жидкости. Лихорадка часто персистирует во время лечения, но может быть также связана с неэффективной терапией или иммунокомплекс-опосредованным перикардиальным или суставным выпотом, тромбофлебитом, медикаментозной реакцией или нозокомиальной инфекцией. Повторная люмбальная пункция через 48 часов после начала терапии показана при отсутствии улучшения или ухудшении; при грамотрицательном менингите, а также при назначении дополнительных стероидов, которые могут искажать картину клинического ответа. Визуализационные исследования необходимы в случае фокальных неврологических признаков и симптомов или при постоянно положительных результатах посева. КТ с контрастом или МРТ используются для выявления субдурального выпота при менингите, вызванном *S. pneumoniae* или *H. influenzae,* или бактериальном абсцессе, связанном с грамотрицательными организмами. *Citrobacter koseri* вызывает неонатальный менингит с высокой частотой образования абсцесса. При наличии абсцесса необходима консультация нейрохирурга для установления возможности хирургического дренирования.

Даже при современном лечении смертность от бактериального менингита остается на высоком уровне, до 15%, в зависимости от возбудителя. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности связаны с инфекцией *S. pneumoniae.* Среди выживших до 30% имеют серьезные осложнения, включая глухоту, судороги, слепоту, парез, атаксию и гидроцефалию. Всем пациентам перед выпиской из больницы необходимо провести оценку слуха. Проблемы с обучением и поведенческие проблемы могут быть не столь выраженными, но долговременными последствиями инфекции. Важно тщательное последующее наблюдение за развитием ребенка. Неблагоприятный прогноз связан с ранним возрастом, поздним назначением антибиотикотерапии, судорожной симптоматикой и комой при поступлении, шоком, низким содержанием лейкоцитов в ЦСЖ при выявлении бактерий на окрашивании по Граму, и иммунодефицитным статусом.

Редкие рецидивы могут случиться через 3–14 дней после лечения, возможно, из-за параменингеальных очагов или резистентности организмов. Рецидивы могут указывать на иммунологические или анатомические дефекты, предрасполагающие к менингиту.

ПРОФИЛАКТИКА

Обычная иммунизация против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* рекомендуется детям, начиная с двухмесячного возраста. Четырехвалентные вакцины против *N. meningitidis* (серотипы A, C, Y и W-135) рекомендованы в возрасте 11 и 12 лет с бустерной дозой в возрасте 16 лет, а также детям старше 2 месяцев с высоким риском инфекции, включая функциональную асплению, дефицит компонентов комплемента; а также тем, кто прибыл из или проживает в гиперэндемичных регионах. Новая вакцина против *N. meningitidis,* серотип B, сейчас рекомендована пациентам от 10 лет и старше с высоким риском. **Химиопрофилактика** рифампином, ципрофлоксацином, азитромицином или цефтриаксоном для устранения статуса носителя и снижения трансмиссии вируса рекомендуется пациентам с *N. meningitidis* и лицам, находящимся с ними в близком контакте. Для инвазивного *H. influenzae* типа b профилактика состоит в назначении рифампина.

ГЛАВА 101

Энцефалит

ЭТИОЛОГИЯ

Энцефалит представляет собой воспалительный процесс в паренхиме мозга, который характеризуется лихорадкой, головной болью, изменением ментального статуса. Энцефалит является сложным диагнозом во многих аспектах, поскольку трудно установить его этиологию, а терапевтические возможности очень ограничены. Термин «**менингоэнцефалит**» используется, когда присутствует также воспаление мозговых оболочек. Обычно энцефалит является острым инфекционным процессом, но может быть и постинфекционным, аутоиммунным, являться частью системного заболевания (волчанка) или быть результатом скрытой вирусной инфекции. Энцефалит может быть диффузным или локализованным. Возбудители вызывают энцефалит одним из двух механизмов: 1) прямая инфекция паренхимы мозга через распространение менингита, вторичная инфекция после виремии или ретроградное распространение через периферические нервы; 2) постинфекционный иммуно-опосредованный ответ ЦНС, который обычно развивается через несколько дней или недель после клинических проявлений инфекции.

Вирусы являются основной причиной острого инфекционного энцефалита (таблица 101.1). Самыми распространенными причинами энцефалита в США являются энтеровирусы, арбовирусы и герпесвирусы. Вирус иммунодефицита человека также является важной причиной подострого энцефалита у детей и подростков, и может проявляться как острое фебрильное заболевание, но чаще имеет постепенное начало (см. главу 125). Менее распространенные вирусные причины энцефалита включают корь, JC-вирус (полиомавирус человека 2), вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), бешенство, грипп и японский энцефалит. В соответствующих условиях возможны и другие инфекционные этиологии энцефалита, включая прионовую болезнь (болезнь Крейтцфельдта — Якоба) и паразитарные инфекции (амеба, *Bartonella henselae*, *Mycobacterium tuberculosis, Plasmodium falciparum* и *Mycoplasma pneumonia*). Энцефалит может быть результатом метаболических, токсических и неопластических процессов. Во многих случаях его причина неизвестна.

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) представляет собой внезапное развитие множественных неврологических признаков, связанных с воспалительными, демиелинизирующими нарушениями в головном и спинном мозге. ОДЭМ может быть следствием детской вирусной инфекции (например, кори или ветрянки) или вакцинации и клинически может быть похож на рассеянный склероз.

Аутоиммунный энцефалит является относительно частой причиной энцефалита и связан с выработкой специфических антител к антигенам мозга, таких как антитела к N-метил-D-аспартатным рецепторам. Клиническая картина часто подострая с психологическими проявлениями, кортикальной дисфункцией, двигательными нарушениями, вегетативной дисфункцией и судорогами.

ТАБЛИЦА 101.1 Причины острого энцефалита

ВИРУСЫ	БАКТЕРИИ
Энтеровирусы Пареховирусы	*Borrelia burgdorferi* (болезнь Лайма)
Вирус простого герпеса (типы 1 и 2)	*Bartonella henselae* (болезнь кошачьих царапин)
Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)	Mycoplasma pneumoniae
Аденовирусы (вирус Западного Нила, Сент-Луис, японский вирус, ЛаКросс, Повассан и вирус конского энцефалита)	*Rickettsia rickettsia* (пятнистая лихорадка Скалистых Гор)
Цитомегаловирус (ЦМВ)	**ПАРАЗИТЫ**
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	*Plasmodium falciparum*
Вирус бешенства	Naegleria fowleri
Вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV)	Acanthamoeba spp
Вирус варицелла-зостер (VZV)	**ГРИБЫ**
Вирус гриппа	Cryptococcus neoformans
Вирус паротита	Coccidioides species
Вирус кори	Histoplasma capsulatum

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Арбовирусный и энтеровирусный энцефалиты обычно появляются кластерами или эпидемиями, характерными для середины лета или ранней осени, хотя спорадические случаи энтеровирусного энцефалита регистрируются на протяжении всего года.

Арбовирусы имеют тенденцию ограничиваться определенными географическими регионами, которые имеют их резервуар и москитные векторы. В Северной Америке энцефалит, вызванный вирусами Западного Нила и ЛаКросса, отмечается в летнее время и имеет различные проявления — от бессимптомной инфекции до тяжелой неврологической симптоматики. Вирус ЛаКросса распространен на Среднем Западе и в юго-восточных штатах США, вирус Западного Нила — на всей территории страны. Основными переносчиками вируса Западного Нила являются москиты *Culex*, а основным резервуаром — широкий спектр птиц.

Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ), может развиваться у новорожденных как с кожными повреждениями, так и без них, после перинатальной или постнатальной трансмиссии. После неонатального периода энцефалит может быть результатом первичной или рецидивирующей инфекции ВПГ типа 1. У иммунокомпрометированных людей другие герпесвирусы, такие как цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) и вирус варицелла-зостер, а также *Toxoplasma gondii* и JC-вирусы могут реактивироваться и вызывать энцефалит. Грибковые инфекции ЦНС редко, но тоже могут стать причиной энцефалита в этой популяции пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ригидность и болезненность шеи
Головная боль
Атаксия
Измененный ментальный статус
Потеря слуха
Полиурия

Острый инфекционный энцефалит может начинаться с продромального периода, когда в течение нескольких дней у больного проявляются неспецифические симптомы: больное горло, повышение температуры, головная боль и желудочно-кишечные жалобы, за которыми следуют характерные симптомы прогрессивной летаргии, поведенческих изменений и неврологических нарушений. Часто начальными симптомами являются судороги. У детей с энцефалитом может развиться макуло-папулезная сыпь и тяжелые осложнения, включающие быстро наступающую кому, поперечный миелит, болезнь клеток передних рогов спинного мозга и периферическую нефропатию.

У новорожденных энцефалит, вызванный ВПГ, проявляется лихорадкой, летаргией и/или судорогами. Иногда присутствуют пузырьковые поражения кожи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз ставится на основании характерных неврологических признаков, эпидемиологических данных, присутствия инфекции в ЦСЖ, электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и визуализационных исследований мозга. Энцефалит может быть вызван различными возбудителями — бактериями, *Mycoplasma, Rickettsia*, грибами и паразитами, а также неинфекционными причинами — метаболическими нарушениями (энцефалопатия), синдромом Рейе, гипогликемией, коллагеновой болезнью, приемом лекарственных препаратов, гипертензией и злокачественными опухолями.

Тщательный сбор анамнеза, включая историю иммунизации, путешествий, географические и социальные факторы риска, может помочь установить причину энцефалита. Если известно, что у пациента нарушена иммунная функция, дифференциальный диагноз расширяется.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз вирусного энцефалита подтверждается исследованием ЦСЖ, который обычно демонстрирует лимфоцитарный плеоцитоз, небольшое повышение уровня белка и нормальный уровень глюкозы. Иногда анализ ЦСЖ не показывает отклонений. Резкое повышение уровня белка и снижение глюкозы указывают на туберкулез, криптококковую инфекцию или менингеальный карциноматоз. Следует провести полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, посев крови, функциональные тесты печени и серологические тесты на инфекции.

Нейровизуализационные исследования часто необходимы таким детям до проведения люмбальной пункции, так, у них обычно изменен ментальный статус. Магнитно-резонансная томография (МРТ) часто является методом выбора в диагностике энцефалита, однако компьютерная томография (КТ) может использоваться для исключения противопоказаний к проведению люмбальной пункции или в том случае, когда МРТ недоступна. Визуализационные исследования могут не показать отклонений или выявить диффузный отек паренхимы и очаговые аномалии. ЭЭГ может показать диффузную медленноволновую активность, хотя могут присутствовать и очаговые изменения. Очаги в височной доле на ЭЭГ и на визуализационных исследованиях являются характерным признаком герпетической инфекции.

Тесты сыворотки и ЦСЖ могут помочь определить инфекционную этиологию энцефалита. В зависимости от факторов риска проводятся серологические исследования на арбовирусы (включая вирус Западного Нила, если есть показания), ВИЧ, ВЭБ, *M. pneumoniae, B. henselae* и болезнь Лайма. Дополнительное серологическое тестирование на менее распространенные патогены проводится исходя из данных анамнеза. В большинстве случаев вирусного энцефалита вирус трудно выделить из ЦСЖ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) используется для выявления ВИЧ, энтеровирусов, микоплазмы, вируса Западного Нила и других. Вирус может быть выявлен в посевах стула, секретов горла и носоглотки. Посев ЦСЖ на вирусы не рекомендуется. Даже при использовании разнообразных диагностических методов, включая ПЦР, примерно в одной трети случаев установить причину энцефалита не удается. Кровь и ЦСЖ должны быть исследованы на наличие специфических антител к антигенам мозга — они присутствуют у 95% пациентов с аутоиммунным энцефалитом.

Биопсия мозга выполняется редко и обычно только в тех случаях, когда этиология остается неясной, а состояние пациента прогрессивно ухудшается. Энцефалит, вызванный вирусом бешенства и прионовой болезнью (болезнь Крейтцфельдта — Якоба и куру), может быть выявлен посевом или патологическим исследованием ткани мозга, полученной при биопсии. Исследование ткани мозга может быть полезным в диагностике арбовирусной и энтеровирусной инфекции, туберкулеза, грибковых инфекций и неинфекционных заболеваний, в особенности васкулопатий ЦНС и злокачественных новообразований.

ЛЕЧЕНИЕ

За исключением энцефалита, вызванного ВПГ, VZV, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВИЧ, специфической терапии вирусного энцефалита не существует. Лечение поддерживающее и часто требует госпитализации в отделение интенсивной терапии для купирования судорог, своевременного выявления электролитных аномалий, мониторинга дыхательных путей, снижения внутричерепного давления и поддержания адекватной перфузии.

Внутривенный ацикловир является терапией выбора при инфекциях ВПГ и VZV. Ганцикловир используется для лечения ЦМВ. Пациенты, у которых энцефалит, вызванный ВГЧ-6, развился после трансплантации костного мозга, также могут получать ганцикловир или фоскарнет.

ВИЧ-инфекция лечится комбинацией антиретровирусных препаратов. Для лечения инфекций *M. pneumoniae* используются доксициклин, фторхинолон или макролиды, хотя клиническая эффективность лечения этими препаратами энцефалита, вызванного *Mycoplasma,* остается неопределенной.

ОДЭМ лечится высокими дозами внутривенных кортикостероидов, однако неясно, связано ли улучшение исходов при терапии кортикостероидами с более легкими случаями, выявляемыми на МРТ; меньшим количеством случаев, вызванных вирусом кори (может вызвать тяжелую форму ОДЭМ), или улучшением поддерживающей терапии. Аутоиммунный энцефалит лечится стероидами, внутривенным иммуноглобулином и ритуксимабом.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

У тех, кто выжил, симптомы обычно проходят в период от несколько дней до 2–3 недель. Хотя большинство пациентов с эпидемическими формами инфекционного энцефалита (вирусы Сент-Луиса, Калифорния, Западного Нила, энтеровирусы) в США выздоравливают без последствий, тяжелые случаи, приводящие к смерти или серьезным неврологическим осложнениям, встречаются при инфекции любым из этих нейротропных вирусов. Осложнения включают парезы и спастичность, когнитивные нарушения, слабость, атаксию и рецидивирующие судороги. Большинство пациентов постепенно частично или полностью восстанавливают свои функции. Общая смертность от инфекционного энцефалита низкая и зависит от этиологии.

Заболевания, вызванные ВПГ, вирусом восточного конского энцефалита или *M. pneumoniae,* ассоциируются с худшим прогнозом, особенно у детей в возрасте до 1 года или при развитии комы. Бешенство (с очень незначительными исключениями) является смертельным заболеванием.

Рецидивы ОДЭМ происходят у 14% пациентов, обычно в течение 1 года, с теми же или новыми клиническими симптомами. Рецидивы ОДЭМ могут представлять собой начало рассеянного склероза в детстве.

ПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики энцефалита, вызываемого арбовирусами, следует избегать контакта с векторами — москитами и клещами — и аккуратно удалять клещей (см. главу 122). Вакцин против арбовирусов и энтеровирусов в США не существует за исключением вакцины против полиомиелита. Особых профилактических мер против герпетического энцефалита нет за исключением родоразрешения посредством кесарева сечения у матерей с активным генитальным герпесом (см. главу 65). Бешенство можно предотвратить с помощью вакцинации до или после контакта с инфицированным животным. Профилактикой энцефалита, вызываемого вирусом гриппа, является противогриппозная вакцинация. Синдром Рейе можно предотвратить, не используя аспирин или аспирин-содержащие соединения для лечения лихорадки у детей, или вакцинацией против ветряной оспы и гриппа.

ГЛАВА 102

Инфекции верхних дыхательных путей

ЭТИОЛОГИЯ

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), также известные как «обычная простуда», являются самокупирующимся вирусным процессом с выраженными симптомами ринореи и отека слизистой оболочки носа, небольшим подъемом температуры и немногочисленными системными проявлениями. ИВДП являются самыми частыми причинами заболеваний, пропуска школьных занятий и визитов к участковому педиатру. У маленьких детей риск инфекций наиболее высок из-за недостаточного адаптивного иммунитета и частых контактов с людьми, которые могут быть источником вируса.

Вирусы, чаще всего ассоциирующиеся с простудой, относятся к риновирусам. Другие вирусы, вызывающие ИВДП, включают респираторный синцитиальный вирус (РСВ), человеческий метапневмовирус, коронавирусы, коксакивирусы, вирусы гриппа и парагриппа и аденовирусы. Вирусная инфекция назального эпителия вызывает острый воспалительный ответ с инфильтрацией слизистой оболочки воспалительными клетками и высвобождением цитокинов. Многие из симптомов заболевания частично обусловлены воспалительным ответом хозяина.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИВДП встречаются круглый год, но пик заболеваемости приходится на период с осени до поздней весны, что отражает сезонность патогенов и ограниченность мест их обитания в холодные месяцы. Маленькие дети переносят в среднем 7–8 простуд в год. Это число снижается с возрастом до 2–3 у взрослых. Дети, посещающие детские учреждения в первый год жизни, имеют на 50% больше ИВДП, чем дети, воспитывающиеся дома: нередко они болеют каждый месяц в течение сезона активности вирусов. В последующие годы эта разница уменьшается.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ринорея
Больное горло

Симптомы ИВДП обычно развиваются через 1–3 дня после заражения и включают отек слизистой оболочки носа (заложенность), ринорею, больное горло и иногда непродуктивный кашель. Лихорадка, которая редко присутствует у взрослых, может развиться у младенцев и маленьких детей. Симптомы обычно длятся 5–7 дней, хотя могут быть более продолжительными у детей дошкольного возраста. Конституциональные симптомы, такие как лихорадка, миалгия, головные боли, обычно присутствуют только в начале болезни. Респираторные симптомы длятся столько же, сколько и болезнь. Изменение цвета и консистенции носо-

вых выделений не обязательно указывает на синусит или бактериальную инфекцию. Осмотр носовой полости может выявить отек и покраснение носовых раковин.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные исследования обычно не требуются. Мазок из носоглотки для выявления вируса с помощью ПЦР иногда берется у иммунокомпрометированных пациентов или с целью профилактики инфекции. **Исследование назального секрета (мазок)** на эозинофилы может быть полезным для оценки аллергического ринита (см. главу 79).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз ИВДП включает аллергический ринит, инородные тела (особенно при односторонних выделениях из носа), синусит, коклюш и фарингит. Аллергический ринит характеризуется отсутствием лихорадки, эозинофилами в носовых выделениях и другими проявлениями, например «аллергическими фонарями» (круги под глазами), носовыми полипами, поперечной складкой на переносице, бледной, отечной слизистой оболочкой носовых раковин. Другими, более редкими причинами ринореи могут быть атрезия или стеноз хоаны, подтекание ЦСЖ вследствие свища, дифтерия, опухоль, врожденный сифилис, злокачественное новообразование в носоглотке и гранулематоз с полиангиитом.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфической терапии от ИВДП не существует. Антибактериальная терапия не только бесполезна, но и может навредить. Лечение состоит в облегчении симптомов. Антигистаминные и противоотечные препараты не рекомендуются детям до 6-летнего возраста из-за побочных эффектов и отсутствия пользы. Отхаркивающие и подавляющие кашель средства также не имеют доказанного эффекта. Витамин С и паровые ингаляции не более эффективны, чем плацебо. Преимущества пастилок или спреев с цинком не доказаны.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Средний отит является самым распространенным осложнением и развивается у 5% детей с ИВДП (см. главу 105). Другие осложнения включают бактериальный синусит, который следует подозревать, если насморк или кашель не проходят в течение 10–14 дней или присутствуют серьезные признаки вовлечения синусов, такие как высокая температура более трех дней, боль или отек лица (см. главу 104). Вирусные инфекции могут привести к обострению астмы и к неправильному использованию антибиотиков.

ПРОФИЛАКТИКА

Основными профилактическими мерами являются тщательное мытье рук и избегание контакта с инфицированными людьми. Профилактический эффект витамина С и эхинацеи не нашел подтверждения.

ГЛАВА 103

Фарингит

ЭТИОЛОГИЯ

Фарингит может быть вызван различными возбудителями (таблица 103.1), наиболее распространенными из которых являются вирусы. **Стрептококк группы А** (*Streptococcus pyogenes*) является самой частой причиной бактериального фарингита. Другие бактерии, реже ассоциирующиеся с фарингитом, включают стрептококки группы С и G (также β-гемолитические) и редко *Arcanobacterium haemolyticum* (β-гемолитическую грамположительную палочку) и *Francisella tularensis* (грамотрицательную коккобациллу и причину туляремии). *Chlamydophila pneumonia* связана с инфекциями нижних дыхательных путей, но может вызывать фарингит. *Mycoplasma pneumoniae*, вызывающая атипичную пневмонию, может стать причиной легкого фарингита без

ТАБЛИЦА 103.1 Основные причины острого фарингита

ВОЗБУДИТЕЛЬ	СИНДРОМ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЕ	ДОЛЯ СРЕДИ ВСЕХ СЛУЧАЕВ ФАРИНГИТА (%)
БАКТЕРИИ		
Стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*)	Фарингит, тонзиллит, скарлатина	15–30
Стрептококки группы С и G	Фарингит, тонзиллит	1–5
Arcanobacterium haemolyticum	Фарингит (скарлатиноподобный синдром)	0,5–3
Fusobacterium necrophorum	Синдром Лемьера	Неизвестно
Mycoplasma pneumoniae	Фарингит, пневмония	Неизвестно
Другие (*Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae, Francisella tularensis*)	Фарингит, ларингит, туляремия	< 5
ВИРУСЫ		
Риновирусы (> 100 типов)	ИВДП	20
Коронавирусы (> 4 типов)	ИВДП	> 5
Аденовирусы (типы 3, 4, 7, 12, 21)	Фарингоконъюнктивальная лихорадка, острые респираторные заболевания	5
Вирус простого герпеса (типы 1 и 2)	Гингивит, стоматит, фарингит	4
Вирусы парагриппа (типы 1–4)	ИВДП, круп	2
Вирусы гриппа (типы А и В)	Грипп	2
Вирус Эпштейна – Барр	Мононуклеоз	Неизвестно
Цитомегаловирус	Мононуклеоз	Неизвестно
Вирус Коксаки	Герпангина, ящуроподобный синдром	Неизвестно
НЕИЗВЕСТНЫЕ		40

Сокращение: ИВДП — инфекции верхних дыхательных путей. (Источник: *Heiden GF, Hendley JO, Gwaltney JM jr. Management of the ambulatory patient with a sore throat. Curr Clin Top Infect Dis.* 1988; 9: 62–75.)

отличительных клинических особенностей. У сексуально активных подростков и взрослых следует также рассматривать возможность инфекции *Neisseria gonorrhoeae*. Другие бактерии, включая *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* и *S. pneumoniae,* часто выявляются у детей в мазках из горла, но их роль в развитии фарингита неясна.

Многие вирусы могут вызвать острый фарингит. При инфекциях некоторыми вирусами, например аденовирусами, фарингит является основным симптомом, в то время как при риновирусных инфекциях фарингит является сопутствующим симптомом заболевания, которое в основном проявляется ринореей и кашлем. Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), энтеровирусы (герпангина), вирус простого герпеса (ВПГ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) также могут вызвать фарингит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Боль в горле является первым симптомом примерно у одной трети заболевших ИВДП. Стрептококковый фарингит относительно редко встречается у детей до 2–3 лет, однако его частота возрастает у младших школьников, а затем снижается к подростковому возрасту. В умеренном климате стрептококковый фарингит встречается круглый год. Часто инфекция распространяется на братьев и сестер, а также на одноклассников заболевших. Вирусные инфекции обычно передаются при близком контакте с инфицированными людьми, и их пик приходится на зиму и весну. Мононуклеоз, вызванный ВЭБ или цитомегаловирусом (см. главу 99), в первую очередь характеризуется фарингитом и наиболее распространен у подростков и молодых взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Больное горло
Лихорадка и сыпь
Лимфаденопатия

Фарингеальное воспаление вызывает кашель, боль в горле, затрудненное глотание и лихорадку. При вовлечении миндалин часто используют термин **«тонзиллит»** или **«тонзиллофарингит»**.

Стрептококковый фарингит, как правило, развивается быстро и характеризуется болью в горле и умеренной или выраженной лихорадкой. Часто отмечается головная боль, тошнота, рвота и боль в животе. При типичном фарингите глотка отчетливо красного цвета. Миндалины увеличены и могут быть покрыты желтоватым экссудатом, окрашенным кровью. На мягком нёбе можно обнаружить петехии; задняя стенка глотки и язычок могут быть красными, покрытыми пятнами и припухшими. Передние шейные лимфоузлы увеличены и могут быть болезненными на ощупь. Тем не менее у многих детей наблюдается только фарингеальная эритема без экссудата и шейного лимфаденита. По сравнению с классическим стрептококковым фарингитом начало вирусного фарингита более постепенное, и симптомы часто включают ринорею, кашель и диарею. Конъюнктивит, насморк и язвочки на слизистой оболочке также указывают на вирусную этиологию. Диагноз стрептококкового фарингита не может быть поставлен только на основании клинических признаков.

Помимо больного горла и лихорадки, у некоторых пациентов развиваются признаки **скарлатины**: бледная зона вокруг рта, «клубничный» язык и мелкая диффузная макуло-папулезная эритематозная сыпь. Язык сначала покрыт белым налетом, однако затем через налет проступают красные припухшие сосочки, так называемый **белый «клубничный» язык**. После исчезновения налета обнажается **красный «клубничный» язык**, мясистый, с выступающими сосочками. Пациенты с *A. haemolyticum* могут иметь сходные симптомы.

Гингивостоматит характерен для ВПГ типа 1. **Герпангина** является энтеровирусной инфекцией и характеризуется резким подъемом температуры, рвотой, головной болью, недомоганием, миалгией, затрудненным кормлением, слюнотечением, больным горлом и дисфагией. Поражения ротовой полости при герпангине неспецифические, но в классическом варианте присутствует одна или несколько мелких, болезненных папул или везикул на эритематозном основании, разбросанных по мягкому нёбу, языку и язычку. Эти везикулы увеличиваются в размере с 1 до 4 мм в течение 3–4 дней, лопаются и оставляют мелкие вдавленные язвочки, которые сохраняются еще несколько дней. Аналогичные поражения могут присутствовать при ящуроподобном синдроме, вызванном вирусами Коксаки.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА

Основная проблема состоит в том, чтобы отличить фарингит, вызванный стрептококком группы А, от вирусного фарингита. Быстрый тест на стрептококковый антиген, посев мазка из горла или и то и другое может повысить точность диагноза и выявить детей, которым показана антибактериальная терапия. Экспресс-тесты для определения стрептококкового антигена имеют высокую специфичность — 95–99%, однако чувствительность таких тестов варьирует, поэтому отрицательный результат должен быть подтвержден результатами посева. Посев мазка на микрофлору и ПЦР подтверждают наличие стрептококкового фарингита. Тем не менее около 20% положительных результатов посева в зимние месяцы являются результатом **хронического стрептококкового носительства**, а не острого фарингита.

Такие лабораторные показатели, как лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, не обладают достаточной предиктивной ценностью, чтобы отличить стрептококковый фарингит от нестрептококкового, и поэтому не рекомендуются. Дифференциальный анализ лейкоцитов у пациентов с инфекционным мононуклеозом обычно показывает преобладание атипичных лимфоцитов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лимфаденопатия

Дифференциальный диагноз инфекционного фарингита включает другие локальные инфекции ротовой полости,

ретрофарингеальный абсцесс (*S. aureus*, стрептококки, анаэробы), дифтерию (при отсутствии иммунизации), перитонзиллярный абсцесс (стрептококки, анаэробы, редко *S. aureus*) и эпиглоттит. Кроме того, фарингит могут вызвать нейтропенический мукозит (лейкоз, апластическая анемия), молочница (кандидоз как следствие дефицита Т-клеточного иммунитета), аутоиммунные изъязвления (системная красная волчанка, болезнь Бехчета) и болезнь Кавасаки. Фарингит может быть проявлением острого ретровирусного синдрома при первичной ВИЧ-инфекции (см. главу 125).

Ангина Венсана — это вирулентная форма гингивита и фарингита, вызванная анаэробными бактериями, при которой на миндалинах появляются сероватые псевдопленки. **Синдром Лемьера** представляет собой острый фарингит, осложненный тромбозом внутренней яремной вены и септической легочной эмболией. Он встречается у подростков и вызывается *Fusobacterium necrophorum*. **Ангина Людвига** — смешанный анаэробный бактериальный целлюлит поднижнечелюстной и подъязычной области. Она обычно является следствием абсцесса второго или третьего нижнего моляра, но может также быть связана с пирсингом языка. Способность быстро распространяться, вызывая отек голосовой щели и языка, требует срочного медицинского вмешательства.

Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного аденита (*англ.* **PFAPA**) является редкой причиной рецидивирующей лихорадки у детей. Лихорадка начинается в раннем возрасте (обычно до 5 лет). Эпизоды продолжаются примерно 5 дней, с промежутком в среднем 28 дней. Длительность эпизода сокращается при пероральном приеме преднизона, но не нестероидных противовоспалительных препаратов. Длительных последствий заболевание не вызывает.

ЛЕЧЕНИЕ

Даже при отсутствии лечения большинство случаев стрептококкового фарингита разрешаются через несколько дней. Ранняя антибактериальная терапия ускоряет выздоровление на 24–48 часов. Основным преимуществом антибактериальной терапии является предотвращение острой ревматической лихорадки (см. главу 146). Поскольку латентный (инкубационный) период **острой ревматической лихорадки** относительно длительный (1–3 недели), лечение, назначаемое не позднее 9 дней от начала заболевания почти 100% эффективно в профилактике ревматической лихорадки. Лечение, начатое позднее, хотя и менее успешно, но все-таки имеет профилактическое значение. Следовательно, антибиотикотерапию целесообразно начинать сразу после получения положительных результатов посева или экспресс-теста (ПЦР) на стрептококк группы А или установления диагноза скарлатины. Кроме того, дети с симптоматическим фарингитом и ревматической лихорадкой в анамнезе, или после недавних случаев ревматической лихорадки в семье, а также при документированной стрептококковой инфекции у братьев или сестер должны получать лечение.

Для лечения стрептококкового фарингита могут использоваться различные антибиотики (таблица 103.2). Пенициллин или амоксициллин остаются терапией первой линии. Для профилактики ревматической лихорадки рекомендуется 10-дневный курс лечения. Внутримышечные инъекции пенициллина G могут использоваться, если ребенок не переносит пероральную терапию. Цефалоспорины лучше уничтожают фарингеальные бактерии, чем пенициллин, однако они рекомендуются только в качестве альтернативной опции. Пять дней приема азитромицина также являются альтернативной терапией фарингита, вызванного стрептококком группы А, хотя показатели резистентности к азитромицину выше, чем к пенициллину. Тест, доказывающий уничтожение возбудителя, обычно не требуется при достижении клинического ответа на терапию. Дети с рецидивирующим стрептококковым фарингитом представляют особую клиническую проблему. Лечение обычно эффективно, поэтому рецидивирующие инфекции могут быть результатом несоблюдения режима терапии, хронического стрептококкового носительства при заражении вирусной инфекцией или повторной инфекции стрептококком. В этом случае назначается второй курс антибиотикотерапии. Амоксициллин-клавуланат или клиндамицин могут быть эффективными препаратами для уничтожения стрептококкового носительства.

ТАБЛИЦА 103.2 Антимикробная терапия фарингита, вызванного стрептококком группы А

Перорально пенициллин V (2–3 раза в день, в течение 10 дней) 250–500 мг/доза
Внутримышечно бензатин-пенициллин G (единичная доза) — детям ≤ 27 кг 600 000 ЕД, более крупным детям и взрослым — 1,2 млн ЕД
Для пациентов с аллергией на пенициллин
Цефалексин 25 мг/кг/доза 2 раза в день, максимальная доза 500 мг/доза × 10 дней
Клиндамицин 7 мг/кг/доза 3 раза в день, максимальная доза 300 мг/доза × 10 дней
Для пациентов с аллергией на β-лактамные антибиотики
Азитромицин, дети: 12 мг/кг (максимум: 500 мг/доза) в первый день, далее 6 мг/кг/доза (максимум: 250 мг/доза) один раз в день, со 2-го по 5-й день

Специфической антивирусной терапии для большинства вирусных фарингитов не существует. Пациентам с первичным герпетическим гингивостоматитом помогает раннее назначение перорального ацикловира.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Фарингит, вызванный стрептококками или респираторными вирусами, обычно излечивается полностью. Осложнения стрептококкового фарингита включают местные нагноения, такие как парафарингеальный абсцесс и другие инфекции глубоких фасций шеи, или негнойные осложнения, такие как острая ревматическая лихорадка и острый постинфекционный гломерулонефрит. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей, включая инфекции вирусом гриппа А, аденовирусами, вирусом парагриппа 3-го типа и риновирусами могут способствовать развитию бактериальных инфекций среднего уха.

ПРОФИЛАКТИКА

Ежедневная антимикробная профилактика пероральным пенициллином V предотвращает рецидивирующие стрептококковые инфекции и рекомендуется для предотвращения рецидивов ревматической лихорадки у пациентов с высоким риском.

ГЛАВА 104

Синусит

ЭТИОЛОГИЯ

Синусит является гнойным воспалением околоносовых пазух и наиболее часто встречается в виде осложнения инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП). При рождении у ребенка присутствуют только верхнечелюстные и решетчатые пазухи, клиновидные пазухи появляются к 5 годам. Лобные пазухи начинают развиваться в 7-летнем возрасте, и их формирование заканчивается в подростковый период. Отверстия, дренирующие пазухи, являются узкими (1–3 мм) и выходят в средний носовой ход в остиомеатальном комплексе. Мукоцилиарная система в норме поддерживает стерильность пазух. Назогастральная или назотрахеальная интубация предрасполагает к нозокомиальным синуситам.

Обструкция мукоцилиарного оттока, например отек слизистой оболочки вследствие ИВДП, затрудняет дренаж околоносовых пазух и создает условия для размножения бактерий. Бактерии, чаще всего вызывающие острый синусит, включают *Streptococcus pneumoniae,* нетипируемый *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus;* анаэробы являются важной причиной подострого и хронического синусита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространенность синусита неизвестна. Помимо ИВДП, факторы риска включают аллергический ринит, кистозный фиброз, иммунодефициты, ВИЧ-инфекцию, назогастральную или назотрахеальную интубацию, первичную дискинезию ресничек, носовые полипы и инородные тела в носовой полости.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ринорея
Кашель
Рвота
Головные боли

Наиболее распространенным проявлением острого бактериального синусита является стойкая ринорея, отек слизистой оболочки носа и кашель, особенно по ночам. Длительность симптомов (10 и более дней без улучшения) отличает синусит от ИВДП. Менее распространенные симптомы включают гнусавость, галитоз, головную боль, отек и болезненность лица. Другая картина острого бактериального синусита включает высокую температуру и гнойные выделения из носа по крайней мере в течение трех дней или двухфазное течение болезни, при котором в течение первой недели у пациента присутствуют симптомы ИВДП, которые затем усугубляются с добавлением (или рецидивом) лихорадки.

Хронический синусит включает респираторные симптомы, длящиеся > 30 дней, которые часто сопровождаются болью в горле и/или головной болью. Лихорадка не характерна.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Посевы мазков из носовой полости бесполезны. Посев аспирата из пазух является наиболее точным методом для определения этиологии, однако непрактичен и не обязателен у иммунокомпрометированных пациентов.

При неосложненных инфекциях визуализация не требуется. Обычная рентгенография, КТ или МРТ могут выявить затемнение, утолщение слизистой оболочки и уровень воздуха и жидкости в пазухах. Однако аномалии на визуализации не позволяют отличить аллергические заболевания от инфекционных и часто показывают отклонения у детей с обычной вирусной ИВДП. И наоборот, нормальные результаты визуализации имеют высокую отрицательную прогностическую ценность для бактериального синусита. У иммунокомпрометированных пациентов визуализация может показать эрозию костной ткани.

ЛЕЧЕНИЕ

Амоксициллин в течение 10–14 дней может использоваться в качестве терапии первой линии при неосложненном синусите у детей. Расширение терапии до амоксициллина-клавуланата показано, если в течение 2–3 дней не наблюдается клинического ответа на амоксициллин, если есть риск присутствия резистентных организмов (лечение антибиотиками в предшествующие 1–3 месяца, посещение детского сада, возраст до 2 лет), при хроническом синусите и любой степени опухания век.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Осложнения бактериального синусита включают орбитальный целлюлит, эпидуральную или субдуральную эмпиему, абсцесс мозга, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, остеомиелит лобных пазух («**одутловатая» опухоль Потта**) и менингит. Все эти осложнения лечатся дренированием синусов и парентеральными антибиотиками широкого спектра действия. Синусит может также усилить бронхоконстрикцию у больных с астмой.

Орбитальный (постсептальный) целлюлит является серьезным осложнением синусита и развивается после распространения бактерий в глазницу через стенку инфицированного синуса. Он обычно начинается как синусит решетчатых пазух и распространяется через **глазничную (бумажную) пластинку**, тонкую костную пластинку, разделяющую меди-

альную глазницу и решетчатую пазуху. Вовлечение глазницы может привести к субпериостальному абсцессу, тромбозу кавернозного синуса и потере зрения. Клинические проявления орбитального целлюлита включают отек век, боль в глазу, проптоз (выпадение глазного яблока), хемоз и ограничение движения наружных глазных мышц, диплопию и снижение остроты зрения. Инфекцию глазницы необходимо отличать от пресептальной (передней по отношению к фасции века) или периорбитальной инфекции. **Пресептальный (периорбитальный) целлюлит** чаще всего встречается у маленьких детей; у этих пациентов отсутствует проптоз или офтальмоплегия. Пресептальный целлюлит может быть связан с повреждениями кожи или травмой и обычно вызывается *S. aureus* или стрептококком группы А.

Диагноз орбитального целлюлита подтверждается КТ глазницы, которая может определить степень орбитальной инфекции и необходимость хирургического дренирования. Терапия орбитального целлюлита включает парентеральные антибиотики широкого спектра действия, такие как ванкомицин и цефтриаксон.

ПРОФИЛАКТИКА

Лучшим способом профилактики является тщательное мытье рук для минимизации риска инфекции и лечение аллергического ринита.

ГЛАВА 105

Средний отит

ЭТИОЛОГИЯ

Средний отит — гнойное воспаление полости среднего уха. Бактерии попадают в полость, когда нормальная проходимость евстахиевой трубы нарушена вследствие инфекции верхних дыхательных путей или гипертрофии аденоидов. Воздух, заблокированный в среднем ухе, ресорбируется, создавая отрицательное давление в полости и облегчая таким образом рефлюкс бактерий из носоглотки.

Бактерии являются основными патогенами при среднем отите, чаще всего бактериальная инфекция сопутствует вирусной. Вирусы могут быть единственными патогенами, но это встречается реже (< 20%). Самыми распространенными бактериальными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae,* нетипируемый *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* реже — стрептококк группы А. *S. pneumoniae*, которые являются **относительно резистентными** к пенициллину (минимальная ингибирующая концентрация 2–8 мкг/мл) или **высоко резистентными** к пенициллину (минимальная ингибирующая концентрация ≥ 8 мкг/мл), все чаще выделяются у маленьких детей, особенно у тех, кто посещает детский сад или недавно проходил лечение антибиотиками.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевания среднего уха являются причиной примерно одной трети визитов к педиатрам. Пик заболеваемости острым средним отитом приходится на возраст 6–15 месяцев. К своему второму дню рождения 90% детей уже перенесли по крайней мере один эпизод симптоматического или бессимптомного отита. Средний отит чаще встречается у маленьких детей; детей, которые находятся с ними в контакте, и детей с положительным семейным анамнезом. На большей территории США средний отит является сезонным заболеванием с отчетливым пиком в конце зимы — начале весны, что соответствует периодам активности риновирусов, респираторного синцитиального вируса и вирусов гриппа.

Примерно 10% детей в общей популяции имеют **рецидивирующий средний отит**, т. е. три или более эпизодов за предшествующие 12 месяцев, или один эпизод за предшествующие полгода, и считаются **склонными к отиту**. Черепно-лицевые аномалии (расщелина нёба) и иммунодефицитные состояния часто связаны с рецидивирующим средним отитом, хотя большинство детей с этим заболеванием в других отношениях здоровы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в ухе
Страбизм
Аномальные движения глаз
Диарея
Потеря слуха
Лихорадка без определенного источника

У младенцев симптомы острого среднего отита неспецифические и включают лихорадку, раздражительность, отказ от кормления. У более старших детей и подростков отит обычно связан с лихорадкой и **отталгией** (острой болью в ухе). Острый средний отит может характеризоваться **отореей** (выделения из уха) после спонтанного разрыва барабанной перепонки. Часто присутствуют симптомы обычной простуды, которая является фактором, предрасполагающим к отиту (см. главу 102). Выпячивание барабанной перепонки, визуализация уровня воздуха и жидкости или гнойного содержимого на отоскопии являются диагностическими признаками инфекции (таблица 105.1).

Осмотр уха важен для диагноза и должен быть частью физикального осмотра любого ребенка с лихорадкой. Ключевым признаком среднего отита является наличие выпота в полости среднего уха (таблица 105.1). Наличие выпота еще не говорит о бактериальной инфекции, однако требует дальнейшей диагностической оценки.

Пневматическая отоскопия позволяет оценить вентиляцию среднего уха и является стандартом клинической диагностики. Барабанная перепонка нормального, наполненного воздухом среднего уха имеет гораздо большую подвижность, чем при заполнении среднего уха жидкостью. При остром среднем отите барабанная перепонка, которая в норме имеет перламутрово-серый цвет, часто характеризуется гиперемией, или покраснением, но может иметь розовый, белый или желтый оттенок в зависимости от степени выпячивания (рис. 105.1). Световой рефлекс утрачен, и структуры среднего уха затемнены и трудноразличимы.

ТАБЛИЦА 105.1	Определение острого среднего отита
Для диагноза острого среднего отита требуется	
Острое начало признаков и симптомов	
Наличие выпота в среднем ухе	
Признаки и симптомы воспаления среднего уха	
Определение острого среднего отита включает	
Недавнее, обычно резкое развитие признаков и симптомов воспаления среднего уха и наличие выпота в среднем ухе	
Наличие выпота в среднем ухе, подтверждаемое любым из следующих признаков	
Выпячивание барабанной перепонки	
Ограничение или отсутствие подвижности барабанной перепонки	
Визуализация уровня воздуха и жидкости за барабанной перепонкой	
Оторея	
Признаки и симптомы воспаления среднего уха	
Покраснение барабанной перепонки	
Явная отагия (боль и дискомфорт, четко локализуемые в ухе, которые мешают обычной активности или сну)	

Мобильность слабая либо отсутствует в ответ на отрицательное или положительное давление; это необходимый признак для диагностики среднего отита. Видимое отверстие в барабанной перепонке или гнойные выделения подтверждают перфорацию. Иногда на барабанной перепонке видны буллы, которые вызывают острую боль в ухе.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обычные лабораторные анализы, в том числе анализ крови, скорость оседания эритроцитов не имеют практического значения для диагноза среднего отита. **Тимпанометрия** обеспечивает объективные акустические измерения в системе «барабанная перепонка — среднее ухо» за счет отражения или поглощения энергии звука в зависимости от вариации давления в слуховом проходе. Полученная **тимпанограмма** коррелирует с наличием или отсутствием выпота в среднем ухе.

Инструменты для **акустической рефлектометрии** доступны для использования в поликлиниках. Использование рефлектометрии в качестве скринингового теста для выявления острого среднего отита должно сопровождаться пневматической отоскопией, если рефлектометрия выявила аномалии.

Бактерии, выделенные из носоглотки, не коррелируют с бактериями, выделенными при тимпаноцентезе. Тимпаноцентез и посев полученного экссудата не всегда необходимы, но требуются для точной идентификации патогена, например у новорожденных, иммунокомпрометированных пациентов и пациентов, не отвечающих на терапию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основная трудность состоит в разграничении острого среднего отита и **среднего отита с выпотом**, который также называют **хроническим средним оттитом**. Острый отит сопровождается признаками острого заболевания, такими как лихорадка, боль и воспаление верхних дыхательных путей. Средний отит с выпотом означает наличие выпота при отсутствии других признаков и симптомов. Средний отит с выпотом может быть последствием острого отита или дисфункции евстахиевой трубы в результате ИВДП. Он может также способствовать развитию острого отита. Поскольку отит с выпотом не является острым инфекционным процессом, важно отличать его от острого среднего отита, чтобы избежать ненужного назначения антибиотиков.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по лечению основываются на возрасте, точности диагноза и тяжести заболевания (таблица 105.2). Рекомендованная терапия первой линии для большинства детей, отвечающих критериям для назначения антибиотикотерапии, является амоксициллин (80–90 мг/кг/день в двух разделенных дозах). Некоторые дети с легким течением заболевания или неточным диагнозом могут наблюдаться на протяжении 48–72 часов (если такое наблюдение может быть организовано), и антибиотики назначаются в том случае, если симптомы не разрешаются (таблица 105.2). Отсутствие улучшений в течение трех дней при первоначальной терапии амоксициллином указывает на инфекцию продуцирующими β-лактамазы *H. influenzae, M. catarrhalis* или резистентным *S. pneumo-*



РИС. 105.1 Вид барабанной перепонки при остром среднем отите. (**A**) Эритематозная тусклая выступающая барабанная перепонка. Световой рефлекс снижен, и характерные признаки частично скрыты. (**B**) Наличие жидкости и воздуха, образующего пузырьки, разделенные серовато-желтыми менисками. (**C**) Инъекции по периферии. Желтый гнойный выпот вызывает выпячивание нижней части барабанной перепонки. Мобильность значительно снижена. (Источник: *Yellon RF, Chi DH. Otolaryngology. In Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, eds. Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2012: 923. Fig. 23–24.*)

ТАБЛИЦА 105.2 Рекомендации по первоначальной подтвержденного острого среднего отита

ВОЗРАСТ	ОСО С ОТОРЕЕЙ	ОСО С ТЯЖЕЛЫМИ СИМПТОМАМИ**	ДВУСТОРОННИЙ ОСО БЕЗ ОТОРЕИ	ОДНОСТОРОННИЙ ОСО БЕЗ ОТОРЕИ
6 месяцев — 2 года	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики или наблюдение***
> 2 лет	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики или наблюдение	Антибиотики или наблюдение

* Только при подтвержденном диагнозе острого среднего отита.
** Признаки интоксикации, персистирующая отталгия > 48 часов, температура > 39 °C за прошедшие 48 часов, или неопределенные результаты наблюдения.
*** Требует совместного с родителями решения.
Сокращение: ОСО — острый средний отит.
Воспроизведено с разрешения из: Liebenthal AS, Carroll AE, Chonmaittree T et al. American Academy of Pediatrics clinical practice guidelines: the diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013; 131: e964–e999. Copyright 2013 by the AAP.

niae. Рекомендуемая терапия следующей ступени включает высокие дозы амоксициллина-клавуланата (амоксициллин 80–90 мг/кг/день), цефдинир или цефтриаксон (50 мг/кг внутримышечно, дневная доза в течение трех дней). Внутримышечный цефтриаксон подходит детям, у которых наблюдается рвота, что не позволяет использовать пероральные препараты. Пациентам с резистентным отитом может потребоваться тимпаноцентез. Для снижения температуры рекомендуются ацетаминофен или ибупрофен. Противоотечные и антигистаминные средства неэффективны.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в ухе
Страбизм
Потеря слуха

Осложнения среднего отита включают перфорацию барабанной перепонки, хронический выпот, хронические выделения из уха, потерю слуха, холестеатому (кератинизированный эпителиальный вырост), петрозит, внутричерепное распространение инфекции (абсцесс мозга, субдуральная эмпиема или венозный тромбоз) и мастоидит. **Острый мастоидит** является гнойным осложнением среднего отита с воспалением и потенциальным разрушением воздушных ячеек сосцевидного отростка. Болезнь прогрессирует от периостита до остеита с образованием абсцесса. Помимо признаков среднего отита могут присутствовать болезненность в области ушной раковины, припухлость и покраснение. Ушная раковина смещается вниз и оттопыривается. Компьютерная томография может показать затемнение воздушных ячеек, деминерализацию или разрушение кости. Лечение включает системные антибиотики и дренаж, если развился абсцесс.

Отит среднего уха с выпотом является самым серьезным последствием острого отита и чаще встречается у детей в первые два года жизни (от 30 до 50% детей с острым средним отитом). **Персистирующий выпот в среднем ухе** у некоторых детей может сохраняться несколько недель или месяцев, однако у большинства разрешается в течение 3 месяцев от начала инфекции. Обследование ребенка на наличие выпота в среднем ухе является важной частью стандартного педиатрического осмотра, поскольку, хотя это и не инфекционный процесс, он может быть связан с потерей слуха.

При наличии выпота в среднем ухе можно предполагать кондуктивную тугоухость, которая может быть легкой или умеренной, и часто является преходящей. У детей, имеющих факторы риска или частые эпизоды острого среднего отита, персистирующий выпот в течение 3 месяцев со значительной двусторонней потерей слуха является показанием для медицинского вмешательства с введением трубок для выравнивания давления в ухе.

ПРОФИЛАКТИКА

Родителей следует поощрять как можно дольше продолжать грудное вскармливание; они должны быть также предупреждены о рисках оставления младенца без присмотра во время сосания из бутылочки (*англ.* bottle-propping — *подкладывание под бутылочку полотенца или одеяла для ее фиксации во время кормления*). В доме не должно быть табачного дыма; кроме того, следует ограничить использование пустышки.

Конъюгированная вакцина против *S. pneumoniae* снижает частоту пневмококкового среднего отита, вызванного серотипами, входящими в ее состав, на 50%; любого пневмококкового среднего отита — на 33% и любого среднего отита — на 6–10%. Ежегодная иммунизация против гриппа может помочь детям с высоким риском отита.

ГЛАВА 106
Наружный отит

ЭТИОЛОГИЯ

Наружный отит, также известный как **ухо пловца**, представляет собой воспаление и экссудат в наружном слуховом канале в отсутствие других заболеваний, таких как средний отит или мастоидит. Самыми распространенными бактериальными патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa*, особенно при купании в прудах или озерах, и *Staphylococcus aureus*. Наружный отит развивается примерно у 20% детей с **тимпаностомическими трубками** и связан с инфекцией *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Proteus, Klebsiella*, и иногда анаэробами. Коагулаза-отрицательные стафилококки и *Corynebacterium* часто выделяются при посеве материала из наружного слухового канала, но

составляют часть нормальной флоры. **Злокачественный наружный отит** вызывается *P. aeruginosa* у иммунокомпрометированных пациентов и у взрослых, больных диабетом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пик наружного отита приходится на лето, в отличие от среднего отита, который встречается преимущественно в холодное время года вместе с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. Очищение слухового канала, плавание и в особенности дайвинг нарушают целостность кожной выстилки ушного канала и местную защиту в виде ушной серы, таким образом создавая предпосылки для наружного отита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в ухе

Боль и выделения из уха являются типичными клиническими проявлениями наружного отита. Примечательно, что лихорадка отсутствует и слух сохранен. Болезненность при сдвигании ушной раковины, и особенно козелка, а также при жевании является характерным признаком, отличающим наружный отит от среднего отита. Осмотр обычно выявляет воспаление тканей наружного слухового прохода с незначительным или умеренным отеком и эритемой. Небольшие или обильные выделения из слухового прохода затрудняют осмотр барабанной перепонки. Симптомы **злокачественного наружного отита** аналогичны, но иногда может развиться паралич лицевого нерва. Самыми распространенными физическими признаками являются отек и грануляции ткани ушного канала, обычно сопровождающиеся выделениями.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз неосложненного наружного отита обычно ставится на основании клинических симптомов и данных физикального осмотра без дополнительных лабораторных и микробиологических исследований. Посев требуется для установления патогена, которым обычно бывает *P. aeruginosa,* и чувствительности к антибиотикам.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Средний отит с перфорацией барабанной перепонки и попаданием экссудата в слуховой проход можно принять за наружный отит. Болезненность при надавливании на ушную раковину или козелок, характерные для наружного отита, при среднем отите отсутствуют. Локальные или системные признаки мастоидита указывают на процесс, распространенный за пределы наружного уха. **Злокачественные опухоли** или холестеатома в ушном канале у детей являются редкими, но могут проявляться выделениями, необычной болью или потерей слуха.

ЛЕЧЕНИЕ

Топические антимикробные препараты с кортикостероидами (офлоксацин, ципрофлоксацин с гидрокортизоном или дексаметазоном и полимиксин B-неоспорин-гидрокортизон) в большинстве случаев достаточны для лечения наружного отита. Эти препараты одинаково эффективны и активны против *S. aureus* и большинства грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa.* Ни один из этих антибиотиков не обладает противогрибковой активностью. В случае разрыва барабанной перепонки следует избегать использования аминогликозидов (неомицин) из-за их ототоксичности. **Оторея вследствие тимпаностомии** лучше всего лечится препаратами хинолона, которые, как полагают, менее токсичны для уха.

Лечение топическими анальгетиками и церуменолитиками обычно не требуется. При любой топической терапии важно удалять гнойное отделяемое из наружного слухового прохода с помощью тампона или отсасывания, чтобы обеспечить проникновение раствора. После промывания необходимо удалить избыток жидкости и высушить ушной канал феном. Следует избегать таких занятий, как плавание и ныряние до тех пор, пока не разрешится воспаление.

Иногда из наружного уха выделяются грибковые возбудители — *Aspergillus, Candida* и дерматофиты. Не всегда возможно определить, являются они причиной воспаления или частью нормальной микрофлоры. В большинстве случаев местная терапия и восстановление нормального pH, как и при бактериальном наружном отите, являются достаточными мерами.

Злокачественный наружный отит лечится парентеральными антибиотиками, активными против *P. aeruginosa,* такими как пенициллин расширенного спектра действия (пиперациллин-тазобактам), цефалоспорины с активностью против *P. aeruginosa* (цефтазидим, цефепим) или фторхинолон (ципрофлоксацин).

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Острый наружный отит обычно проходит без осложнений через 1–2 дня после начала лечения. Персистирующая боль, в особенности сильная и сопровождающаяся другими симптомами (например, лихорадкой), требует немедленного обследования для выявления других возможных заболеваний.

Осложнения злокачественного наружного отита включают инвазию костей основания черепа, что может привести к параличу черепных нервов. Среди взрослых смертность от злокачественного наружного отита составляет 15–20%. Возможны рецидивы в течение первого года после лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Следует избегать чересчур интенсивной очистки ушного канала при отсутствии симптомов. Можно профилактически высушивать канал после плавания уксусной кислотой (2%), раствором Бурова или разведенным изопропиловым спиртом (медицинским спиртом), чтобы предупредить мацерацию, способствующую бактериальной инвазии. Профилактическое использование ушных антибиотиков бесполезно.

ГЛАВА 107

Круп (ларинготрахеобронхит)

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Круп, или ларинготрахеобронхит, является самой распространенной инфекцией средних дыхательных путей. Основными причинами крупа являются вирусы парагриппа (типы 1, 2, 3 и 4) и респираторный синцитиальный вирус (РСВ). Ларинготрахеит гораздо чаще встречается у детей, поскольку небольшое сужение диаметра вследствие отека слизистой оболочки и воспаления экспоненциально увеличивает сопротивление воздушных путей и работу дыхания. Во время вдоха стенки пространства под голосовыми связками стягиваются, усугубляя обструкцию и вызывая **стридор**, характерный для крупа. Круп распространен среди детей в возрастной группе от 6 месяцев до 3 лет; сезонный пик заболеваемости приходится на осень — начало зимы. Обычно круп развивается после простуды. Возможна симптоматическая повторная инфекция, хотя повторные инфекции обычно протекают легко. У подростков инфекция проявляется ларингитом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Охриплость
Стридор
Апноэ

Проявления крупа включают сухой **кашель,** часто описываемый как **лающий**; охриплость, стридор на вдохе, субфебрильную температуру и респираторный дистресс, который может развиваться медленно или быстро. **Стридор** представляет собой резкий звук высокого тона, производимый турбулентным воздушным потоком. Обычно он является инспираторным, но может быть двухфазным и является признаком обструкции верхних дыхательных путей. На физикальном осмотре могут обнаруживаться и другие признаки обструкции верхних дыхательных путей, такие как усиленная работа дыхания, цианоз и выраженные надгрудинные, межреберные и подреберные ретракции (см. главу 135). При вовлечении нижних дыхательных путей могут присутствовать хрипы.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенограмма шеи в переднезадней проекции часто показывает диагностическое сужение подсвязочного пространства, известное как **симптом «шпиля»**, или симптом «остро заточенного карандаша» (рис. 107.1). Обычные лабораторные исследования не помогают в установлении диагноза. Лейкоцитоз встречается редко и указывает на эпиглоттит или бактериальный трахеит. Многочисленные экспресс-тесты (с использованием полимеразной цепной реакции — ПЦР) доступны для диагностики вирусов парагриппа, РСВ, или менее распространенных вирусных причин крупа, таких как вирусы гриппа и аденовирусы.

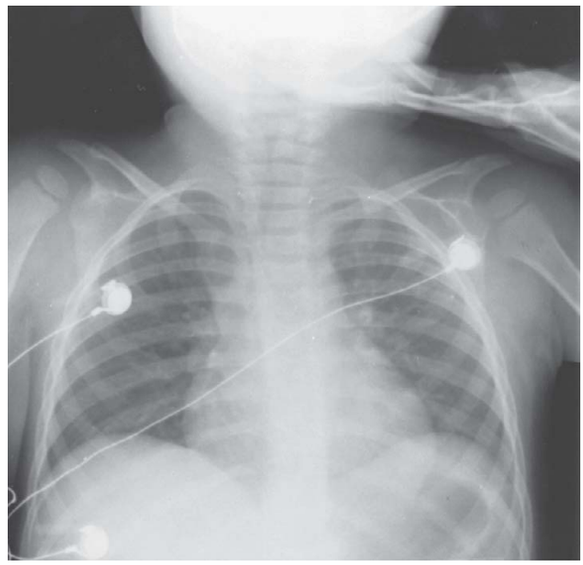


РИС. 107.1 Круп (ларинготрахеобронхит). Рентгенограмма дыхательных путей и грудной клетки пациента с крупом показывает типичное сужение подсвязочного пространства (симптом «шпиля»). (Источник: Roosevelt GE. Acute inflammatory upper airway obstruction [croup, epiglottitis, laryngitis and bacterial tracheitis]. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Fig. 385–381.)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз крупа ставится на основании клинической картины. Инфекционный дифференциальный диагноз включает эпиглоттит, бактериальный трахеит и парафарингеальный абсцесс. Неинфекционные причины стридора могут быть механическими и анатомическими (аспирация инородного тела, ларингомаляция, подсвязочный стеноз, гемангиома, сосудистое кольцо, паралич голосовых связок). Стридор у младенцев до 4 месяцев, позиционный стридор или симптомы, длящиеся более одной недели, указывают на повышенную вероятность другого диагноза и требуют визуализационного исследования или прямой ларингоскопии (см. главу 135).

Эпиглоттит является чрезвычайной медицинской ситуацией из-за риска внезапной обструкции дыхательных путей. Это заболевание сейчас встречается редко и обычно вызывается стрептококком группы А, или *Staphylococcus aureus*, или *Haemophilus influenzae muna b* у неиммунизированных пациентов. Больные обычно стремятся принять сидячее положение, вытягивают голову вперед с открытым ртом и выдвинутой челюстью (**положение «нюхающего»**) и имеют признаки респираторного дистресса. Рентгенограмма в боковой проекции показывает утолщенный выпирающий надгортанник (**симптом «большого пальца»**) и опухание черпало-надгортанных складок. Диагноз подтверждается непосредственным наблюдением воспаленных и опухших надсвязочных структур и опухшего вишнево-красного надгортанника. Непосредственный осмотр гортани должен проводиться в операционной в присутствии анестезиолога и компетентного хирурга, готового в случае необходимости к проведению эндотрахе-

альной интубации или трахеостомии. Эпиглоттит требует антибиотикотерапии и эндотрахеальной интубации для поддержания дыхания. Как начало болезни, так и клиническое выздоровление происходят быстро, и большинство детей могут быть безопасно экстубированы через 48–72 часа.

Бактериальный трахеит является редкой, но серьезной суперинфекцией трахеи, которая может последовать за вирусным крупом и обычно вызывается *S. aureus.* Пациентам может потребоваться интубация. Спастический круп — это внезапное появление симптомов крупа, обычно ночью, но без значительных продромальных признаков заболевания верхних дыхательных путей. Эти эпизоды могут быть рецидивирующими и тяжелыми, однако они обычно кратковременные. Спастический круп имеет более легкое течение, чем вирусный и лечится простыми методами, например свежим воздухом. Этиология до конца не выяснена, но, возможно, связана с аллергией.

ЛЕЧЕНИЕ

Пероральный или внутримышечный дексаметазон снижает у детей с крупом симптомы и необходимость госпитализации и укорачивает пребывание в больнице. Дексаметазон (0,6–1 мг/кг) может назначаться один раз в день внутримышечно или перорально. В качестве альтернативы может использоваться преднизолон (2 мг/кг/день) перорально в две или три разделенные дозы. При серьезном нарушении дыхания назначение аэрозольного рацемического (D- или L-) адреналина снижает подсвязочный отек за счет адренергической вазоконстрикции, вызывая временное, но значительное клиническое улучшение. Пик эффекта наступает через 10–30 минут и продолжается 60–90 минут. После окончания действия препарата может наступить обратный эффект, т. е. усугубление симптомов. В тяжелых случаях может потребоваться введение аэрозоля каждые 20 минут (но не более чем в течение 1–2 часов).

Ребенка с крупом необходимо успокоить, насколько это возможно, чтобы минимизировать форсированный вдох, в частности, помогает усаживание ребенка на колени. Седативные средства должны применяться с осторожностью и только в отделении интенсивной терапии. Прохладный влажный воздух, подаваемый через маску, предотвращает высыхание секретов вокруг гортани.

Госпитализация требуется детям с цианозом или стридором в состоянии покоя. Дети, получающие аэрозоль, должны быть госпитализированы или, по крайней мере, находиться под наблюдением в течение 2–3 часов из-за риска обструкции дыхательных путей. Ослабление симптомов может означать как улучшение, так и утомление и надвигающуюся дыхательную недостаточность.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Самым распространенным осложнением крупа является вирусная пневмония, которая развивается у 1–2% детей. Пневмония, вызванная вирусом парагриппа, и вторичная бактериальная пневмония чаще встречаются у иммунокомпрометированных пациентов. Осложнением крупа также может быть бактериальный трахеит.

Круп имеет отличный прогноз. Заболевание обычно продолжается около 5 дней. С возрастом дети становятся менее восприимчивыми к респираторным эффектам вирусных инфекций средних дыхательных путей.

ПРОФИЛАКТИКА

Лицензированных вакцин против парагриппа и РСВ не существует.

ГЛАВА 108

Коклюш

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной классического коклюша является *Bordetella pertussis*, грамотрицательная плеоморфная палочка, требовательная к условиям роста. Она заражает только людей и передается от человека к человеку при кашле.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Типичный инкубационный период продолжается 7–10 дней, но может длиться от 5 до 21 дня. Пациенты наиболее заразны в течение первых 2 недель кашля. Ежегодная заболеваемость коклюшем до введения вакцинации составляла 100–200 случаев на 100 000 населения; по оценкам, во всем мире каждый год регистрируется 15 миллионов случаев коклюша и около 200 000 смертей. В США частота коклюша снизилась после введения вакцинации, однако стабильно увеличивается с 1980-х годов; в 2015 году сообщалось о 18 000 случаев. Наибольшая заболеваемость отмечается у детей в возрасте до 6 месяцев — слишком маленьких, чтобы получить полную иммунизацию; у них же наблюдаются наиболее тяжелые осложнения (150 случаев на 100 000 населения). Показатели инфекции среди более старших детей и подростков также растут, вероятно, вследствие снижения иммунитета от предыдущих вакцинаций, недостаточной иммунизации и усовершенствованной диагностики. Эпидемии могут произойти среди пациентов, получивших полную иммунизацию, поскольку иммунитет со временем исчезает.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Цианоз
Апноэ

Классический коклюш встречается у детей в возрасте от 1 до 10 лет. Течение заболевания включает следующие стадии: катаральную, пароксизмальную и стадию выздоровления. **Катаральная стадия** характеризуется неспецифическими признаками (насморк и небольшая температура), которые длятся 1–2 недели. **Пароксизмальная стадия** является наиболее характерной и длится 2–4 недели. Кашель приступообраз-

ный, во время выдоха; **пароксизмы** кашля приводят к тому, что ребенок не может нормально дышать. Такой тип кашля необходим для того, чтобы сдвинуть пробки, образовавшиеся из некротического эпителия бронхов и густой слизи. Форсированный вдох на фоне суженной голосовой щели после пароксизма кашля сопровождается характерным свистящим звуком (**репризом**). Часто после этого следует рвота. Стадия выздоровления характеризуется постепенным разрешением симптомов и занимает 1–2 недели. Кашель становится легче, пароксизмы и репризы постепенно исчезают. Хотя заболевание обычно продолжается 6–8 недель, остаточный кашель может присутствовать еще несколько месяцев, особенно при физическом стрессе или раздражении дыхательных путей.

У младенцев может не быть характерных симптомов, и первым признаком у новорожденных может быть апноэ. У младенцев классический коклюш маловероятен, чаще у них развивается повреждение центральной нервной системы вследствие гипоксии; также у них чаще развивается вторичная бактериальная пневмония. У подростков и взрослых, больных коклюшем, обычно присутствуют симптомы длительного бронхита с персистирующим непродуктивным кашлем, который начинается как обычная инфекция верхних дыхательных путей. Характерный свист (реприз) у них, как правило, отсутствует, но пароксизмы кашля могут быть достаточно тяжелыми.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз зависит от выявления *B. pertussis* или выявления ее нуклеиновых кислот. Культивирование на специальных средах обычно выполняется в начале болезни с использованием мазков из носоглотки и аспиратов, однако этот процесс может быть затруднен из-за требовательности бактерии к условиям роста. ПЦР доступна во многих клинических лабораториях, однако не исключены ложноположительные результаты. Прямое флуоресцентное окрашивание антител не рекомендуется. Серологические тесты не используются для диагностики острой инфекции, но могут подтвердить диагноз в фазе выздоровления, хотя коммерческие наборы для таких тестов не получили одобрения Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Лимфоцитоз наблюдается у 75–85% младенцев и маленьких детей, однако не является диагностическим. Количество лейкоцитов может возрастать с 20 000/мм^3 до 50 000/мм^3, в основном за счет зрелых лимфоцитов. Во время коклюша могут отмечаться физические и радиографические признаки сегментарных ателектазов легких, особенно во время пароксизмальной стадии болезни. Возможны перихилярные инфильтраты, аналогичные тем, которые наблюдаются при вирусной пневмонии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

У маленьких детей диагноз, поставленный на основании клинической картины, обычно является точным. Пароксизмальная стадия является наиболее характерной частью синдрома. Другие причины кашля, похожего на коклюшный, включают *Bordetella parapertussis* и *Bordetella holmesii* — они вызывают сходное, но более мягкое заболевание; противококлюшная вакцина против этих возбудителей неэффективна. Причиной также могут стать *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*, аденовирусы и респираторный синцитиальный вирус.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения рекомендуются макролидные антибиотики (азитромицин, кларитромицин и эритромицин). Азитромицин предпочтителен для новорожденных из-за связи эритромицина с пилорическим стенозом. Лечение, проводимое в катаральной фазе, уничтожает возбудителя в носоглоточных секретах в течение 3–4 дней и может уменьшить тяжесть симптомов. Лечение на пароксизмальной стадии не изменяет течение заболевания, но снижает потенциал для его распространения. Триметоприм-сульфаметоксазол является альтернативной терапией для детей старше 2 месяцев, хотя исследования его использования по этим показаниям ограничены.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Серьезные осложнения отмечаются в основном у младенцев и маленьких детей и включают гипоксию, апноэ, пневмонию, судороги, энцефалопатию, недоедание и смерть. Наиболее частым осложнением является пневмония, вызванная *B. pertussis* или вторичной бактериальной инфекцией такими организмами, как *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus.* Ателектазы могут развиться из-за слизистых пробок. Мощный пароксизм кашля может вызвать пневмомедиастинум, пневмоторакс, интерстициальную или подкожную эмфизему; носовое кровотечение, грыжу, а также кровоизлияния в сетчатку глаза и под конъюнктиву. Могут развиться средний отит и синусит.

У большинства детей легочная функция восстанавливается с полным заживлением эпителия дыхательных путей. Большинство случаев последующей инвалидности являются результатом энцефалопатии.

ПРОФИЛАКТИКА

Активный иммунитет вызывается ацеллюлярными компонентами коклюша в составе комбинированной вакцины в сочетании с анатоксинами столбняка и дифтерии (DTaP). Ацеллюлярная противококлюшная вакцина содержит от 2 до 5 антигенов *B. pertussis,* включая коклюшный токсин, перлактин, филаментозный гемагглютинин и *фимбриальные агглютиногены* (FIM-2 и FIM-3). Вакцина DTaP вводится в 2, 4, 6 и 15–18 месяцев с бустером в возрасте 4–6 лет и имеет эффективность 70–90%. Единичная бустерная доза вакцины Tdap рекомендуется в возрасте 11–12 лет или один раз во взрослом возрасте. Бустерная доза вакцины Tdap также рекомендуется беременным женщинам при каждой беременности, предпочтительно в 3-м триместре, для обеспечения высокого уровня антител у младенца благодаря трансплацентарному переносу.

Макролиды эффективны для предотвращения вторичных случаев у тех, кто контактирует с коклюшными больными. Дети до 7 лет, не получившие полную иммунизацию

и контактирующие с больными, должны получить бустерную дозу DTaP (если они не получали бустер в предшествующие три года); дети 7–10 лет получают Tdap. Все, кто близко контактирует с больным, должны получать профилактические антибиотики в течение 5 дней (азитромицин) или 7–14 дней (кларитромицин или эритромицин, длительность приема зависит от возраста).

ГЛАВА 109

Бронхиолит

ЭТИОЛОГИЯ

Бронхиолит является заболеванием мелких бронхиол с повышенной выработкой слизи и эпизодическими бронхоспазмами, иногда приводящими к обструкции дыхательных путей. Чаще всего бронхиолит вызывается инфекцией нижних дыхательных путей и встречается у младенцев и маленьких детей; самые тяжелые случаи отмечаются именно среди младенцев. Бронхиолит может быть жизнеугрожающим заболеванием.

Основной причиной бронхиолита является респираторный синцитиальный вирус (РСВ), за ним следуют человеческий метапневмовирус, вирусы парагриппа, вирусы гриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы и (редко) *Mycoplasma pneumoniae.* Вирусный бронхиолит чрезвычайно заразен и передается при контакте с респираторными выделениями больного. Хотя при кашле образуется аэрозоль, передача вируса чаще всего происходит при непосредственном контакте с инфицированными секретами больного.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бронхиолит является ведущей причиной госпитализации младенцев и маленьких детей. Он встречается почти исключительно у детей до 2 лет; пик приходится на возраст 2–6 месяцев. Многие здоровые дети с бронхиолитом могут лечиться амбулаторно, однако недоношенные младенцы и дети с хроническими заболеваниями легких вследствие недоношенности, с врожденными пороками сердца, нейромышечными нарушениями и иммунодефицитом имеют повышенный риск развития тяжелого и потенциально смертельного заболевания. Дети заражаются от инфицированных членов семьи, у которых обычно наблюдаются симптомы инфекции верхних дыхательных путей, или от других детей в яслях или детском саду. В США ежегодный пик заболеваемости приходится на зимний период — с декабря по март.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хрипы
Апноэ

Бронхиолит, вызванный РСВ, обычно имеет инкубационный период 4–6 дней. Классический бронхиолит является прогрессирующим респираторным заболеванием, на ранней стадии похожим на обычную простуду с кашлем и насморком. В течение 3–7 дней он прогрессирует, вызывая шумное скрипучее дыхание с отчетливо слышимыми хрипами. Температура слегка повышается, ребенок становится раздражительным, что может отражать усиленную работу дыхания. В отличие от классического течения болезни, бронхиолит у младенцев, инфицированных РСВ, может не иметь продрома и сразу же проявляется как апноэ.

Физические признаки обструкции бронхиол включают удлинение экспираторной фазы дыхания, раздувание ноздрей, межреберные и надгрудинные ретракции и задержку воздуха с перерастяжением легких. Во время фазы хрипа перкуссия грудной клетки выявляет только гиперрезонанс (коробочный звук), но при аускультации выслушиваются диффузные хрипы и крепитация на протяжении всего дыхательного цикла. При более тяжелой форме наблюдаются цианоз и «хрюкающее» дыхание.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для подтверждения диагноза обычные лабораторные исследования не требуются. При тяжелом бронхиолите важно оценить оксигенацию. **Пульсовая оксиметрия** подходит для мониторинга насыщения крови кислородом. Необходима частая оценка кардиореспираторной функции, поскольку у ослабшего ребенка может стремительно развиться дыхательная недостаточность, даже если уровень газов крови перед быстрой декомпенсацией был обнадеживающим.

Быстрый анализ носоглоточных секретов на присутствие вирусов (РСВ, вирусы парагриппа, гриппа и аденовирусы) с помощью полимеразной цепной реакции является чувствительным методом для подтверждения инфекции. Идентификация вирусного патогена полезна для когортирования [*помещения в одну палату, отделение*] детей с одинаковой инфекцией, но не обязательно подтверждает диагноз бронхиолита.

Рентгенография грудной клетки не всегда необходима, но часто демонстрирует признаки гиперинфляции легких, включая просветление и уплощенную диафрагму. Области повышенной плотности могут соответствовать вирусной пневмонии или локальным ателектазам.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основная трудность диагностики бронхиолита состоит в том, чтобы отличить его от других заболеваний, сопровождающихся хрипами. При физикальном осмотре может быть нелегко отличить астму от бронхиолита, однако возраст пациента, наличие лихорадки и отсутствие астмы в семейном или личном анамнезе может дать ключ к диагнозу. Бронхиолит встречается преимущественно в первый год жизни и сопровождается повышением температуры, в то время как астма диагностируется у детей более старшего возраста, у которых предшествующие эпизоды хрипа обычно не сопровождались лихорадкой, если только триггером астматического приступа не являлась респираторная инфекция.

Хрипы могут быть также вызваны инородными телами в дыхательных путях, врожденной обструкцией, кистозным фиброзом, обострением хронической болезни легких, вирусной или бактериальной пневмонией и другими заболеваниями нижних дыхательных путей (см. главу 78). **Кардиогенная астма**, которую можно спутать с бронхиолитом у младенцев, представляет собой хрипы, связанные с легочным застоем из-за левосторонней сердечной недостаточности. Хрипы, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом, являются хроническими или рецидивирующими; кроме того, у пациента в анамнезе могут быть частые эпизоды рвоты. Кистозный фиброз ассоциируется с плохим ростом, хронической диареей и положительным семейным анамнезом. Очаги инфляции на рентгенограмме, которые не трансформируются при изменении положения, могут указывать на **аспирацию инородного тела**.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение бронхиолита состоит в поддерживающей терапии, включающей постоянный мониторинг дыхания, контроль лихорадки, гидратацию, аспирацию верхних дыхательных путей и, при необходимости, кислородную поддержку. Показаниями для госпитализации являются умеренный или выраженный респираторный дистресс, гипоксемия, апноэ, невозможность приема пищи через рот и отсутствие адекватного ухода на дому. Госпитализацию следует рассматривать в каждом случае бронхиолита у детей с высоким риском. Госпитализированным младенцам часто требуется дополнительный кислород, подаваемый через носовую канюлю, однако интубация и искусственная вентиляция при дыхательной недостаточности необходимы только < 10% младенцев. Бронходилататоры, кортикостероиды, физиотерапия грудной клетки и физиологический раствор редко бывают эффективны и обычно не рекомендуются. Антибиотиков также следует избегать, если нет обоснованных подозрений на наличие сопутствующей бактериальной инфекции.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

У большинства госпитализированных детей наблюдается значительное улучшение через 2–5 дней поддерживающей терапии, однако длительность присутствия хрипов варьируется. Тахипноэ и гипоксия могут прогрессировать до развития дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции. Апноэ является основной проблемой у младенцев с бронхиолитом.

В большинстве случаев бронхиолит полностью разрешается, хотя некоторые аномалии дыхательной функции и гиперреактивность бронхов могут сохраняться в течение нескольких лет. Рецидивы отмечаются часто, но обычно бывают легкими и должны лечиться так же, как и первый эпизод. Заболеваемость астмой выше у тех детей, которые в младенческом возрасте были госпитализированы с бронхиолитом, однако не совсем ясно, является ли бронхиолит причиной астмы или дети, склонные к астме, чаще болеют бронхиолитом. Смертность составляет 1–2%; самая высокая смертность отмечается среди младенцев с сердечно-легочными и иммунологическими нарушениями.

ПРОФИЛАКТИКА

Ежемесячные инъекции паливизумаба, РСВ-специфического моноклонального антитела, начатые до сезонной вспышки активности РСВ, дают некоторую защиту от тяжелых заболеваний, вызванных этим вирусом. Паливизумаб показан недоношенным младенцам (до 29 недель гестации), младенцам с хроническим заболеванием легких вследствие недоношенности, младенцам с врожденным заболеванием сердца с выраженным цианозом или без цианоза в первый год жизни и редко — детям на втором году жизни. Иммунизация против гриппа рекомендуется детям старше 6 месяцев и может предотвратить болезнь, вызванную вирусом гриппа.

ГЛАВА 110

Пневмония

ЭТИОЛОГИЯ

Пневмония — инфекция нижнего респираторного тракта, поражающая воздухоносные пути и паренхиму легких и приводящая к консолидации альвеолярных пространств. Термин «**инфекции нижнего респираторного тракта**» охватывает бронхит, бронхиолит (см. главу 109), пневмонию или сочетание этих трех заболеваний. **Пневмонит** — общий термин для описаний воспаления легких, которое может ассоциироваться или не ассоциироваться с консолидацией. Термин «**долевая пневмония**» описывает пневмонию, локализованную в одной или более долей легких; **атипичная пневмония** более диффузная или интерстициальная, чем долевая пневмония. **Бронхопневмония** — это воспаление легкого, которое сосредоточено в бронхиолах и приводит к выработке гнойно-слизистого экссудата, который закупоривает мелкие воздухоносные пути и вызывает очаговую консолидацию соседних долек. **Интерстициальный пневмонит** относится к воспалению интерстиция, который состоит из стенок альвеол, альвеолярных мешочков и протоков и бронхиол. Интерстициальный пневмонит характерен для острых вирусных инфекций, но может представлять собой хронический воспалительный или фиброзный процесс.

Дефекты защитных механизмов повышают риск развития пневмонии. Нижние дыхательные пути и секреты являются стерильными в результате мультифакторной системы защиты. Посторонние частицы улавливаются слизью, секретируемой бокаловидными клетками. Реснички на эпителиальных поверхностях, составляющие цилиарную систему, движутся синхронно, продвигая частицы вверх к центральным воздухоносным путям и далее в горло, где они заглатываются или откашливаются. Полиморфноядерные нейтрофилы крови и тканевые макрофаги поглощают и уничтожают микроорганизмы. IgA, секретируемый в верхние дыхательные пути, защищает от инвазивных инфекций и облегчает нейтрализацию вирусов.

Инфекционные возбудители, вызывающие внебольничную пневмонию, варьируют в зависимости от возраста (таблица 110.1). *Streptococcus pneumoniae* является самой распространенной бактериальной причиной пневмонии (особенно долевой пневмонии), которая встречается у де-

ТАБЛИЦА 110.1 Возбудители и эмпирическая антимикробная терапия пневмонии у пациентов без недавней истории антибиотикотерапии

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПАТОГЕНЫ (ПРИМЕРНО В ПОРЯДКЕ ЧАСТОТЫ)*	МЕНЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПАТОГЕНЫ	АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ОБЩАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ 7–10 ДНЕЙ)**	ПАЦИЕНТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (ОБЩАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ 10–14 ДНЕЙ)***	ПАЦИЕНТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЩАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ 10–14 ДНЕЙ)*,***
Новорожденные (до 1 месяца)	Стрептококк группы B; *Escherichia coli*, другие грамотрицательные бациллы, *Streptococcus pneumoniae*	ЦМВ, ВПГ, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *H. influenzae (тип b[4]*, нетипируемый)*	Не рекомендуется	Ампициллин + цефотаксим или аминогликозид + противостафилококковый агент при подозрении на *S. aureus*	Ампициллин + цефотаксим или аминогликозид + противостафилококковый агент при подозрении на *S. aureus*
1–3 месяца					
Фебрильная пневмония	РСВ, другие респираторные вирусы (парагриппа, гриппа, аденовирусы), *S. pneumoniae*, *H. influenzae (тип b[4]*, нетипируемый)*		На начальном этапе не рекомендуется	Амоксициллин или ампициллин при полной иммунизации по возрасту при *S. pneumoniae*, *H. influenzae (тип b)* **Альтернатива:** цефотаксим или цефтриаксон при неполной иммунизации или резистентном к пенициллину *S. pneumoniae*, с клиндамицином при подозрении на MRSA	Цефотаксим или цефтриаксон + нафциллин, оксациллин, клиндамицин или ванкомицин
Афебрильная пневмония	*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, ЦМВ, *Bordetella pertussis*		Эритромицин, азитромицин или кларитромицин + тщательное наблюдение	Эритромицин, азитромицин или кларитромицин	Эритромицин, азитромицин или кларитромицин + цефотаксим или цефтриаксон + нафциллин, оксациллин, клиндамицин или ванкомицин
3 месяца — 5 лет	РСВ, другие респираторные вирусы (парагриппа, гриппа, аденовирусы, человеческий метапневмовирус), *S. pneumoniae*, *H. influenzae (тип b[4]*, нетипируемый)*	*C. trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, стрептококк группы A, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*	Амоксициллин + эритромицин, азитромицин или кларитромицин при подозрении на атипичную пневмонию	Ампициллин **Альтернатива:** цефотаксим или цефтриаксон при неполной иммунизации или резистентном к пенициллину *S. pneumoniae*, с клиндамицином при подозрении на MRSA; добавить эритромицин, азитромицин или кларитромицин при подозрении на атипичную пневмонию	Цефотаксим или цефтриаксон +, азитромицин, эритромицин или кларитромицин с или без клиндамицина или ванкомицина
5–18 лет	*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*	*H. influenzae (тип b[4]*, нетипируемый)*, вирусы гриппа, аденовирусы, другие респираторные вирусы	Амоксициллин + эритромицин, азитромицин или кларитромицин при подозрении на атипичную пневмонию	Ампициллин + эритромицин, азитромицин или кларитромицин при подозрении на атипичную пневмонию	Цефотаксим или цефтриаксон + азитромицин, эритромицин или кларитромицин с или без клиндамицина или ванкомицина
≥ 18 лет	*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae (тип b[4]*, нетипируемый)*, вирусы гриппа, аденовирусы	*Legionella pneumophila*, *M. tuberculosis*	Амоксициллин или эритромицин, азитромицин, кларитромицин, доксициклин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин или гемифлоксацин[5]* при подозрении на атипичную пневмонию	Ампициллин + эритромицин, азитромицин или кларитромицин при подозрении на атипичную пневмонию или моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, или гемифлоксацин	Цефотаксим или цефтриаксон + либо азитромицин, либо кларитромицин с или без клиндамицина или ванкомицина; или моксифлоксацингатифлоксацин, левофлоксацин или гемифлоксацин с или без клиндамицина или ванкомицина

Сокращения: ВПГ — вирус простого герпеса, РСВ — респираторный синцитиальный вирус, ЦМВ — цитомегаловирус, MRSA — метициллин-резистентный *S. aureus*.

* Тяжелая пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, *S. aureus*, стрептококком группы A, *H. influenzae* или *M. pneumoniae* требует госпитализации в отделение интенсивной терапии. Антипсевдомонадные агенты следует добавить при подозрении на инфекцию *Pseudomonas*.

† Перорально.

‡ Внутривенно госпитализированным пациентам, за исключением макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), которые принимаются пероарально.

§ Инфекция *H. influenzae типа b* встречается нечасто при иммунизации против этого возбудителя.

‖ Фторохинолоны противопоказаны пациентам до 18 лет, беременным и кормящим женщинам. Тетрациклины не рекомендуются детям до 9 лет.

тей любого возраста после неонатального периода. Другие причины пневмонии включают респираторный синцитиальный вирус (РСВ) у младенцев (см. главу 109), другие респираторные вирусы (вирусы парагриппа, гриппа, человеческий метапневмовирус, аденовирусы) у детей младше 5 лет и *Mycoplasma pneumoniae* — у детей старше 5 лет. *M. pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* являются основными причинами **атипичной пневмонии**.

Chlamydia trachomatis и реже *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum* и цитомегаловирус (ЦМВ) вызывают похожий респираторный синдром у младенцев в возрасте от 2 недель до 3 месяцев с подострым началом **афебрильной пневмонии**; кашель и гипервентиляция являются основными признаками. Эти инфекции трудно диагностировать и отличить друг от друга. У взрослых эти организмы являются частью флоры слизистой оболочки гениталий. Женщины, у которых присутствуют эти организмы, могут передать их новорожденным детям.

Иногда пневмония может быть вызвана другими возбудителями. **Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)** (*англ.* SARS) вызывается SARS-ассоциированным коронавирусом (SARS-CoV). **Птичий грипп** является высокозаразным заболеванием домашней птицы (а также других птиц), возбудителем которого является **вирус гриппа А** (H5N1). Вспышки заболевания у людей произошли в Юго-Восточной Азии в 1997 и 2003–2004 годах и привели к высокой смертности. Вирус гриппа А свиного происхождения (H1N1) появился в 2009 году. Другие этиологические агенты могут рассматриваться в зависимости от специфических контактов и включают *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* (особенно после гриппа), *Mycobacterium tuberculosis, Francisella tularensis, Brucella spp, Coxiella burnetii, Chlamydophila psittaci, Legionella pneumophila,* хантавирус, *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* и оральная флора или грамотрицательные бациллы (после аспирации).

Причины пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов включают грамотрицательные кишечные бактерии, микобактерии (*M. avium* комплекс), грибы (аспергиллез), вирусы (ЦМВ) и *Pneumocystis jirovecii* (ранее — *carinii*). Пневмония у пациентов с кистозным фиброзом обычно вызывается *S. aureus* у младенцев и *Pseudomonas aeruginosa* или *Burkholderia cepacia* у более старших пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Иммунизация значительно сократила заболеваемость пневмонией, вызванной коклюшем, дифтерией, корью, *Haemophilus influenzae* типа b и *S. pneumoniae*. Противотуберкулезная иммунизация бациллой Кальметт — Герена (БЦЖ) также сыграла роль. Пневмония вносит наибольший вклад в детскую смертность во всем мире, убивая ежегодно около 1 миллиона детей младше 5 лет. Факторы риска инфекций нижних дыхательных путей включают гастроэзофагеальный рефлюкс, неврологические нарушения (аспирацию), иммунодефицитные состояния, анатомические аномалии респираторного тракта, проживание в интернатах и госпитализацию, особенно в отделение интенсивной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Хрипы
Кровохарканье
Боль в груди
Боль в животе
«Неспособность к процветанию»
Ацидемия

Возраст определяет клинические проявления пневмонии. У новорожденных могут присутствовать только лихорадка и гипоксия с незначительными проявлениями при физикальном осмотре (см. главу 65). У младенцев первым признаком пневмонии может быть апноэ. Лихорадка, озноб, тахипноэ, кашель, недомогание, плевритная боль в груди, ретракции и страх — из-за затрудненного дыхания или одышки — являются распространенными проявлениями у более старших детей. Физикальный осмотр не позволяет отличить бактериальную пневмонию от вирусной, однако он может помочь установить другие очаги болезни или дополнительные симптомы, указывающие на этиологию.

Вирусные пневмонии чаще связаны с кашлем, хрипами или стридором; лихорадка менее характерна, чем для бактериальной пневмонии. Отек слизистой оболочки и воспаление верхних дыхательных путей указывают на вирусную инфекцию. Бактериальная пневмония обычно связана с высокой температурой, ознобом, кашлем, одышкой и аускультационными признаками консолидации легких. Атипичная пневмония у младенцев характеризуется тахипноэ, кашлем и крепитацией при аускультации. При пневмонии, вызванной хламидиями, у младенцев может развиться сопутствующий конъюнктивит. Другие признаки респираторного дистресса включают раздувание ноздрей, межреберные и подреберные ретракции и сопение («хрюкающее» дыхание).

Асимметричное или поверхностное дыхание может быть вызвано стремлением избежать боли. Перерастяжение, характерное для астмы, но также часто сопровождающее вирусные инфекции нижнего респираторного тракта, приводит к низкому положению диафрагмы, наблюдаемому на рентгенограмме. Плохое движение диафрагмы может указывать на перерастяжение легких или на неспособность к растяжению из-за объемной консолидации или выпота. Глухой перкуторный звук может быть обусловлен наличием долевых или сегментных инфильтратов или плевральной жидкости. Аускультация может не выявить отклонений на ранних стадиях или при небольшом очаге болезни, однако локализованная крепитация и хрипы могут помочь определить и локализовать пневмонию. Дистантные дыхательные звуки указывают на обширную плохо вентилируемую консолидированную или заполненную плевральной жидкостью область.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бактериальная флора верхних дыхательных путей не точно соответствует флоре, вызывающей инфекцию нижнего ре-

спираторного тракта, а мокрота высокого качества не всегда может быть получена у детей. Здоровым в других отношениях детям, болезнь которых не угрожает жизни, редко требуются инвазивные процедуры для взятия образцов ткани или секретов нижнего респираторного тракта. При распространенных причинах бактериальной пневмонии серологические тесты бесполезны.

Количество лейкоцитов при вирусной пневмонии часто не выходит за пределы нормы или может быть слегка повышенным с преобладанием лимфоцитов; при бактериальной пневмонии количество лейкоцитов повышено (> 15–20 000/мм^3), при этом преобладают нейтрофилы. Легкая эозинофилия характерна для младенцев с пневмонией, вызванной *C. trachomatis*. Бактериальный посев выполняется в тяжелых случаях, требующих госпитализации, для обнаружения возбудителя. Посев позволяет установить респираторные бактериальные патогены у 5–10% детей, госпитализированных с пневмонией (и у 10–20% тех, у кого пневмония сопровождается эмпиемой или значительным выпотом). Анализ мочи на антигены полезен при пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila* (болезнь легионеров).

Вирусные респираторные патогены обычно диагностируются с помощью ПЦР или экспресс-тестов на вирусные антигены, однако они не позволяют исключить сопутствующую бактериальную пневмонию. Инфекция *M. pneumoniae* подтверждается ПЦР, выявляющей *Mycoplasma*. Пневмонит, вызванный ЦМВ, диагностируется с помощью ПЦР; материалом служит бронхоальвеолярный лаваж. Диагноз инфекции *M. tuberculosis* устанавливается на основе туберкулиновой кожной пробы, анализа высвобождения гамма-интерферона или анализа мокроты или желудочного аспирата методами посева, антигенной детекции или ПЦР.

Необходимость установления этиологии более актуальна у пациентов с нарушениями иммунитета, пациентов с рецидивирующей пневмонией или при отсутствии ответа на эмпирическую терапию. В таких случаях материал для микробиологического анализа получают с помощью бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем и щеточной биопсией слизистой оболочки, игольной аспирации легочной ткани или открытой биопсии легких.

При наличии плеврального выпота или эмпиемы торакоцентез для получения образца плевральной жидкости может быть как диагностическим, так и терапевтическим.

Анализ позволяет отличить эмпиему от стерильного окололегочного выпота, вызванного раздражением плевры, соприкасающейся с областью, пораженной пневмонией. Окрашивание по Граму, бактериальный посев или ПЦР для широкого спектра бактерий могут помочь в установлении микробиологического диагноза. Может быть выполнен посев плевральной жидкости на микобактерии и грибки. Удаление гнойной плевральной жидкости снижает токсичность и связанный с ней дискомфорт и может ускорить выздоровление. Дренаж объемных скоплений жидкости улучшает механику дыхания и газообмен, увеличивая способность легких к растяжению.

Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях необходимы для локализации заболевания и визуализации ретрокардиальных инфильтратов; они требуются госпитализированным пациентам, но не обязательны для подтверждения диагноза у амбулаторных пациентов в неосложненных случаях. Хотя пневмония имеет характерные радиографические признаки, рентгенограмма не может определить точный микробиологический диагноз. При бактериальной пневмонии обычно обнаруживаются долевая консолидация или круглая (сферическая) пневмония с плевральным выпотом в 10–30% случаев (рис. 110.1). При вирусной пневмонии рентгенограмма обычно показывает диффузные инфильтраты бронхопневмонии (рис. 110.2) и гиперинфляцию. При атипичной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae и C. pneumoniae,* на рентгенограмме более выражен интерстициальный и бронхиальный рисунок. На ранних стадиях пневмонии рентген может не показывать патологии; инфильтраты появляются во время лечения, по мере восстановления гидратации. Хилярная лимфаденопатия нехарактерна для бактериальной пневмонии, но может быть признаком туберкулеза, эндемичного микоза, аутоиммунного заболевания или злокачественного новообразования.

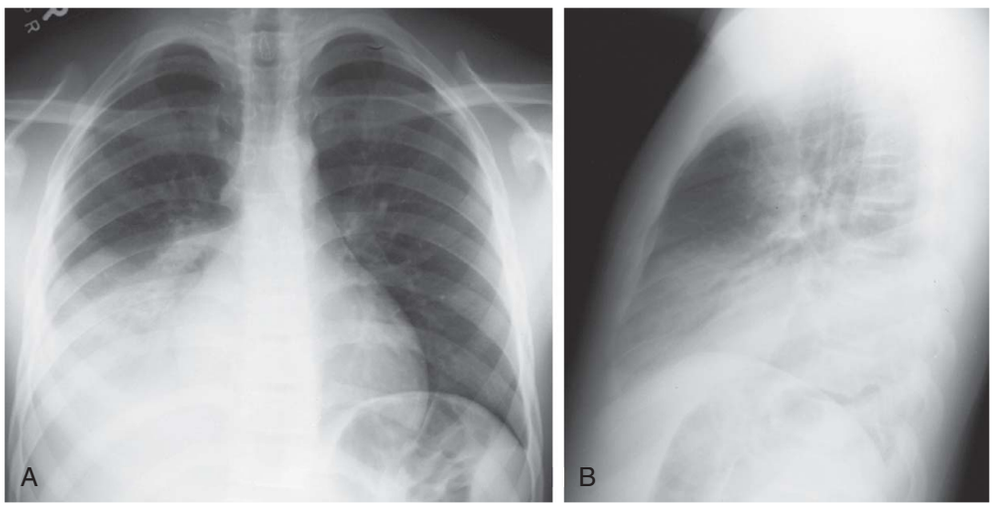


РИС. 110.1 Острая долевая пневмония правой нижней доли у 14-летнего подростка с лихорадкой и кашлем. Рентгенограммы в (**A**) задне-передней и (**B**) латеральной проекции показывают консолидацию воздушного пространства правой нижней доли, закрывающего силуэт правой границы сердца. (Источник: Kelly MS, Sandora TJ. Community-acquired pneumonia. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Fig. 400.3.)

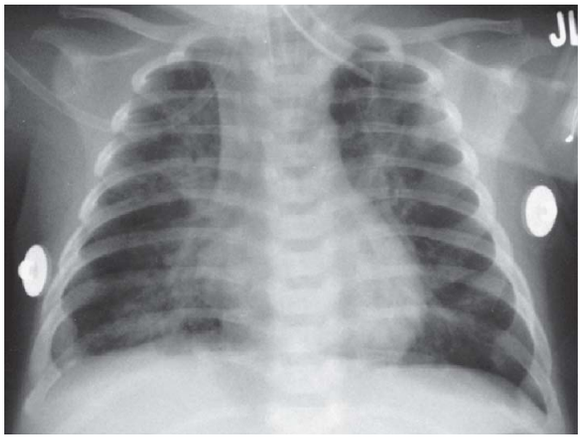


РИС. 110.2 Диффузная пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом у 6-месячного ребенка с тахипноэ и лихорадкой. Рентгенограмма в передне-задней проекции показывает двустороннее, перихилярное и перибронхиальное утолщение и гиперинфляцию воздушных пространств. (Источник: Kelly MS, Sandora TJ. Community-acquired pneumonia. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Fig. 400.2A.)

Рентгенограмму в проекции лежа на боку или ультразвуковое исследование применяют для оценки размера плеврального выпота и его подвижности. Компьютерная томография (КТ) используется для оценки тяжелого заболевания, легочных абсцессов, бронхоэктазии и характеристик выпота. Необычные этиологии или рецидивирующая пневмония требуют специальной оценки (таблица 110.2). Легочный абсцесс, пневматоцеле и эмпиема могут потребовать хирургического лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Пневмонию необходимо отличать от других острых легочных заболеваний, включая аллергический пневмонит, астму и кистозный фиброз; от сердечных патологий, таких как отек легкого, вызванный сердечной недостаточностью; от аутоиммунных заболеваний, таких как некоторые васкулиты и системная красная волчанка. На рентгенограмме пневмонию необходимо отличать от легочной травмы и ушиба, кровотечения, аспирации инородного тела и симптатического выпота вследствие субдиафрагмального воспаления.

ЛЕЧЕНИЕ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Лихорадка без определенного источника

Лечение пневмонии включает поддерживающую и специфическую терапию и зависит от степени тяжести заболевания, осложнений и возбудителя. Большинство случаев пневмонии у здоровых детей лечится амбулаторно. Однако дети с гипоксемией, не способные поддерживать гидратацию, имеющие умеренный или тяжелый респираторный дистресс, должны быть госпитализированы. Госпитализация должна рассматриваться, если бактериальная пневмония подозревается у младенцев младше 6 месяцев, при подозрении на наличие патогена с повышенной вирулентностью (например, метициллин-резистентного золотистого стафилококка) или в том случае, если семья не может обеспечить должный уход на дому и оценку прогрессирования симптомов.

Поскольку многие внебольничные пневмонии у маленьких детей вызываются вирусами, не всем детям требуется эмпирическая антибиотикотерапия. Рекомендованные виды терапии для пациентов, которые не проходили лечение антибиотиками незадолго до болезни, приведены в таблице 110.1. Исключительные ситуации включают отсутствие ответа на эмпирическую терапию, необычно тяжелую картину болезни, нозокомиальную пневмонию и пневмонию у иммунокомпрометированных детей, подверженных инфекциям оппортунистическими организмами (таблица 110.3). Предположительная пневмококковая пневмония лечится высокими дозами ампициллина даже при наличии резистентности к пенициллину. Цефтриаксон и/или ванкомицин могут использоваться, если выделенные в культуре микроорганизмы демонстрируют высокую степень резистентности и если болезнь протекает особенно тяжело. Для

ТАБЛИЦА 110.2 Дифференциальный диагноз рецидивирующей пневмонии

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Кистозный фиброз (муковисцидоз)
Серповидно-клеточная болезнь
ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ
СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита)
Агаммаглобулинемия Брутона
Дефицит компонентов комплемента
Селективный дефицит подклассов IgG
Синдром общего вариабельного иммунодефицита
Синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита
АНОМАЛИИ ЛЕЙКОЦИТОВ
Хроническая гранулематозная болезнь
Гипер-IgE синдром (синдром Джоба)
Дефект адгезии лейкоцитов
ДЕФЕКТЫ РЕСНИЧЕК
Первичная цилиарная дискинезия
Синдром Картагенера
АНАТОМИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ
Секвестрация
Долевая эмфизема
Инородное тело
Трахеопищеводный свищ (H типа)
Врожденные легочные мальформации (кистозно-аденоматозная мальформация)
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Бронхоэктазия
Аспирация (орофарингеальная дискоординация)
НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПОХОЖИЕ НА ПНЕВМОНИЮ
Аутоиммунные заболевания (например, гранулематоз с полиангиитом)
Гиперчувствительный пневмонит

ТАБЛИЦА 110.3 Антимикробная терапия пневмонии, вызванной специфическими патогенами

ПАТОГЕН	РЕКОМЕНДОВАННАЯ ТЕРАПИЯ	АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
Streptococcus pneumoniae с МИК для пенициллина ≤ 2,0 мкг/мл	Ампициллин или пенициллин в/в, амоксициллин п/о	Цефтриаксон, цефотаксим, клиндамицин или ванкомицин в/в; цефуроксим, левофлоксацин** или линезолид п/о
Streptococcus pneumoniae с МИК для пенициллина ≤ 4,0 мкг/мл	Цефтриаксон в/в, левофлоксацин** или линезолид п/о	Ампициллин, левофлоксацин**, клиндамицин или ванкомицин в/в; клиндамицин п/о
Стрептококк группы А	Пенициллин или ампициллин в/в, амоксициллин или пенициллин п/о	Цефтриаксон, цефотаксим, клиндамицин или ванкомицин в/в; клиндамицин п/о
Стрептококк группы В	Пенициллин или ампициллин в/в, амоксициллин или пенициллин п/о	Цефтриаксон, цефотаксим, клиндамицин или ванкомицин в/в; клиндамицин п/о
Haemophilus influenzae	Ампициллин в/в или амоксициллин п/о в случае β-лактамаза-отрицательных; цефтриаксон или цефотаксим в/в или амоксициллин-клавуланат п/о в случае при β-лактамаза-положительных	Ципрофлоксацин** или левофлоксацин** в/в; цефдинир, цефиксим или цефподоксим п/о
Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae или *Chlamydia trachomatis*	Азитромицин в/в или п/о	Эритромицин или левофлоксацин в/в; кларитромицин, эритромицин, доксициклин**, или фторохинолон** п/о
Метициллин-чувствительный *S. aureus* (MSSA)	Цефазолин, оксациллин или нафциллин в/в, цефалексин п/о	Клиндамицин или ванкомицин в/в; клиндамицин п/о
Метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA)	Клиндамицин или ванкомицин в/в, клиндамицин п/о	Триметоприм-сульфаметоксазол или линезолид в/в или п/о
Грамотрицательные аэробные бациллы (кроме *P. aeruginosa)*	Цефотаксим или цефтриаксон с или без аминогликозидов в/в; амоксициллин-клавуланат, цефдинир или цефиксим п/о	Пиперациллин-тазобактам + аминогликозид***; фторохинолон** п/о
P. aeruginosa	Цефтазидим в/в с или без аминогликозидов*** в/в; ципрофлоксацин** при чувствительности п/о	Пиперациллин-тазобактам с или без аминогликозидов***
Вирус простого герпеса	Ацикловир в/в	

* Пероральная амбулаторная терапия назначается при легкой форме заболевания. Внутривенная терапия в стационаре назначается при умеренной или тяжелой форме.
** Подходящие респираторные фторохинолоны включают: моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин и гемифлоксацин. Фторохинолоны противопоказаны пациентам до 18 лет, беременным и кормящим женщинам. Тетрациклины не рекомендуются детям до 9 лет.
*** Дозировка аминогликозидов определяется сывороточной концентрацией антибиотика после стабилизации состояния.
МИК — минимальная ингибирующая концентрация антибиотика, в/в — внутривенно, п/о — перорально.

младенцев в возрасте от 2 до 18 недель с афебрильной пневмонией, вероятнее всего вызванной *C. trachomatis,* рекомендованным лечением являются макролиды. Осельтамивир или занамивир следует использовать при подтвержденном или вероятном гриппе, в идеале — не позднее 48 часов от начала симптомов.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Бактериальная пневмония часто приводит к скоплению воспалительной жидкости в соседнем плевральном пространстве, вызывая **паралегочный выпот** или, при большом содержании гноя, **эмпиему**. Небольшой выпот может не требовать специальной терапии. Значительный выпот ограничивает дыхание и требует дренирования. Проникновение воздуха через разрушенные стенки альвеол приводит к образованию **пневматоцеле**. Рубцы на воздухоносных путях и легочной ткани могут приводить к расширению бронхов и формированию **бронхоэктазов**, повышая риск рецидивов инфекций.

Пневмония, которая вызывает некроз легочной ткани, может привести к **легочному абсцессу**. Легочный абсцесс нечасто встречается в педиатрической практике и обычно вызывается аспирацией, инфекцией позади закупоренного бронха или некоторыми вирулентными организмами. Обычно доминируют анаэробные бактерии наряду с различными стрептококками *Escerichia coli, Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa* и *S. aureus.* Рентгенография или КТ грудной клетки выявляют полости, часто с уровнем воздуха и жидкости, окруженные воспаленной паренхимой. Если полость сообщается с бронхами, возбудитель может быть выделен из мокроты. Диагностическая бронхоскопия показана для исключения инородного тела и получения микробиологических образцов. Легочный абсцесс обычно поддается лечению антибиотиками (клиндамицин, пенициллин G или ампициллин-сульбактам).

Большинство детей выздоравливает быстро и полностью, хотя радиографические аномалии могут сохраняться на протяжении 6–8 недель. У некоторых детей симптомы длятся больше месяца и могут быть рецидивирующими. В таких случаях необходимо провести дообследование для выявления других возможных заболеваний: туберкулиновый тест, анализ пота на хлориды для выявления кистозного фиброза, определение сывороточного иммуноглобулина и подклассов IgG, бронхоскопию для выявления анатомических аномалий или инородных тел и рентгенографию с барием для выявления гастроэзофагеального рефлюкса.

Тяжелая аденовирусная пневмония может привести к **облитерирующему бронхиолиту**, подострому воспалительному процессу, при котором мелкие воздухоносные пути

замещаются рубцовой тканью, в результате чего снижается объем и растяжимость легких. **Односторонняя гиперпрозрачность легкого** (**синдром Свайра — Джеймса**) является очаговым последствием тяжелой некротизирующей пневмонии, при которой все легкое или его часть имеет повышенную радиографическую прозрачность; синдром обычно связывают с инфекцией аденовирусом типа 21.

ПРОФИЛАКТИКА

Ежегодная прививка от гриппа рекомендуется всем детям старше 6 месяцев (см. главу 94). Трехвалентная или четырехвалентная противогриппозные вакцины лицензированы для использования, начиная с возраста 6 месяцев; живая ослабленная вакцина может использоваться для лиц в возрасте от 2 до 49 лет. Всеобщая вакцинация конъюгированной вакциной против *H. influenzae muna b* и *S. pneumoniae* значительно снизила частоту этих пневмоний. Инфекцию РСВ можно предотвратить назначением паливизумаба некоторым пациентам из группы высокого риска (см. главу 109).

Снижение длительности искусственной вентиляции и рациональное назначение антибиотиков снижает заболеваемость пневмонией, связанной с этой медицинской процедурой. Чтобы минимизировать риск аспирации у интубированных пациентов, изголовье кровати должно быть приподнято до 30–45°; оборудование для отсоса жидкости и физиологический раствор должны быть стерильными. Мытье рук после контакта с каждым пациентом и использование перчаток при проведении инвазивных процедур являются важными мерами профилактики внутрибольничного распространения инфекции. Медицинский персонал с респираторными заболеваниями или носительством определенных организмов (метициллин-резистентного золотистого стафилококка) должен соблюдать все предписанные меры предосторожности, чтобы минимизировать риск передачи инфекции пациентам. Дезинфекция источников аэрозолей (например, кондиционеров) может предотвратить пневмонию, вызванную *L. pneumophila.*

ГЛАВА 111
Инфекционный эндокардит

ЭТИОЛОГИЯ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — инфекция эндотелиальной поверхности сердца, включая сердечные клапаны. Лечение ИЭ аналогично лечению инфекций на эндотелиальных поверхностях сосудов (**эндоваскулярных инфекций**). Турбулентный поток из дефектного сердечного клапана или постоянный центральный венозный катетер могут повредить эндотелий. На месте повреждения скапливаются тромбоциты и фибрин, образуя тромб. В присутствии транзиторной бактериемии поврежденный участок инфицируется, что может привести к образованию **вегетаций**, которые обычно локализуются на створках клапанов, состоят из фибриновой массы с микроорганизмами внутри и могут распространяться в сосудистое русло.

ИЭ может быть вызван многочисленными организмами, но только некоторые из них вызывают эндокардит у детей (таблица 111.1). *Streptococcus viridans* является основной причиной ИЭ у детей с врожденными пороками сердца с или без предшествующей хирургической операции. *Staphylococcus aureus* и коагулаза-отрицательные стафилококки (КОС) являются важными причинами эндокардита, особенно после кардиологических операций и в присутствии искусственных материалов в сердце (протезы клапанов) и сосудах. Грамотрицательный эндокардит встречается редко. Грибы рода Candida могут вызвать грибковый эндокардит, особенно у недоношенных детей с центральными венозными катетерами и/или получающих парентеральное питание.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ревматических заболеваний сердца, которые считаются основным фактором риска ИЭ, значительно снизилась. Пациенты, имеющие наивысший риск ИЭ, — это дети с протезами сердечных клапанов и дети с врожденными цианотическими пороками сердца, до или после хирургического вмешательства. Риск для таких пациентов возрастает после стоматологических, инструментальных и хирургических процедур на органах респираторного, мочеполового и желудочно-кишечного тракта. Использование центральных сосудистых катетеров значительно повышает риск инфекции нативных сердечных клапанов. Примерно 8–10% случаев ИЭ регистрируются у детей без структурных аномалий сердца (нормальные естественные клапаны) или других очевидных факторов риска. В таких случаях основной причиной является *Staphylococcus aureus.*

ТАБЛИЦА 111.1 Патогены, вызывающие инфекционный эндокардит у детей

БАКТЕРИИ
Группа *Streptococcus viridans: S. sanguis, S. mitis, S. mutans, S. anginosus, S. salivarius, S. bovis*
Staphylococcus aureus
Enterococcus
Коагулаза-отрицательные стафилококки
Стрептококки групп A, B (у новорожденных и пожилых пациентов), *Streptococcus pneumoniae*
Грамотрицательные кишечные бациллы
Организмы HACEK (*Haemophilus aphrophilus, Aggregatibacter spp, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*)
Chlamydophila
Coxiella burnetii (Q-лихорадка)
ГРИБЫ
Candida spp
НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫЕ
Требовательные к условиям (*Abiotrophia* или *Granulicatella spp*)
Bartonella spp
Tropherima whipplei
Coxiella burnetii (Q-лихорадка)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Сердечные шумы
Лихорадка и сыпь

Чаще всего начальные симптомы ИЭ неспецифические и включают лихорадку, недомогание и потерю веса. Тахикардия и вновь появившиеся или измененные шумы в сердце являются распространенным проявлением. Незначительные и неспецифические признаки подчеркивают необходимость взятия образцов крови для посева, если есть подозрение на эндокардит. Эндокардит часто представляет собой подострый, медленно прогрессирующий процесс, но может иметь и острое начало в виде резкого повышения температуры и сепсис-подобной клинической картины. Могут отмечаться сердечная недостаточность, спленомегалия, петехии, гломерулонефрит и эмболические явления (узелки Ослера, пятна Рота, повреждения Джейнуэя и осколочные кровоизлияния). У новорожденных признаки могут быть неявными и вариабельными, включая проблемы с кормлением, респираторный дистресс и гипотензию в дополнение к данным кардиологической оценки.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключом к диагнозу является подтверждение продолжительной бактериемии или фунгемии с помощью посева крови. Перед началом антибиотикотерапии должно быть проведено несколько посевов. Для оптимальной чувствительности необходим достаточный объем крови: 1–3 мл у младенцев и 5–7 мл у более старших детей. Если объем крови недостаточный, акцент следует сделать на аэробных культурах, поскольку анаэробные организмы редко вызывают ИЭ. Если возможно, пациенты, не находящиеся в критическом состоянии, должны получать эмпирическую антибиотикотерапию до тех пор, пока не будут получены результаты по крайней мере трех посевов крови, взятой из разных вен. Пациентам, недавно проходившим лечение антибиотиками или получающим антибиотики, необходимы дополнительные посевы. Несмотря на соблюдение всех условий культивирования, микробиологический диагноз не подтверждается в 5–15% случаев; в таких случаях говорят об **эндокардите с отрицательным результатом посева**.

Возбудитель эндокардита с отрицательным посевом может быть установлен с помощью тестов на антитела или исследования ткани клапана (после операции) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления бактериальных (16S) и грибковых (18S) рибосомных РНК.

Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка часто повышены. Лабораторными признаками также являются лейкоцитоз, анемия и гематурия.

Эхокардиография должна выполняться во всех случаях подозрения на ИЭ. Она может использоваться для визуализации вегетаций и оценки клапанной регургитации и кровотока через клапан. Чреспищеводная эхокардиография более чувствительна, чем чресторакальная у подростков и взрослых, а также у пациентов с протезами клапанов, но часто не обязательна у детей.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

ИЭ следует отличать от других причин бактериемии и других заболеваний сердца. Для уточнения диагноза могут использоваться модифицированные **критерии Дьюка** (таблица 111.2). Следует исключить неинфекционные причины

ТАБЛИЦА 111.2 Модифицированные клинические критерии Дьюка для диагностики инфекционного эндокардита

УСТАНОВЛЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ
Гистопатологические критерии
Микроорганизмы, выделенные из культуры или обнаруженные при гистопатологическом исследовании в вегетациях, эмболах, внутрисердечном абсцессе или
Активные эндокардиальные повреждения при патологическом исследовании
Клинические критерии
Три основных, или один основной и три вспомогательных критерия, или пять вспомогательных критериев
Основные критерии
Положительный результат посева крови
В посевах двух или более отдельно взятых образцов крови выделяются возбудители, типичные для ИЭ
Два или более положительных посева образцов крови, взятых с интервалом более 12 часов, или 4 положительных посева, независимо от времени получения образцов
Положительный посев крови на *Coxiella burnetii* и положительный титр IgG > 1:800
Признаки вовлечения эндокарда
Положительные признаки на эхокардиограмме (вегетация на клапане или поддерживающих структурах, абсцесс, новая клапанная регургитация)
Вспомогательные критерии
Предрасположенность – заболевания сердца, способствующие эндокардиту, или употребление внутривенных наркотиков
Лихорадка > 38 °C
Сосудистые феномены (эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, микотические аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, геморрагии конъюнктивы и повреждения Джейнуэя)
Иммунологические феномены (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор)
Микробиологические данные (положительный посев крови, но не соответствующий основному критерию; или серологические доказательства активной инфекции организмами — потенциальными возбудителями ИЭ)
ВЕРОЯТНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ
Клинические критерии
Один основной и один вспомогательный критерий или три вспомогательных критерия
ОТКЛОНЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ
Установленный альтернативный диагноз при симптомах, характерных для эндокардита
Разрешение симптомов эндокардита при антибиотикотерапии в течение < 4 дней
Отсутствие патологических признаков эндокардита при проведении хирургической операции или на аутопсии после антибиотикотерапии в течение > 4 дней; патологические признаки не соответствуют критериям вероятного эндокардита

Модифицировано из: *Tissieres P, Gervaix A, Beghetti M et al. Value and limitations of the van Reyn, Duke and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children*. Pediatrics. 2003; 112: e467–e471.

эндокардиальных вегетаций, таких как стерильные тромбы. Длительная бактериемия может быть вызвана внесердечными инфекционными очагами на эндотелии, которые часто связаны с врожденными сосудистыми мальформациями, травмой сосудов, инфицированными венозными тромбами или проведенной ранее операцией на сосудах.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты в тяжелом состоянии должны быть стабилизированы с помощью поддерживающей терапии, направленной на устранение сердечной недостаточности, отека легких и низкого сердечного выброса (см. главу 145). Эмпирические антибиотики назначаются пациентам с острым заболеванием до получения результатов посева крови. При подостром заболевании рекомендуется подождать результатов посева, чтобы выбрать терапию в зависимости от чувствительности выделенного организма. Поскольку антибиотики достигают микроорганизмов в результате пассивной диффузии через фибриновую массу, требуется применение высоких доз антибиотиков в течение длительного времени (4–8 недель). Точная длительность терапии варьирует в зависимости от наличия протезов и возбудителя. Бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus,* может сохраняться длительное время, и, если она связана с постоянным катетером, в большинстве случаев требуется его удаление. Хирургическое лечение показано, если медикаментозная терапия не дала результатов, если бактериемия персистирует или вызвана резистентным или необычным патогеном (грибковый эндокардит). Хирургическое вмешательство может потребоваться при наличии клапанного кольца или абсцесса миокарда, разрыве створки клапана, клапанной недостаточности с острой или некупируемой сердечной недостаточностью, рецидивирующих эмболических осложнениях или рефрактерной болезни искусственных клапанов.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Основным осложнением ИЭ является непосредственное повреждение сердечной ткани и нарушение сердечной функции, а также отдаленные осложнения вследствие образования **септических эмболов** из вегетаций. Повреждение сердечных клапанов может вызвать регургитацию, дефекты клапанных створок, абсцесс клапанного кольца или абсцесс миокарда. Сердечная функция может угасать, приводя к сердечной недостаточности. Необходимо постоянное наблюдение, проведение физикальных осмотров и эхокардиографии. Септические эмболы могут привести к пневмонии, остеомиелиту и абсцессам мозга, почек и селезенки.

Прогноз при ИЭ варьирует в зависимости от возбудителя и основного заболевания сердца. Сердечно-сосудистые инфекции грамотрицательными бактериями и грибками имеют наименее благоприятный прогноз.

ПРОФИЛАКТИКА

Все пациенты, имеющие риск развития ИЭ, должны тщательно соблюдать гигиену ротовой полости. Пациентам из группы высокого риска (некорригированный цианотический порок сердца, ранее перенесенный ИЭ, прооперированный врожденный порок сердца с остаточными дефектами, пересадка сердца) показано профилактическое назначение антибиотиков перед некоторыми стоматологическими и другими инвазивными процедурами на респираторных органах и/или инфицированной коже или мышцах.

ГЛАВА 112

Острый гастроэнтерит

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Острый гастроэнтерит представляет собой синдром, характеризующийся диареей (более 3 эпизодов дефекации за сутки) с рвотой или без, и продолжающийся в течение нескольких дней. Диарея вызывается различными инфекционными и воспалительными процессами в кишечнике, непосредственно влияющими на секреторную и абсорбционную функцию энтероцитов. Гастроэнтерит и энтерит имеют множество инфекционных причин, включая вирусы, бактерии и паразиты (таблица 112.1). В зависимости от патогена диарея классифицируется как инвазивная или воспалительная, она может также классифицироваться как секреторная, вызывающая либо стул с кровью, спазмами в животе и лихорадкой, либо обильный водянистый стул без других симптомов (таблица 112.2).

Инфекционная диарея является ведущей причиной заболеваемости и смертности детей во всем мире. Показатели заболеваемости и смертности варьируют в зависимости от возраста, доступа к медицинскому обслуживанию, доступности чистой воды и санитарных условий проживания. Желудочно-кишечные инфекции передаются фекально-оральным путем или при употреблении зараженной воды и пищи. Иммунный статус пациента и окружающие условия (пища, вода, путешествия, использование антибиотиков, уход за детьми) помогают поставить дифференциальный диагноз при наличии острых желудочно-кишечных симптомов. Диарея путешественников является распространенным явлением, особенно в первые 1–2 недели после приезда. Эпидемиология варьирует в зависимости от географического региона, однако в целом дети подвержены тем же заболеваниям, что и путешествующие взрослые.

Вирусный гастроэнтерит — самая частая причина диареи у детей во всем мире. Вирусные кишечные инфекции, помимо диареи, сопровождаются рвотой, имеют инкубационный период от нескольких часов до нескольких дней и обычно являются самокупирующимися в течение 3–7 дней. **Ротавирус** является самой распространенной причиной диареи у маленьких детей в зимние месяцы. Первичная инфекция ротавирусом может вызвать умеренное или тяжелое заболевание у младенцев, но обычно протекает легче у детей более старшего возраста. Вакцина против ротавируса значительно снизила заболеваемость острым гастроэнтеритом и число госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции. Норовирусная инфекция встречается у людей всех возрастов круглый год и является самой частой причиной вспышек острого гастроэнтерита, поскольку вирус чрезвычайно за-

ТАБЛИЦА 112.1 Распространенные патогены, вызывающие диарею, и механизмы их вирулентности

ОРГАНИЗМЫ	ПАТОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ВИРУСЫ	
Ротавирусы	Повреждение микроворсинок
Калицивирусы (норовирусы)	Повреждение слизистой оболочки
Астровирусы	Повреждение слизистой оболочки
Кишечные аденовирусы (типы 40 и 41)	Повреждение слизистой оболочки
БАКТЕРИИ	
Campylobacter jejuni	Инвазия, энтеротоксин
Clostridium difficile	Цитотоксин, энтеротоксин
Escherichia coli	
энтеропатогенная (EPEC)	Прикрепление и сглаживание слизистой оболочки
энтеротоксигенная (ETEC) (диарея путешественников)	Энтеротоксины (термостабильные и термолабильные)
энтероинвазивная (EIEC)	Инвазия слизистой оболочки
энтерогеморрагическая (EHEC) (включая O157:H7, вызывающую ГУС)	Прикрепление и сглаживание слизистой оболочки, цитотоксин
энтероагрегативная (EAEC)	Прикрепление, повреждение слизистой оболочки
Salmonella	Инвазия, энтеротоксин
Shigella	Инвазия, энтеротоксин, цитотоксин
Vibrio cholerae	Энтеротоксин
Vibrio parahaemolyticus	Инвазия, цитотоксин
Yersinia enterocolitica	Инвазия, энтеротоксин
ПАРАЗИТЫ	
Entamoeba histolytica	Инвазия, продукция ферментов и энтеротоксинов; цисты резистентны к физическому уничтожению
Giardia lamblia	Прикрепление к слизистой оболочке; цисты резистентны к физическому уничтожению
Спорообразующие кишечные простейшие *Cryptosporidium parvum* *Isospora belli* *Cyclospora cayetanensis*	Прикрепление, воспаление
Микроспоридии (*Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis*)	

Сокращение: ГУС — гемолитический уремический синдром.

разен. Другие вирусные причины острого гастроэнтерита включают астровирусы, саповирусы и кишечные аденовирусы (серотипы 40 и 41).

Инфекции, переносимые с пищей и водой, являются важными причинами острого гастроэнтерита, не только с индивидуальной, но и с общественной точки зрения. В США самые распространенные пищевые инфекции (в порядке частоты) включают нетифоидную сальмонеллу, *Campylobacter, Shigella, Escherichia coli O157:H7, Yersinia, Listeria monocytogenes* и *Vibrio cholerae*. Пищевая диарея может быть результатом попадания в организм готовых энтеротоксинов, вырабатываемых бактериями (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*), которые размножаются в инфицированной пище, или небактериальных токсинов из рыбы, морепродуктов и грибов. После короткого инкубационного периода появляются характерные симптомы рвоты и спазмов в животе, с диареей или без. Тяжелые металлы, которые попадают в консервированную пищу и напитки, вызывают раздражение желудка и рвоту, которую можно принять за симптом острого инфекционного гастроэнтерита.

Нетифоидная *Salmonella* вызывает диарею, внедряясь в слизистую оболочку кишечника. Возбудитель передается через контакт с инфицированными животными (курами, игуанами, другими рептилиями, черепахами) или с зараженными продуктами (молочные продукты, яйца, птица). Для того чтобы вызвать заболевание, требуется большое количество организмов, поскольку сальмонелла погибает под действием желудочного сока. Инкубационный период гастроэнтерита варьирует от 6 до 72 часов, но обычно не превышает сутки.

Shigella dysenteriae вызывает заболевание, продуцируя **шига-токсин**. Инкубационный период составляет 1–7 дней. Инфицированные взрослые могут выделять организм в течение 1 месяца. Инфекция передается при личном контакте или потреблении зараженной пищи (достаточно 10–100 организмов). Селективно поражается толстый кишечник. Помимо диареи, у больного отмечается высокая температура и фебрильные судороги.

Диарею могут вызвать некоторые штаммы *E. coli*. Штаммы, связанные с энтеритом, классифицируются по механизму, вызывающему диарею: энтеротоксигенные (ETEC — enterotoxigenic *E. coli*); энтерогеморрагические (EHEC — enterohaemorrhagic *E. coli*), или продуцирующие шига-токсин (STEC — Shiga toxin-producing *E. coli*); энтероинвазивные (EIEC — enteroinvasive *E. coli);* энтеропатогенные (EPEC — enteropathogenic *E. coli),* или энтероагрегативные (EAEC — enteroaggregative *E. coli)*. Штаммы ETEC продуцируют **термолабильный (холероподобный) энтеротоксин**, **термостабильный энтеротоксин** или оба. Эти штаммы являются частой причиной **диареи путешественников**. Бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам в верхнем отделе тонкого кишечника и вызывают заболевание, высвобождая токсины, стимулирующие кишечную секрецию и ограничивающие абсорбцию. Штаммы EHEC, или STEC, особенно *E. coli O157:H7*, продуцируют **шига-подобный токсин** и ответственны за геморрагический колит и большинство случаев диареи, связанной с **гемолитическим уремическим синдромом (ГУС)**, который характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью (см. главу 164). Штаммы STEC ассоциируются с зараженной пищей, включая непастеризованные фруктовые соки и, в особенности, говядину, не прошедшую достаточную термическую обработку, и могут вызвать диарею сначала без крови, а затем с кровью. Штаммы EIEC поражают слизистую оболочку толстого кишечника, вызывая ее повреждение и острое воспаление, подобное тому, которое провоцирует *Shigella.* Диарея, вызванная EIEC, обычная водянистая и часто сопро-

ТАБЛИЦА 112.2 Механизмы инфекционной диареи

ПЕРВИЧНЫЙ МЕХАНИЗМ	ДЕФЕКТ	ИССЛЕДОВАНИЕ СТУЛА	ПРИМЕРЫ	КОММЕНТАРИИ
Секреторный	Снижение абсорбции, повышение секреции: электролитный транспорт	Водянистый, нормальной осмоляльности	Холера, токсигенные штаммы *E. coli* (EPEC, ETEC); карциноид, *Clostridium difficile,* криптоспоридиоз (при СПИДе)	Персистирует во время голодания, мальабсорбция желчных солей может повысить секрецию воды в кишечнике; отсутствие лейкоцитов в стуле
Инвазия слизистой оболочки	Воспаление, уменьшение площади поверхности слизистой оболочки и/или реабсорбции в толстой кишке; усиление моторики	Кровь и повышенное содержание лейкоцитов в стуле	Целиакия, сальмонеллез, шигеллез, амебиаз, иерсиниоз, инфекция *Campylobacter*	Дизентерия (в стуле кровь, слизь, лейкоциты)

Источник: *Wyllie R, Major symptoms and signs of digestive tract disorders. In: Kliegman RM, Behman RE, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 152. Table 303.7.*

вождается лихорадкой. Штаммы EPEC вызывают умеренную водянистую диарею, однако могут стать причиной тяжелого обезвоживания у маленьких детей в экономически неразвитых странах; инфекция может носить эпидемический характер.

Campylobacter jejuni распространяется при личном контакте и через инфицированную воду и пищу, особенно птицу, сырое молоко и сыр. Организм поражает слизистую оболочку тощей, подвздошной и толстой кишки. ***Yersinia enterocolitica*** передается через домашних питомцев и зараженную пищу, в особенности потроха животных. У младенцев и маленьких детей обычно развивается диарея, а у более старших — острые поражения нижнего отдела подвздошной кишки или острый мезентериальный лимфаденит, которые можно принять за аппендицит или болезнь Крона. Могут появиться постинфекционный артрит, сыпь и спондилопатия.

Clostridium difficile вызывает диарею и/или колит и обычно ассоциируется с ранее проведенным лечением антибиотиками. Организм продуцирует споры, которые передаются при личном контакте или через инфицированные предметы (фомиты). Инфекция обычно распространяется в больницах, однако все чаще фиксируются внебольничные случаи заражения. Диагноз ставится на основании выявления токсинов в стуле. Младенцы в возрасте до 12 месяцев должны тестироваться на *C. difficile,* поскольку они часто бессимптомно колонизированы этим организмом, обнаруживаемым в стуле; отсутствие симптомов, возможно, объясняется недостатком рецепторов, которые требуются для развития инфекции. Следует отметить, что пациенты, получающие антибиотики, часто испытывают диарею, вызванную изменением состава кишечной флоры и не связанную с инфекцией *C. difficile.*

Распространенными кишечными паразитами в Северной Америке являются *Entamoeba histolytica* (амебиаз), *Giardia lamblia* и *Cryptosporidium parvum*. **Амебиаз** встречается в теплом климате, а жиардиаз является эндемичным на всей территории США и распространен в детских дошкольных учреждениях. *E. histolytica* заражает толстый кишечник; амебы могут проникать через кишечную стенку и поражать печень, легкие и мозг. Диарея имеет острое начало, в стуле присутствуют кровь и лейкоциты. ***G. lamblia*** передается через проглатывание цист, контакт с инфицированным индивидом, или через пищу и воду из естественных водоемов и колодцев, в которую попали инфицированные фекалии. Организм прикрепляется к микроворсинкам эпителия двенадцатиперстной и тощей кишки. Для жиардиаза характерно медленное начало с постепенным прогрессированием симптомов, которые включают анорексию, тошноту, газообразование, вздутие живота, водянистую диарею, вторичную непереносимость лактозы и потерю веса. ***Cryptosporidium*** вызывает у иммунокомпетентных пациентов небольшую водянистую диарею, которая проходит без лечения, однако у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) диарея бывает тяжелой и длительной (см. главу 125).

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота
Диарея
Отек
Эозинофилия

Гастроэнтерит может сопровождаться системными проявлениями, такими как лихорадка, летаргия, миалгия и боль в животе. **Вирусная диарея** характеризуется водянистым стулом без крови и слизи. Может присутствовать рвота и выраженное обезвоживание, особенно у младенцев и маленьких детей. Подъем температуры обычно незначительный.

Дизентерия представляет собой энтерит, захватывающий толстую и прямую кишку; при этом стул имеет крайне неприятный запах и содержит кровь и слизь. Обычно присутствует лихорадка. *Shigella* является типичным возбудителем дизентерии; ее необходимо отличать от диареи, вызванной *E. coli* (EIEC и EHEC), *Entamoeba histolytica* **(амебная дизентерия)**, *Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica* и нетифоидной сальмонеллой. Желудочно-кишечное кровотечение и кровопотеря могут быть значительными.

Важным моментом при лечении ребенка с диареей является определение степени обезвоживания по клиническим признакам и симптомам, оценка продолжающихся потерь воды и ежедневной потребности в жидкости (см. главу 33). Степень обезвоживания определяет серьезность ситуации и объем жидкости, необходимой для регидратации. Легкая и умеренная степень обезвоживания лечится пероральной регидратацией; тяжелая степень требует внутривенного введения жидкости и помещения в палату интенсивной терапии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначальная лабораторная оценка ребенка с умеренной и тяжелой диареей включает измерение электролитов, азота

мочевины крови, креатинина и анализ мочи для определения ее плотности, как одного из показателей гидратации. Образцы стула исследуют на наличие слизи, крови и лейкоцитов, которые указывают на колит, вызванный бактериями, проникающими в слизистую оболочку толстой кишки. У пациентов с инфекцией штаммами *E. coli,* продуцирующими шига-токсин, и *E. histolytica* количество лейкоцитов в стуле минимальное.

Вирусная полимеразная цепная реакция (ПЦР) — также называемая тестом амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) — используется в том случае, если диагноз может повлиять на лечение. Бактериальный посев стула рекомендуется при выраженной лихорадке, профузной диарее и сильной степени обезвоживания или при подозрении на гемолитический уремический синдром или псевдомембранозный колит. Если анализ стула не показывает наличия крови и лейкоцитов и нет сведений об употреблении пациентом зараженной пищи, наиболее вероятной является вирусная этиология. При острой дизентерии следует провести анализ на наличие паразитов, особенно у тех, кто вернулся из путешествия; анализ на наличие паразитов также необходим при длительной диарее без установленного бактериального возбудителя. Диагноз *E. histolytica* базируется на выявлении организма в стуле. Серологические тесты полезны для диагностики внекишечного амебиаза, включая амебный абсцесс печени. Жиардиаз диагностируется на основании выделения трофозоитов или цист в стуле, однако требуется не менее трех образцов. Более специфические и чувствительные методы — иммуноанализы кала и ТАНК — являются диагностическими тестами выбора.

Положительный результат бактериального посева крови редко встречается при бактериальном энтерите, за исключением энтерита, вызванного сальмонеллой или *E. coli* у младенцев раннего возраста. При тифоидной лихорадке посевы крови положительны на ранней стадии болезни, в то время как посевы стула становятся положительными только после вторичной бактериемии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Рвота
Диарея
«Неспособность к процветанию»

Причинами диареи могут быть инфекции, токсины, желудочно-кишечная аллергия (включая аллергию на молочный и соевый белок), мальабсорбция, воспалительное заболевание кишечника, целиакия или любое повреждение энтероцитов. Острый энтерит может быть похож на другие острые заболевания, например кишечную непроходимость и острый аппендицит, которые лучше всего диагностируются визуализационными методами. Хроническая диарея, персистирующая более 14 дней, может быть вызвана различными неинфекционными причинами. Стойкие или хронические симптомы часто требуют дополнительного обследования, включая тесты на мальабсорбцию и инвазивные исследования, например эндоскопию и биопсию тонкого кишечника.

ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев диарея у детей является самокупирующейся. Антибиотики обычно не используются и могут быть фактором риска развития ГУС, если присутствуют *E. coli* O157:H7. Лечение большинства вирусных и бактериальных причин диареи в основном поддерживающее и состоит в коррекции обезвоживания и восполнении дефицита жидкости и электролитов.

Часто развивается гипонатриемия; гипернатриемия встречается реже. Метаболический ацидоз является результатом потери бикарбоната со стулом, лактатацидоз — результатом шока, а задержка фосфатов вызывается транзиторной преренальной-ренальной недостаточностью. Обычно бывает достаточно терапии пероральными регидрационными растворами в первые 24 часа. При значительных потерях жидкости и электролитов проводится внутривенная гидратация. При менее тяжелой степени дегидратации (< 10%) в отсутствие обильной рвоты или шока пациент может перорально получать регидрационный раствор, содержащий глюкозу и электролиты. Для ослабления упорной рвоты может быть назначен ондансетрон.

Антибиотикотерапия может потребоваться пациентам из группы высокого риска или пациентам с тяжелой диареей или бактериемией. При шигеллезе антибиотики могут снизить длительность симптомов и риск передачи инфекции. Для детей терапией первой линии является азитромицин. Многие изоляты *Shigella sonnei*, основного штамма, поражающего детей, резистентны к амоксициллину и триметоприм-сульфаметоксазолу. Резистентность *Salmonella* и других грамотрицательных организмов к фторхинолонам возрастает во многих регионах мира. Сальмонеллез лечится антибиотиками у детей младше трех месяцев.

Лечение диареи путешественников обычно поддерживающее, но антибиотики могут быть показаны при наличии стула с кровью или сопутствующей лихорадки; в этих случаях препаратом выбора для детей является азитромицин. Из-за отсутствия доступа к медицинскому обслуживанию в некоторых странах, можно заранее выписать препараты семье, собирающейся совершить поездку в регионы с высоким риском инфекций — Азию, Африку, Южную Америку.

Лечение инфекции *C. difficile* (псевдомембранозного колита) включает прекращение приема провоцирующего антибиотика и назначение перорального метронизазола или ванкомицина. Дизентерия, вызванная *E. histolytica,* лечится метронидазолом, далее назначается просветный препарат, например йодохинол. Лечение инфекции *Giardia lamblia* включает метронидазол, тинидазол или нитазоксанид.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Основным осложнением гастроэнтерита является обезвоживание и гиповолемический шок. При высокой температуре возможны судороги, особенно при инфекции *Shigella.* При инфекциях *Shigella, Yersinia* и *Salmonella* могут образовываться кишечные абсцессы с последующей перфорацией кишечника, которая является угрожающим жизни осложнением. Неукротимая рвота, вызванная гастроэнтеритом, может привести к разрыву пищевода или аспирационной пневмонии.

Смерть от диареи связана с основной проблемой — нарушением водно-электролитного гомеостаза, которое может привести к обезвоживанию, электролитному дисбалансу, гемодинамической нестабильности и шоку. Заболевания, сопровождающиеся диареей, являются причиной примерно 10% детских смертей во всем мире.

ПРОФИЛАКТИКА

Важнейшим средством профилактики детской диареи является обеспечение детей чистой незараженной водой и соблюдение гигиенических правил при выборе, хранении и приготовлении продуктов. Правильная гигиена, особенно мытье рук водой с мылом, является лучшей мерой контроля распространения основных возбудителей гастроэнтерита. Продукты из птицы могут быть заражены сальмонеллой, и их надо готовить с учетом возможной инфекции. Семьи должны быть осведомлены о риске заражения сальмонеллезом от домашних питомцев-рептилий. Передача сальмонеллы от рептилий может быть предотвращена с помощью тщательного мытья рук после контакта с животными или их клетками. Детям до 5-летнего возраста и лицам с нарушенным иммунитетом следует избегать контакта с рептилиями.

Иммунизация против ротавирусной инфекции рекомендована детям начиная с 6-недельного возраста; первая доза дается до возраста 14 недель 6 дней, последняя — до 8 месяцев (см. главу 94). В США лицензированы две противотифоидные вакцины: пероральная живая ослабленная вакцина (Ty21a) для детей 6 лет и старше, и капсулярная полисахаридная вакцина (ViCPS) для внутримышечного введения детям от 2 лет. Эти вакцины рекомендуются выезжающим в эндемические регионы развивающихся стран или тем, кто контактирует с хроническими носителями *S. typhi.*

Риск диареи путешественников, вызываемой в первую очередь штаммами ETEC *E. coli,* можно минимизировать, избегая недостаточно тщательно приготовленной пищи и сырой воды. Симптоматическое самостоятельное лечение легкой диареи **пероральным регидратационным раствором** рекомендуется детям старше 6 лет и взрослым. Взрослые могут самостоятельно лечить умеренную фебрильную диарею фторхинолоном. Аналогичным образом, детям можно давать азитромицин. Срочная медицинская оценка требуется в том случае, если диарея продолжается более трех дней, в стуле присутствует кровь, температура выше 38,9 °C, есть озноб, неукротимая рвота, умеренное или выраженное обезвоживание.

ГЛАВА 113

Вирусный гепатит

ЭТИОЛОГИЯ

Острый гепатит, или воспаление печени, может быть результатом ряда инфекционных и неинфекционных причин. Среди инфекционных причин гепатита важнейшая роль принадлежит вирусам. Шесть первичных гепатотропных вирусов (вирусы гепатита от A до G) отличаются по своим вирологическим характеристикам, способам трансмиссии, тяжести

ТАБЛИЦА 113.1 Характеристики возбудителей острого вирусного гепатита

ХАРАКТЕРИСТИКА	ВГА	ВГВ	ВГС	ВГD	ВГЕ	ВГG
Структура вируса	27-нм оцРНК вирус	42-нм дцДНК вирус	30–60-нм оцРНК вирус	36-нм гибридная частица с кольцевой оцРНК и оболочечным HBsAg	27–34-нм оцРНК вирус	50–100-нм оцРНК вирус
Семейство	Пикорнавирус	Гепаднавирус	Флавивирус	Сателлит	Флавивирус	Флавивирус
Передача	Фекально-орально, редко — парентерально	Половой контакт, медицинские процедуры, перинатально	Парентерально, переливание крови, перинатально	Как ВГВ	Фекально-орально (эндемия и эпидемия)	Парентерально, переливание крови
Инкубационный период	15–30 дней	60–180 дней	30–60 дней	Коинфекция ВГВ	35–60 дней	Неизвестен
Сывороточные маркеры	Анти-ВГА	HBsAg, HBcAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBc	Анти-ВГС (IgG, IgM), RIBA, ПРЦ на ВГС РНК	Анти-ВГD, РНК	Анти-ВГЕ	РНК при ОТ-ПЦР
Быстрое развитие печеночной недостаточности	Редко	< 1% (если нет коинфекции ВГD)	Неизвестно	2–20%	20%	Вероятно, нет
Персистирующая инфекция	Нет	5–10% (90% при перинатальной передаче)	85%	2–70%	Нет	Персистирующая инфекция — часто, хроническая — редко
Повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Неизвестно
Профилактика	Вакцина: иммунный сывороточный глобулин	Вакцина: Ig против гепатита B (HBIG)				

Сокращения: ВГА, ВГВ, ВГС, ВГD, ВГЕ, ВГG — вирусы гепатита A, B, C, D, E, G, оцРНК — одноцепочечная РНК, дцДНК — двуцепочечная ДНК, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, RIBA — рекомбинантный иммуноблот-анализ.

заболевания, вероятности персистирования и риску развития в дальнейшем гепатоцеллюлярной карциномы (таблица 113.1). Причины 10–15% случаев острого гепатита неизвестны.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус гепатита A (ВГА) является наиболее частой причиной острого вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи. ВГА распространен у детей по всему миру, особенно в регионах с плохими санитарными условиями. В США заболеваемость гепатитом А часто ассоциируется с пребыванием в детских учреждениях, однако после введения вакцинации частота гепатита А снизилась. Инфекции вирусами гепатита B (ВГВ), гепатита C (ВГС) и гепатита D (ВГD) могут привести к хроническому гепатиту и к хроническому вирусоносительству, которое облегчает распространение болезни. ВГD, также известный как «агент дельта», является дефектным вирусом, которому для распространения требуется ВГВ, и вызывает или коинфекцию вирусом гепатита В, или суперинфекцию у хронических носителей поверхностного антигена гепатита В (HBsAg). Стандартная вакцинация также эффективно снижает заболеваемость гепатитом В, особенно у детей.

Основными факторами риска заражения ВГВ и ВГС являются внутривенные наркотики, частые контакты с продуктами крови и перинатальная трансмиссия от матери. Заражение вирусом гепатита Е (ВГЕ) может произойти после поездки в эндемичные области (Южная Азия) за пределами США. Вирус гепатита G (ВГG) преобладает у ВИЧ-инфицированных лиц. ВГВ и ВГС вызывают хроническую инфекцию, которая может привести к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме, и представляют постоянную угрозу трансмиссии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха
Гепатомегалия
Лихорадка без определенного источника

Асимптоматическое или легкое неспецифическое заболевание без признаков желтухи часто встречается при инфекции ВГА, ВГВ и ВГС, особенно у маленьких детей. Если симптомы острой инфекции присутствуют, заболевания, вызванные этими вирусами, трудно отличить друг от друга. У маленьких детей симптомы часто отсутствуют. Стремительная инфекция ВГА является редкой, и вирус не вызывает хронического заболевания. При острой инфекции ВГВ вероятность симптомов увеличивается с возрастом, варьируясь от 1% у младенцев до 12 месяцев до 30–50% у пациентов старше 5 лет. При инфекции ВГВ **преджелтушная фаза**, которая длится примерно 1 неделю, характеризуется головной болью, анорексией, недомоганием, дискомфортом в животе и рвотой; эта фаза предшествует началу клинически выявляемого заболевания. На ранней стадии заболевания могут присутствовать внепеченочные симптомы: артралгия, артрит, сыпь, тромбоцитопения, гломерулонефрит или папулезный акродерматит (**синдром Джанотти — Крости**). Желтуха и болезненная гепатомегалия развиваются позже и характеризуют **желтушную фазу**. Продромальные симптомы, особенно у детей, во время желтушной фазы смягчаются. Уровни печеночных ферментов могут увеличиваться в 15–20 раз. Разрешение гипербилирубинемии и нормализация уровня трансаминаз может занять 6–8 недель.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) повышены и в целом отражают степень воспаления паренхимы печени. Уровни щелочной фосфатазы, общего и прямого (конъюгированного) билирубина указывают на степень холестаза, который является результатом повреждения клеток печени и желчных протоков. Протромбиновое время служит достоверным предиктором тяжелого поражения печени и быстрого прогрессирования до печеночной недостаточности (см. главу 130).

Диагноз вирусного гепатита подтверждается серологическими тестами (см. таблицу 113.1 и рис. 113.1). Присутствие специфических IgM к ВГА и низкий уровень или отсутствие IgG предположительно указывают на острую ВГА инфекцию. Присутствие HBsAg означает острую или хроническую инфекцию ВГВ. Антигенемия появляется в начале болезни и является преходящей, но указывает на хроническую инфекцию. Если инфекция ВГВ диагностируется у ребенка в возрасте до 1 года, необходимо определить материнский HBsAg статус, поскольку возможна вертикальная передача инфекции. Ранний антиген гепатита В (HBeAg) появляется в сыворотке при острой инфекции. Присутствие в сыворотке HBsAg и HBeAg в отсутствие антител к е-антигену (анти-HBe) свидетельствует о высоком риске передачи, связанном с продолжающейся вирусной репликацией. Клиренс HBsAg из сыворотки предшествует вариабельному **периоду окна**, за которым следует появление антител к поверхностному антигену (анти-HBs), которое указывает на формирование пожизненного иммунитета, а также является маркером иммунизации. Антитела к сердцевинному (*англ.* core) антигену (анти-HBc) являются полезными маркерами для выявления инфекции ВГВ во время фазы окна (т. е. периода после исчезновения HBsAg, но до появления антител к нему [анти-HBs]). Определение анти-HBe полезно для прогнозирования низкой инфективности при носительстве.

Период сероконверсии после инфекции ВГС может длиться 6 месяцев. Положительный результат иммуноферментного анализа (ELISA) на ВГС должен быть подтвержден более специфичным иммуноблоттингом с рекомбинантными белками, который выявляет антитела к множественным антигенам ВГС. Выявление РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) является чувствительным маркером активной инфекции, и результаты могут быть положительными спустя всего три дня после заражения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Многие другие вирусы могут вызвать гепатит как компонент системной инфекции, включая вирус Эпштейна —

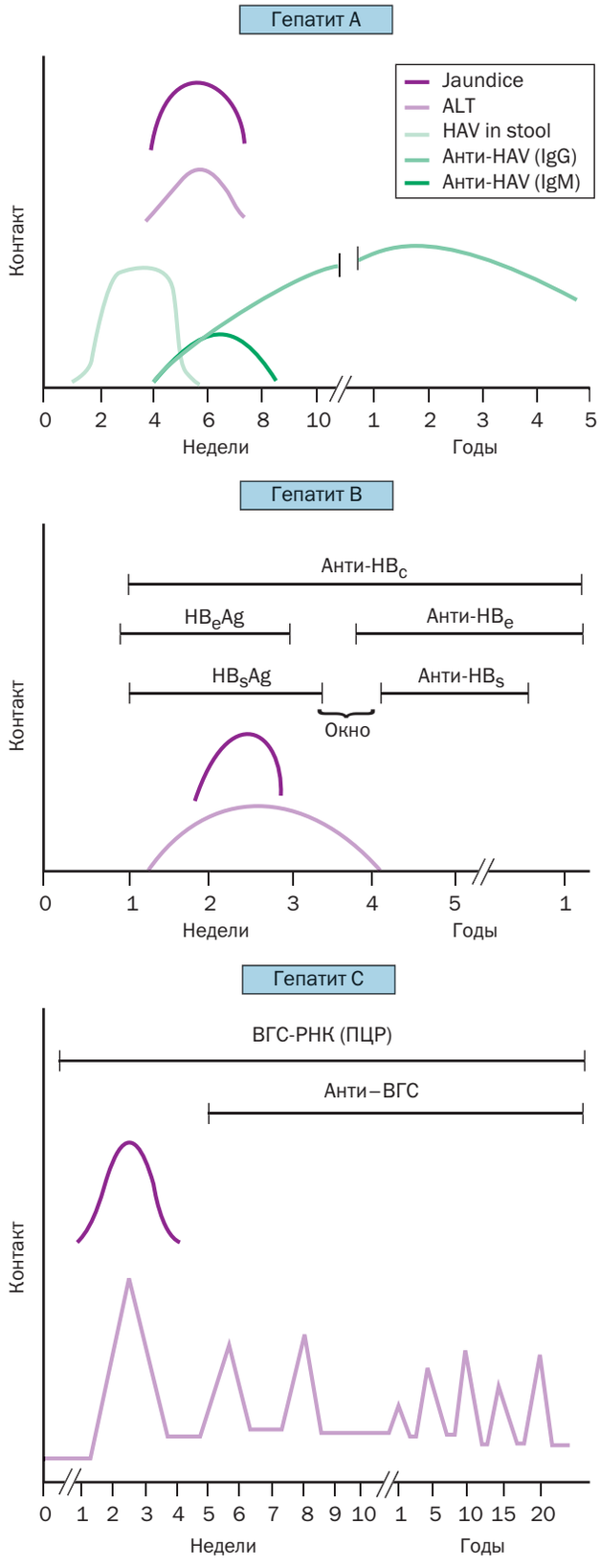


РИС. 113.1 Клинические и лабораторные данные при гепатите А, гепатите В и гепатите С. Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГА, ВГВ, ВГС — вирусы гепатита А, В, С, анти-HBc — антитело к «сердечному» антигену гепатита В, HBeAg — ранний антиген гепатита В, анти-HBe — антитело к раннему антигену гепатита В, HBsAg — поверхностный антиген гепатита В, анти-HBs — антитело к поверхностному антигену гепатита В, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Барр, цитомегаловирус, вирус варицелла-зостер, вирус простого герпеса и аденовирусы. Бактериальный сепсис также может вызвать воспаление и дисфункцию печени. У пациентов с холециститом, холангитом и холедохолитиазом могут развиться острые симптомы и желтуха. Другие причины острой болезни печени у детей включают прием лекарственных препаратов (изониазид, фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин, оральные контрацептивы, ацетаминофен), парентеральное питание, токсины (этанол, ядовитые грибы), болезнь Вильсона, метаболические заболевания (галактоземия, тирозинемия, митохондриальные нарушения), дефицит α_1-антитрипсина, опухоль, шок, аноксия, аутоиммунный гепатит, гемофагоцитарные синдромы и реакция «трансплантат против хозяина» (см. главу 130).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение острого гепатита в основном поддерживающее и включает покой, гидратацию и адекватное питание. Госпитализация показана при тяжелой рвоте и дегидратации, увеличенном протромбиновом времени или признаках печеночной энцефалопатии. После установления диагноза вирусного гепатита внимание должно быть направлено на предотвращение передачи вируса лицам, находящимся в контакте с больным. При гепатите А гигиенические меры включают мытье рук, осторожное удаление экскрементов, зараженных подгузников и одежды, уничтожение игл и других предметов, на которые могла попасть кровь больного.

Лечение хронических гепатитов В и С совершенствуется по мере появления новых антивирусных препаратов. Выбор лечения зависит от возраста пациента, генотипа вируса и стадии инфекции.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

В большинстве случаев острый вирусный гепатит проходит без специального лечения; у менее 0,1% пациентов гепатит прогрессирует, приводя к быстрому некрозу печени. ВГА и ВГЕ могут вызывать только острую инфекцию. Инфекция ВГВ, ВГС и ВГD может перейти в хроническую, сопровождающуюся хроническим воспалением, фиброзом и циррозом и связанную с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы.

У 5–10% взрослых ВГВ вызывает хроническую инфекцию, которая определяется как сохранение HBsAg в крови более 6 месяцев, по сравнению с 90% детей, которые заражаются вирусом в результате перинатальной передачи. Хронические носители HBsAg обычно HBeAg-отрицательны и не имеют клинических, биохимических и серологических признаков активного гепатита, если у них нет сопутствующей инфекции ВГD. Предположительно у 10–15% носителей HBsAg эти антигены впоследствии исчезают.

Примерно у 85% лиц, инфицированных ВГС, инфекция переходит в хроническую, характеризующуюся колебаниями уровней трансаминаз (см. рис. 113.1). Симптомы заболевания не коррелируют со степенью повреждения печени. Почти у 20% пациентов с хронической инфекцией развива-

ется цирроз и примерно у 25% — гепатоцеллюлярная карцинома. ВИЧ-инфекция и употребление алкоголя повышают риск прогрессирования гепатита С.

ПРОФИЛАКТИКА

Соблюдение гигиены значительно снижает риск фекально-оральной трансмиссии гепатита А. Вакцина против ВГА рекомендуется для стандартной иммунизации детей, начиная с возраста 12 месяцев. Невакцинированные члены семьи и половые партнеры лиц, инфицированных ВГА, должны получать постконтактную профилактику в минимальные сроки, но не позднее 2 недель после контакта. Единичная доза вакцины, соответствующая возрасту, предпочтительна для лиц в возрасте от 1 года до 40 лет. Внутримышечный иммуноглобулин (0,02 мл/кг) назначается детям до 12 месяцев и взрослым старше 40 лет, а также иммунокомпрометированным пациентам. Для доконтактной профилактики невакцинированные лица от 12 месяцев и старше, выезжающие в эндемичные области, должны получать единичную дозу вакцины против ВГА в любое время до отъезда. Дети до 12 месяцев, люди старшего возраста и лица с иммунодефицитом, хроническими заболеваниями печени или другими хроническими заболеваниями могут получать внутримышечный иммуноглобулин вместе с дозой вакцины для оптимальной защиты. Этот же режим может применяться для поездок сроком < 2 недель в дальнейшем.

Вакцина против ВГВ рекомендована для стандартной иммунизации всех младенцев, начиная с рождения, а также всех детей и подростков до 18-летнего возраста, не иммунизированных ранее (см. рис. 94.1). Рекомендуется также доконтактная вакцинация детей и подростков, имеющих повышенный риск заражения ВГВ через половой контакт, кожу или слизистые оболочки; такая же вакцинация рекомендуется лицам с хроническими заболеваниями печени, иммунодефицитом (ВИЧ) и отъезжающим в регионы, эндемичные по гепатиту В. Пренатальный скрининг на HBsAg рекомендуется всем беременным женщинам в США. Младенцы, рожденные от HBsAg-положительных матерей, должны получить вакцину и анти-ВГВ иммуноглобулин (HBIG; 0,5 мл) в течение 12 часов после рождения, с последующими дозами вакцины в возрасте 1 и 6 месяцев; затем тестирование на HBsAg и анти-HBs проводится в возрасте 9–15 месяцев. Младенцы, рожденные от матерей, чей HBsAg-статус неизвестен, также должны получить вакцину в течение 12 часов с момента рождения. Если тестирование матери дало положительный результат на HBsAg, младенец должен получить HBIG как можно раньше (не позднее чем через 1 неделю после рождения). Сочетание HBIG и вакцины на 99% предотвращает вертикальную передачу вируса. Только вакцинация (без HBIG) предотвращает 75% случаев перинатальной ВГВ трансмиссии и примерно 95% случаев симптоматической детской инфекции ВГВ.

Постконтактная профилактика невакцинированных лиц с использованием HBIG и вакцины рекомендуется после укола иглой с кровью HBsAg-положительного пациента или полового контакта с таким пациентом (в том числе при сексуальном насилии). Скрининг доноров крови значительно снизил риск заражения при гемотрансфузии.

ГЛАВА 114

Инфекции мочевого тракта

ЭТИОЛОГИЯ

Инфекции мочевого тракта (ИМТ) включают **цистит** (инфекцию, локализованную в мочевом пузыре), **пиелонефрит** (инфекцию паренхимы почек, почечных чашек и почечных лоханок) и **ренальный абсцесс**, который может быть внутрипочечным и перинефритным. В норме мочевой тракт и моча стерильны. *Escherichia coli*, которая попадает в мочевой тракт из кишечной флоры (из промежности), вызывает 85% случаев первичной инфекции. Другие бактерии, которые могут вызвать инфекцию, включают *Klebsiella, Proteus, Enterococcus, Pseudomonas* и *Enterobacter. Staphylococcus saprophyticus* может вызывать ИМТ у некоторых детей и является причиной ≥ 15% ИМТ у девочек-подростков. *Staphylococcus aureus* является редкой причиной ИМТ и обычно связан с бактериемией мочевых путей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИМТ встречаются примерно у 3% девочек и 1% мальчиков в препубертатный период, с наивысшей частой — в первые годы жизни. Только в первый год жизни частота ИМТ у мальчиков превышает частоту у девочек; причем в этот период у мальчиков, которым не проводилось обрезание, риск ИМТ в 10 раз выше, чем у тех, кому была проведена эта процедура. После 12-месячного возраста ИМТ чаще встречаются у девочек.

Более короткая уретра у девочек предрасполагает к инфекциям. Основным фактором риска является обструкция мочевых путей, которая может быть результатом анатомических аномалий, почечнокаменной болезни, опухоли почки, мочевого катетера, обструкции лоханочно-мочеточникового соединения, мегауретера, внешнего сдавливания и беременности. Тяжелый везикоуретеральный рефлюкс, развивающийся до или после обструкции мочевого тракта, предрасполагает к хронической инфекции и рубцеванию почечной ткани. Рубцевание может развиться и в отсутствие рефлюкса. Запор и удерживание мочи также повышает риск ИМТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Дизурия
Энурез
Красная моча и гематурия

Симптомы и признаки ИМТ значительно варьируют в зависимости от возраста. Лишь немногие имеют высокую положительную прогностическую ценность у новорожденных; «неспособность к процветанию» (*англ.* failure to thrive), проблемы с кормлением и лихорадка являются наи-

более значимыми. У младенцев от 1 месяца до 2 лет могут присутствовать проблемы с кормлением, «неспособность к процветанию», диарея, рвота и необъяснимая лихорадка. Симптомы можно принять за желудочно-кишечные расстройства с коликами, раздражительностью и периодами плача. В возрасте 2 лет у ребенка появляются классические симптомы ИМТ, такие как частые позывы к мочеиспусканию, дизурия, и боли в животе и спине. ИМТ можно заподозрить у младенцев и маленьких детей с необъяснимой лихорадкой и у пациентов любого возраста с лихорадкой и врожденными аномалиями мочевого тракта.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз ИМТ у младенцев и маленьких детей ставится на основании пиурии и присутствия в моче по крайней мере 50 000 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц/мл) одного патогенного организма. У более старших детей и взрослых показателем инфекции является количество КОЕ > 100 000/мл. У старших детей и подростков для исследования берут среднюю порцию мочи после подмывания у младенцев и маленьких детей для забора образца используют надлобковую пункцию мочевого пузыря или трансуретральную катетеризацию. Для взятия образца мочи для посева не рекомендуется использовать мочеприемник, прикрепляемый на промежность малыша, так как он подвержен загрязнениям. Если есть подозрения на ИМТ у маленького ребенка, мочу необходимо собрать наиболее удобным способом, и если анализ укажет на возможную инфекцию, следует взять еще один образец с помощью катетера, прежде чем назначить антибиотикотерапию.

Пиурия (лейкоцитурия > 10 клеток/мм^3) является признаком инфекции и может указывать на уретрит, вагинит, нефролитиаз, гломерулонефрит или интерстициальный нефрит. Другие данные анализа мочи, указывающие на инфекцию, включают любые бактерии в поле зрения под сильным увеличением в неокрашенном, нецентрифугированном мочевом осадке, положительный тест на лейкоцитарную эстеразу и положительный тест на нитриты. Комбинированный тест на лейкоцитарную эстеразу, нитриты и бактерии имеет почти 100%-ную чувствительность для выявления ИМТ при положительном результате ≥ 1 из этих трех тестов. Отрицательная прогностическая ценность анализа мочи составляет почти 100%, если результаты всех трех тестов отрицательные; это делает необязательным посев почти во всех случаях, за исключением новорожденных, у которых результаты анализа не столь надежны.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря и почек рекомендуется младенцам и детям, не приученным к туалету, при первой фебрильной ИМТ для исключения структурных аномалий и выявления гидронефроза. Микционная цистоуретрография показана при аномалиях, выявленных на УЗИ (гидронефроз, рубцы или другие аномалии, указывающие на обструкцию или врожденную патологию). Везикоуретеральный рефлюкс является самой частой выявляемой аномалией и имеет 5 степеней, от I (только мочеточник) до V (сильное расширение всего мочеточника, почечной чашки и почечной лоханки со стертой анатомией) (см. главу 167). Исследование с использованием меченой технецием 99 димеркаптосукциновой кислоты может выявить острый пиелонефрит и полезно для определения рубцовых изменений в почках, как поздних осложнений ИМТ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз ИМТ подтверждается положительным посевом мочи, но посев не разграничивает инфекции верхнего и нижнего мочевого тракта. Локализация ИМТ является важной, поскольку пиелонефрит чаще ассоциируется с бактеремией и анатомическими аномалиями, чем неосложненный цистит. Клинические проявления ИМТ не позволяют установить локализацию инфекции у новорожденных, младенцев и детей раннего возраста. Лихорадка и боль в животе могут присутствовать как при инфекции нижнего, так и верхнего мочевого тракта, хотя высокая температура, рвота, реберно-позвоночная болезненность, лейкоцитоз при анализе крови и бактериемия указывают на вовлечение верхних мочевых путей.

Проявления ИМТ совпадают с признаками сепсиса, наблюдаемого у маленьких детей, и с проявлениями энтерита, аппендицита, мезентериального лимфаденита и пневмонии у более старших детей. Дизурия может быть признаком инфекции острицами, гиперчувствительности к мылу и стиральному порошку, вагинита или сексуального насилия с передачей инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Лихорадка без определенного источника

Эмпирическая терапия назначается детям при наличии симптомов и всем детям с положительными результатами посева мочи на ИМТ. Младенцы и дети, которые не выглядят больными, но тем не менее имеют положительные результаты посева, должны получать пероральные антибиотики. Всем младенцам и детям с подозрением на ИМТ и симптомами интоксикации, обезвоживания и неспособностью удерживать пероральную жидкость начальная антибиотикотерапия назначается парентерально.

Новорожденные с ИМТ лечатся 7–14 дней парентеральными антибиотиками, поскольку считается, что ИМТ в этой возрастной группе имеют гематогенное распространение независимо от результатов посева крови. После получения 7-дневного курса парентеральных антибиотиков назначается дополнительный 7-дневный курс энтеральных антибиотиков для завершения лечения. Более старшие дети с ИМТ лечатся 7–14 дней энтеральными антибиотиками или комбинацией парентеральной, затем энтеральной антибиотикотерапии. Назначение на первом этапе парентеральных антибиотиков в этой возрастной группе определяется клиническим статусом больного. Парентеральные антибиотики продолжают до улучшения клинического состояния (обычно 24–48 часов), которое включает снижение температуры и улучшение возможности перорального приема. При

назначении эмпирической антибиотикотерапии следует руководствоваться данными о чувствительности микроорганизмов и результатами ранее проведенных посевов мочи пациента из-за проблем антибиотикорезистентности. Дефинитивная терапия должна основываться на результатах посева мочи. Обычно используемые эмпирические парентеральные антибиотики включают цефазолин, цефтриаксон или ампициллин плюс гентамицин. Пероральная терапия включает цефалексин, амоксициллин с клавулановой кислотой или триметоприм-сульфаметоксазол. Младенцев и маленьких детей, у которых не наблюдается ответа на терапию антибиотиками в течение 2 дней, необходимо обследовать дополнительно, взять еще один образец мочи для посева и провести визуализационное исследование для выявления возможного почечного абсцесса.

Необходимо тщательно оценить степень интоксикации, обезвоживания и способность перорального приема жидкости. Восстановление и поддержание адекватного водного баланса, включая коррекцию электролитных нарушений, которые часто возникают при рвоте или невозможности питья, имеют первостепенное значение.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Бактериемия развивается примерно у 5% пациентов с пиелонефритом и более вероятна у младенцев, чем у более старших детей. Редким осложнением является очаговый почечный абсцесс. Пациенты должны наблюдаться, и при появлении лихорадки проходить обследование для выявления возможных рецидивов ИМТ. Если возник рецидив, показано проведение визуализационных исследований (если они не проводились ранее) для оценки возможного везикоуретерального рефлюкса (см. главу 167).

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика включает надлежащую гигиену промежности и лечение возможных факторов риска ИМТ, таких как хронический запор, энкопрез (недержание кала), дневное и ночное недержание мочи. Есть данные о том, что антибиотикопрофилактика может предотвратить тяжелые симптоматические рецидивирующие инфекции, хотя ее эффект незначительный и связан с появлением резистентных микроорганизмов. Эффект вторичной профилактики в предотвращении рубцевания почечной ткани неизвестен. Подкисление мочи клюквенным соком не рекомендуется в качестве единственного средства профилактики ИМТ у детей с высоким риском.

ГЛАВА 115

Вульвовагинит

ЭТИОЛОГИЯ

Вульвовагинит, который представляет собой воспаление вульвы или влагалища, или и того и другого, является самой распространенной гинекологической проблемой у девочек, не достигших половой зрелости. Плохая гигиена, близость влагалища к прямой кишке и низкие уровни эстрогенов являются факторами, способствующими вульво-вагинальному раздражению у девочек в препубертатный период. Низкие уровни эстрогена связаны с тонким атрофичным вагинальным эпителием, легкоуязвимым для бактериальной инвазии. В период полового созревания уровни эстрогенов повышаются, и влагалищная среда становится более кислой. Вульвовагинит может быть вызван неспецифическими и специфическими причинами. **Неспецифический вагинит** является результатом избыточного роста нормальной аэробной влагалищной флоры, связанного с плохой гигиеной. Специфический вульвовагинит имеет несколько причин (см. таблицу 115.1), включая инфекции, передаваемые половым путем, в том числе *Trichomonas vaginalis* и вирус простого герпеса (см. главу 116). Бактериальный вагиноз является частой причиной вагинита в постпубертатный период и представляет собой нарушение нормального соотношения влагалищной флоры: уменьшение числа лактобактерий и избыточный рост *Gardnerella vaginalis, Bacteriodes, Mobiluncus* и *Peptostreptococcus*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Неспецифический вагинит является самой частой причиной вульвовагинита у девочек в препубертатный период. *G. vaginalis* является частью нормальной влагалищной флоры у девочек этого возраста, и роль этих организмов в качестве причины вагинита в этой возрастной группе незначительна. Кандидоз реже встречается у девочек в препубертатный период, чем у взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномальное влагалищное кровотечение
Выделения из влагалища

Основными симптомами вульвовагинита являются выделения из влагалища, эритема, неприятный запах, дизурия и зуд. Характеристики специфических этиологий приведены в таблице 115.1.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микроскопическое исследование влажного препарата, приготовленного смешиванием вагинального секрета с обычным физиологическим раствором, и посев могут быть полезны для подтверждения диагноза (см. таблицу 115.1). **Ключевые клетки** являются клетками влагалищного эпителия, на которых присутствует *G. vaginalis,* что придает этим клеткам характерный гранулярный вид (рис. 115.1). Посев влагалищного секрета на *G. vaginalis* не имеет смысла. Кандидоз может быть выявлен окрашиванием с гидроксидом калия (КОН) и посевом.

ТАБЛИЦА 115.1 Характеристики вульвовагинита

ЭТИОЛОГИЯ/ ЗАБОЛЕВАНИЕ	КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	ДИАГНОЗ	ЛЕЧЕНИЕ
Физиологические влагалищные выделения (физиологическая лейкорея)	Минимальные прозрачные жидкие выделения без зуда и воспаления; вскоре после рождения и за 6–12 месяцев до менархе	Отсутствие патогенных организмов в культуре	Успокаивание
Неспецифический вагинит	Влагалищные выделения, дизурия, зуд, пачкание белья фекалиями	Признаки плохой гигиены, отсутствие патогенных организмов в культуре	Улучшение гигиены, сидячие ванны 2–3 раза в день
Бактериальный вагиноз	Часто без симптомов, возможны влагалищные выделения с рыбным запахом	≥ 3 из следующих критериев: (1) жидкие гомогенные влагалищные выделения; (2) pH влагалища > 4,5; (3) рыбный запах летучих аминов при добавлении 1 капли 10%-ного раствора KOH к капле выделений (запаховый тест); (4) ключевые клетки во влажном образце выделений	Метронидазол, клиндамицин
Кандидоз	Зуд, дизурия, творожистые влагалищные выделения, обычно без неприятного запаха	*Candida* в обработанном KOH препарате влагалищных выделений	Топические противогрибковые средства (бутоконазол, клотримазол, миконазол, нистатин) Единичная пероральная доза флуконазола
Энтеробиоз (острицы)	Зуд в промежности (по ночам), ЖК симптомы, различные вульвовагинальные загрязнения фекалиями; часто рецидивирующие симптомы	Взрослые черви в стуле, яйца на перианальной коже («скотч-тест»)	Мебендазол или альбендазол
Контагиозный моллюск	Поражения вульвы, узелки с вдавлением в центре и белым творожистым содержимым	Клиническая картина, выделение поксвируса	Дермальный кюретаж вдавленной области
Лобковый педикулез	Зуд, раздражение, голубые пятна на коже внутренней поверхности бедра и внизу живота	Гниды на волосках, вши на коже и белье	1% перметрин
Инфекция чесоточным клещом (*Sarcoptes scabiei*)	Ночной зуд, зудящие везикулы, пустулы, чесоточные ходы	Клещи; яйца и черные точки фекалий при микроскопическом исследовании	5% перметрин
Шигеллез	Кровянистые влагалищные выделения, лихорадка, недомогание, фекальные загрязнения, диарея, кровь и слизь в стуле, спазмы в животе	В стуле: лейкоциты и эритроциты, положительный тест на *Shigella*	Пероральные цефалоспорины 3-го поколения
Стафилококковая, стрептококковая инфекция	Влагалищные выделения, возможно, кровянистые; гиперемия вульвы; распространение из первичного очага	Выделение возбудителя в посеве	Цефалоспорины 1-го поколения или диклоксациллин; пенициллин или амоксициллин при инфекции стрептококком группы А
Инородное тело	Влагалищные выделения с неприятным запахом, иногда с кровью	Физикальный осмотр	Удаление инородного тела

Сокращения: KOH — гидроксид калия, ЖК — желудочно-кишечный.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Неинфекционные причины вульвовагинита включают физические факторы (инородное тело, песок), химические вещества (пузырьковые ванные, мыло и другие моющие средства) и кожные заболевания вульвы (атопический дерматит, себорея, псориаз). Физиологические влагалищные выделения, или **физиологическая лейкорея**, состоящая из отшелушивающихся влагалищных клеток и слизи, является нормальным процессом и отмечается у девочек вскоре после рождения; выделения длятся около 1 недели, а затем возобновляются за 6–12 месяцев до менархе. Выделения незначительные, прозрачные, не сопровождаются зудом или воспалением. Лечения не требуется.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение вульвовагинита зависит от этиологии (таблица 115.1). Лечение не специфического вагинита включает улучшение гигиены промежности. Спринцевание или орошение влагалища не приносят пользы и не рекомендуются.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Осложнения неспецифического вульвовагинита являются редкими, и прогноз заболевания отличный. Бактериальный вагиноз связан с осложнениями при родах (хориоамнионит и преждевременные роды), однако данные, касающиеся лечения бактериального вагиноза для предотвращения этих осложнений, противоречивы.

ПРОФИЛАКТИКА

Специальных профилактических мер для предотвращения бактериального вагиноза или неспецифического вагинита, помимо соблюдения гигиены промежностной области,

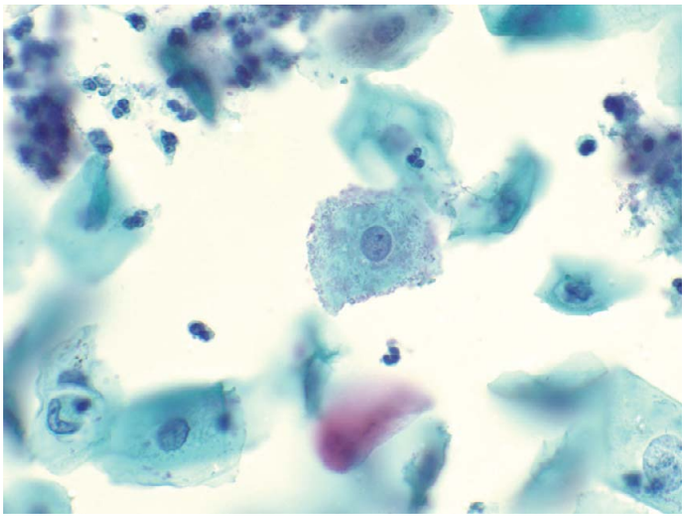


РИС. 115.1 Пленка коккобацилл, покрывающая эпителиальные клетки в цервикальном цитологическом образце. Эти клетки носят название «ключевые клетки» и ассоциируются с бактериальным вагинозом. (Окрашивание по Папаниколау × 100.) (Источник: *Tambouert R. Gynaecology infections. In: Kradin RL, ed.* Diagnostic Pathology of Infectious Diseases. *Philadelphia: Elsevier*; 2010.)

не существует. Спринцевание не только не помогает, но и ослабляет нормальную влагалищную флору, которая обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов.

ГЛАВА 116

Инфекции, передаваемые половым путем

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Дисменорея
Аномальное влагалищное кровотечение
Выделения из влагалища

Подростки имеют самый высокий риск заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). По сравнению со взрослыми подростки более склонны верить, что не заразятся; с большей вероятностью вступают в контакт с инфицированными лицами; реже обращаются за медицинской помощью после заражения и хуже соблюдают рекомендованный режим терапии.

Хотя ИППП могут быть вызваны различными организмами, их можно сгруппировать по характерной клинической картине. **Уретрит** и **эндоцервицит** (таблица 116.1) являются результатом инфекции *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* и самими распространенными ИППП. Следует отметить, что 70% генитальных

ТАБЛИЦА 116.1 Характеристика инфекций, передаваемых половым путем, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*

ХАРАКТЕРИСТИКА	CHLAMYDIA TRACHOMATIS	NEISSERIA GONORRHOEAE
Инкубационный период	7–21 день	2–7 дней
Возможные клиническая картина	Конъюнктивит (включая неонатальный конъюнктивит), пневмония, уретрит, цервицит, проктит, эпидидимит, перигепатит, венерическая лимфогранулема, реактивный артрит (артрит, уретрит и двусторонний конъюнктивит)	Фарингит, конъюнктивит (включая неонатальный конъюнктивит), уретрит, цервицит, проктит, эпидидимит, перигепатит, диссеминированное заболевание (артрит, дерматит, эндокардит, менингит)
ПРИЗНАКИ/СИМПТОМЫ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СИНДРОМОВ		
Уретрит	*Женщины* Дизурия, позывы > 10 ПМЯ/в поле зрения *Мужчины* Выделения из полового члена > 10 ПМЯ/в поле зрения	
Слизисто-гнойный цервицит	Цервикальная эритема, рыхлость, густые кремообразные выделения > 10 ПМЯ/в поле зрения Умеренная болезненность Грамотрицательные внутриклеточные диплококки	Цервикальный отек, эритема или рыхлость с гнойными или слизисто-гнойными выделениями > 10 ПМЯ/в поле зрения Умеренная болезненность Грамотрицательные диплококки
Воспалительные заболевания органов таза (ВЗОТ)	Начало симптомов в пределах 7 дней от начала менструального цикла Боль внизу живота Болезненность придатков, массы (5–50%) Боль при движении шейки матки (> 95%) Лихорадка (35%) Влагалищные выделения (55%) Гнойно-слизистые цервикальные выделения (80%) Нарушения менструального цикла (варьируют) Тошнота, рвота (варьируют) Слабость, обмороки, головокружение (варьируют) Перигепатит (5%)	
Диагностические тесты	ТАНК, посев	АНК-тест, посев
Лечение	Цефтриаксон + доксициклин или азитромицин При ВЗОТ: цефотетан или цефокситин + доксициклин	

* Часто встречается коинфекция, и клинические признаки часто пересекаются.
Сокращения: ПМЯ — полиморфноядерные лейкоциты, ВЗОТ — воспалительные заболевания органов таза, ТАНК — тест амплификации нуклеиновых кислот.

хламидиальных инфекций диагностируются у подростков и молодых людей в возрасте 15–24 лет; в большинстве случаев инфекции бессимптомны. **Генитальные язвы** (таблица 116.2) могут быть признаками сифилиса (*Treponema pallidum*), генитального герпеса (вирус простого герпеса [ВПГ]), шанкроида (*Haemophilus ducreyi*), венерической гранулемы (*Chlamydia trachomatis*) и паховой гранулемы, также известной как *донованоз* (*Klebsiella granulomatis*). **Вагинальные выделения** (таблица 116.3) являются симптомом трихомониаза (*Trichomonas vaginalis*) и разнообразных вульвовагинитов (см. главу 115), которые не всегда связаны с сексуальной активностью. Вирус папилломы человека (ВПЧ) вызывает **остроконечные кондиломы**, или **генитальные бородавки** (таблица 116.4) и является основным фактором риска развития рака шейки матки, вульвы и влагалища.

ИППП ассоциируются с серьезными физиологическими и психологическими последствиями. Ранняя диагностика и лечение важны для профилактики серьезных осложнений и бесплодия. Все ИППП предотвратимы; первичная профилактика должна быть задачей всех врачей, имеющих дело с подростками. Диагноз ИППП требует обследования на выявление сопутствующих инфекций, а также уведомления и лечения половых партнеров; некоторые ИППП являются обязательными для регистрации в департаментах здравоохранения штата.

Многие инфекции, которые не входят в традиционный список ИППП, могут передаваться при половом контакте, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы человеческой Т-клеточной лейкемии типа I и II, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека (ВГЧ-6, ВГЧ-7), вирус гепатита B, вирус контагиозного

ТАБЛИЦА 116.2 Характеристики инфекций, передаваемых половым путем, вызывающих генитальные язвы

	СИФИЛИС	ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС	ШАНКРОИД	ПАХОВАЯ ГРАНУЛЕМА (ДОНОВАНОЗ)
Возбудитель	Treponema pallidum	ВПГ-1, ВПГ-2	Haemophilus ducreyi	Klebsiella granulomatis
Инкубационный период	10–90 дней	2–14 дней	1–10 дней	8–80 дней
Системные проявления	Первичный сифилис — редко Вторичный сифилис — лихорадка, сыпь, недомогание, анорексия, артралгия, лимфаденопатия	Головная боль, лихорадка, недомогание, миалгия (40–70%)	Нет	Только локальное распространение
Паховая лимфаденопатия	Поздняя, двусторонняя, неболезненная, без нагноения	Ранняя, двусторонняя, болезненная, без нагноения	Ранняя, быстрая, болезненная односторонняя, вероятно нагноение (бубон)	Лимфатическая обструкция
Первичное повреждение	Папула	Везикула	Папула — пустула	Подкожный узел
ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЗВ				
Количество	> 1	Множественные	< 3	> 1, могут сливаться
Края	Отчетливые	Красные, рваные	Четкие извитые границы	Округлые, отчетливые
Глубина	Мелкие	Мелкие	Мелкие	Приподнятые
Дно	Красное, гладкое	Красное, гладкое	Некротическое	Цвет красного мяса, чистое
Секрет	Серозный	Серозный	Гнойный	Отсутствует
Уплотнения	Твердые	Нет	Нет	Твердые
Боль	Нет	Обычно	Часто	Нет
Диагноз				
Серологический	МГА-ТР или ФТА-абс; VRDL или RPR	Сероконверсия (только первичная инфекция)	Нет	Нет
Выделение возбудителя	*In vitro* тест отсутствует; культивирование путем заражения кроликов	Посев	Мазок из язвы на селективной среде, аспираты узлов обычно стерильные	Нет
Микроскопический	Исследование в темном поле	ПЦР или флуоресцентное окрашивание антител	Грамотрицательные коккобациллы	Окрашивание биопсийного материала язвы на тельца Донована
Лечение	Ранний (первичный, вторичный и ранний латентный) Бензатин пенициллин G (2,4 млн ЕД, в/м, один раз)	Ацикловир, или фамцикловир, или валацикловир	Аспирация или удаление флуктуирующих узлов	Доксоциклин или азитромицин
	Поздний латентный (длительность > 1 года) Бензатин пенициллин G (2,4 млн ЕД, в/м, один раз в неделю, 3 дозы)		Надрез и дренаж бубонов > 5 см Азитромицин, или цефтриаксон, или ципрофлоксацин, или эритромицин	

Сокращения: в/м — внутримышечно, ВПГ — вирус простого герпеса, МГА-ТР — микрогемагглютинационный тест на *Treponema pallidum;* ПЦР — полимеразная цепная реакция, ФТА-абс — тест с абсорбцией флуоресцентных трепонемных антител, VRDL — Исследовательская лаборатория венерических заболеваний, RPR (Rapid plasma regain) — быстрое определение реагинов плазмы.

ТАБЛИЦА 116.3 Характеристики инфекций, передаваемых половым путем, вызывающих выделения из влагалища

ХАРАКТЕРИСТИКА	ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОРЕЯ (НОРМА)	ТРИХОМОНИАЗ	БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ
Возбудитель	Нормальная флора	*Trichomonas vaginalis*	Уменьшение числа лактобактерий и избыточный рост *Gardnerella vaginalis, Bacteriodes, Mobiluncus* и *Peptostreptococcus*
Инкубационный период	—	5–28 дней	Не обязательно передается половым путем
Основные симптомы			
Зуд	Нет	От легкого до умеренного	Нет или легкий
Выделения	Минимальные	От умеренных до сильных	От небольших до умеренных
Боль	Нет	Незначительная	Редко
Воспаление вульвы	Нет	Часто	Редко
Характеристики выделений			
Количество	Скудные	Обильные	Умеренные
Цвет	Прозрачные, молочные	Желто-зеленые или серые	Серые
Консистенция	Хлопьевидные	Пенистые	Гомогенные
Вязкость	Текучие	Текучие	Текучие
Неприятный запах	Нет	Возможен	Да
Запах при добавлении КОН	Нет	Возможен	Характерный рыбный запах (амины)
pH	< 4,5	> 5,0	> 4,5
Диагноз			
Солевые капли	Эпителий и немного лейкоцитов	Лейкоциты; мобильные жгутиковые, чуть больше, чем лейкоциты	Эпителиальные клетки, усеянные бактериями (ключевые клетки), и лейкоциты
Окрашивание по Граму	Грамположительные и грамотрицательные палочки и кокки	Трихомонады	Преобладают грамотрицательные палочки и кокки, незначительное количество грамположительных палочек
Посев	Смешанная флора с преобладанием лактобацилл	Посев обычно не показан, доступны тесты на антитела и нуклеиновые кислоты	Бесполезен
Лечение	Успокаивание	Метронидазол или тинидазол	Метронидазол или клиндамицин

Сокращение: КОН — гидроксид калия.

моллюска и *Sarcoptes scabiei*. Наличие ИППП указывает на поведение, повышающее риск заражения ВИЧ (см. главу 125), поэтому соответствующие консультации и ВИЧ-тестирование должны быть обеспечены всем подросткам с ИППП. Заражение гонореей, хламидиями, сифилисом, генитальным герпесом и трихомониазом у детей до достижения пубертата (за исключением неонатального периода) указывает на половой контакт и означает необходимость расследования на предмет сексуального насилия (см. главу 22); диагноз ИППП у младенцев может быть результатом насилия или перинатальной инфекции. Связь сексуального насилия с вульвовагинитом и инфекцией ВПЧ, которая может быть результатом кожного папилломавируса, является менее очевидной.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ТАЗА

Распространение *N. gonorrhoeae* и/или *C. trachomatis* в эндометрий, фаллопиевы трубы и брюшину вызывает **воспалительные заболевания органов таза (ВЗОТ)**. Осложнения включают тубооваориальный абсцесс, перигепатит (**синдром Фитца — Хью — Куртиса**, воспаление печеночной капсулы) и бесплодие. Дифференциальный диагноз ВЗОТ включает внематочную беременность, септический аборт, торсию или разрыв овариальной кисты, инфекции мочевого тракта, аппендицит, мезентериальный лимфаденит и воспалительное заболевание кишечника. Ультразвуковое исследование органов малого таза может выявить утолщение придатков и является диагностическим методом выбора для исключения других возможных заболеваний. Минимальным диагностическим критерием ВЗОТ является боль в нижней части живота и болезненность матки, придатков и шейки при пальпации. Дополнительные критерии, подтверждающие диагноз, включают лихорадку, слизисто-гнойные выделения из влагалища, рыхлость шейки, присутствие большого количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании вагинального секрета, повышенные уровни воспалительных маркеров и выявление *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*. Подростки должны быть госпитализированы для лечения при отсутствии точного диагноза, а также беременности, отсутствии ответа на пероральную терапию в течение 72 часов, неспособности соблюдать режим терапии или

ТАБЛИЦА 116.4 Характеристики инфекций, передаваемых половым путем, вызывающих неязвенные симптомы на наружных гениталиях

ХАРАКТЕРИСТИКА	ГЕНИТАЛЬНЫЕ БОРОДАВКИ	ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ	ЛОБКОВЫЙ ПЕДИКУЛЕЗ
Возбудитель	Вирус папилломы человека (ВПЧ)	*Candida albicans*	*Phthirus pubis*
Инкубационный период/трансмиссия	Различный	Не характерна сексуальная трансмиссия	5–10 дней до появления вшей из яиц
Жалобы при обращении к врачу	Генитальные бородавки видны или ощущаются	Зуд и выделения из влагалища	Лобковый зуд, возбудителя можно увидеть, вши у полового партнера
Признаки	Твердые от серого до розового цвета единичные или множественные, бахромчатые безболезненные выросты на вульве, во влагалище, на шейке матки, половом члене, в промежности, анусе	Воспаление вульвы с густыми белыми творожистыми выделениями; pH < 4,5; тонкая, легко кровоточащая слизистая оболочка	Яйца (гниды) у основания лобковых волос, вши могут быть видны; экскориации и краснота на коже в результате инфестации
Клинические ассоциации	Цервикальная неоплазия, дисплазия	Оральные контрацептивы, диабет, антибиотики	—
Диагноз	Визуальный; большинство инфекций бессимптомны; белые пятна на кольпоскопии при обработке уксусом; увеличенные клетки с ореолом вокруг ядра и гиперхромными ядрами	КОН (10%): псевдогифы Окрашивание по Граму: грамположительные псевдогифы; среды Никерсона и Сабуро для посева	Визуальный; анамнез
Лечение	*Лечение, применяемое пациентом*: подофилокс раствор или гель, или имихимод крем	*Внутривлагалищные средства*: бутоконазол, или клотримазол, или миконазол, или нистатин *Перорально:* флуконазол	Перметрин 1%-ный крем или пиретрин с пиперонил бутоксидом
	Лечение, применяемое врачом: криотерапия (жидкий азот, криозонд); топический подофиллин (смола); трихлоруксусная или дихлоруксусная кислота; хирургическое удаление		

Сокращение: КОН — гидроксид калия.

непереносимости лечения, тубооовариальном абсцессе или тяжелом течении заболевания с высокой температурой, тошнотой и рвотой. Рекомендованное парентеральное лечение госпитализированных пациенток включает цефотетан или цефокситин плюс доксициклин перорально. При амбулаторном лечении назначается цефтриаксон (250 мг, одна доза внутримышечно) плюс доксициклин (100 мг перорально 2 раза в день) в течение 14 дней с добавлением или без добавления метронидазола (500 мг 2 раза в день перорально в течение 14 дней). Контрольное обследование проводится через 72 часа.

ГОНОРЕЯ (*NEISSERIA GONORRHOEAE*)

Neisseriae gonorrhoeae, грамотрицательные бактерии, часто при микроскопическом исследовании выглядят как диплококки (двойные кокки). Гонорея является самой распространенной ИППП среди подростков. Самая высокая заболеваемость в США отмечается в возрастной группе от 15 до 24 лет и варьирует в зависимости от расы и пола; у мужчин болезнь встречается чаще, чем у женщин. Бактерия вызывает инфекцию в месте попадания в организм, что обычно приводит к слизисто-гнойному цервициту и уретриту (таблица 116.1), однако инфекция может развиться также в прямой кишке и глотке. Диссеминированная гонококковая инфекция является следствием гематогенного распространения и приводит к образованию петехиальных или пустулезных повреждений на коже конечностей, асимметричной полиартралгии, теносиновиту или олигоартикулярному септическому артриту и иногда к эндокардиту или менингиту. Перинатальная трансмиссия материнской инфекции может привести к неонатальному сепсису, менингиту (см. главу 65) и офтальмии новорожденных (см. главу 119).

Гонококковая инфекция диагностируется с помощью посева мазков из эндоцервикса (у женщин) или уретры (у мужчин) или с помощью тестов амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) с использованием материала мазков из эндоцервикса, влагалища, уретры, глотки или образцов мочи. Культивирование выполняется при отсутствии эффекта лечения для определения чувствительности возбудителя. Оно является предпочтительным диагностическим методом в случае подозрения на сексуальное насилие, поскольку при использовании метода ТАНК возможны ложноположительные результаты из-за кросс-реакции с негонококковыми штаммами *Neisseria*.

Лечение должно быть эффективным как против *N. gonorrhoeae*, так и против *C. trachomatis* из-за высокой частоты коинфекции. Повышение резистентности к фторхинолонам ограничивает терапевтические опции. Единичная внутримышечная доза цефтриаксона (250 мг) в сочетании с единичной пероральной дозой азитромицина (1 г) рекомендуется при неосложненной гонококковой инфекции шейки матки, уретры и прямой кишки. Добавление азитромицина предотвращает развитие резистентности *N. gonorrhoeae,* а также служит эмпирической терапией инфекции *C. trachomatis*. Госпитализация и лечение цефтриаксоном в течение 7–28 дней в зависимости от диагноза плюс единичная доза азитромицина рекомендуются в случае диссеминированной гонококковой инфекции.

ХЛАМИДИИ (*CHLAMYDIA TRACHOMATIS*)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Дизурия
Боль в мошонке
Аномальное влагалищное кровотечение
Выделения из влагалища

Хламидии являются облигатными внутриклеточными бактериями с двухфазным жизненным циклом. В своей внеклеточной форме они существуют как относительно инертные элементарные тельца, а после фагоцитирования — как ретикулярные тельца, активно размножающиеся внутри фагосомы. Ретикулярные тельца размножаются бинарным делением и через 48–72 часа реорганизуются в элементарные тельца, высвобождаемые из клеток. Хламидии инфицируют безресничные клетки плоско-столбчатого и переходного эпителия, выстилающего слизистую оболочку уретры, шейки матки, прямой кишки и конъюнктивы. Частота хламидийной инфекции — самая высокая среди лиц до 25-летнего возраста, и ежегодный скрининг рекомендуется всем сексуально активным женщинам в этой возрастной группе.

Существует по крайней мере 18 сероваров *C. trachomatis*. Серовары от A до C вызывают трахому, инфекцию глаз, в итоге приводящую к слепоте из-за экстенсивного локального рубцевания; серовары B и от D до K вызывают уретрит, цервицит, ВЗОТ, инклюзионный конъюнктивит у новорожденных и пневмонию у младенцев; серовары L13 вызывают венерическую лимфогранулему — редкую инфекцию, которая характеризуется язвенными поражениями гениталий, вслед за которыми развивается односторонний болезненный паховый лимфаденит.

Хламидии являются самыми частыми бактериальными ИППП у подростков и ответственны за большинство случаев **негонококкового уретрита и цервицита** (таблица 116.1). Соотношение женщин и мужчин составляет 2,5:1. У мужчин симптомы включают дизурию и слизисто-гнойные выделения, хотя инфекция может быть бессимптомной. У женщин инфекция чаще протекает бессимптомно или с минимальными симптомами, включая дизурию, небольшую боль в животе или влагалищные выделения. У девочек препубертатного возраста может присутствовать вагинит. По крайней мере 30% пациентов с гонококковым цервицитом, уретритом, проктитом или эпидидимитом имеют коинфекцию *C. trachomatis*.

Хламидийные инфекции обычно диагностируются с помощью теста амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) на образцах вагинальных, цервикальных и уретральных секретов и первой утренней мочи. Амплификационные тесты вытеснили менее чувствительные посевы и иммуноферментные анализы (ELISA). Для проведения ТАНК могут использоваться образцы мочи и влагалищных секретов у девочек при подозрении на сексуальное насилие. Посев по-прежнему является предпочтительным для диагностики урогенитальных инфекций у мальчиков и для оценки экстрагенитальных инфекций *C. trachomatis* у мальчиков и девочек.

Эффективное лечение *C. trachomatis* включает единичную пероральную дозу азитромицина (1 г) или доксициклин в течение 7 дней. Пациентам рекомендуется избегать незащищенного секса до тех пор, пока все их половые партнеры не будут протестированы и пролечены. Тесты, указывающие на излечение, рекомендуются только в тех случаях, если есть сомнения в соблюдении режима терапии, симптомы персистируют или подозревается повторная инфекция.

СИФИЛИС (TREPONEMA PALLIDUM)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Выделения из влагалища
Лихорадка и сыпь
Лимфаденопатия
Петехии/пурпура

Возбудителем сифилиса является *Treponema pallidum*, длинная, тонкая, извитая спирохета. Она обычно не культивируется в лабораторных условиях, но ее можно увидеть при темнопольной микроскопии. Без лечения заболевание прогрессирует и проходит несколько клинических стадий (таблица 116.2). **Первичный сифилис** проявляется единичной безболезненной язвой, или шанкром, обычно на гениталиях, которая появляется примерно через 3 недели после заражения и затем исчезает через несколько недель. **Вторичный сифилис** развивается 4–8 недель спустя и проявляется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и диссеминированной макуло-папулезной сыпью, которая также присутствует на ладонях и подошвах. На слизистых оболочках и коже, особенно на влажных участках вокруг вульвы и ануса, появляются повреждения, сифилитические бляшки и **широкие кондиломы**, которые заразны. Вторичный сифилис разрешается спонтанно в течение 3–12 недель. **Третичный сифилис** является медленно прогрессирующим заболеванием, поражающим сердечно-сосудистую, нервную и опорно-двигательную систему, и проявляется через 15–30 лет после первичной инфекции. **Латентный сифилис** бессимптомен и обнаруживается только при серологическом тестировании. Ранний латентный сифилис указывает на заражение в течение предшествующего года; остальные случаи латентного сифилиса обозначаются как поздний латентный сифилис или латентный сифилис неизвестной продолжительности. Инфекция может передаваться от беременной женщины плоду, приводя к **врожденному сифилису** (см. главу 66).

Диагноз сифилиса основан на серологических тестах. Есть различные виды серологического тестирования на сифилис; для подтверждения диагноза требуются как **тесты на нетрепонемные антигены** — тест **Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL)**, быстрый тест на определение плазменных реагинов (RPR) — так и **тесты на трепонемные антитела**: **микрогемагглютинационный тест на *Treponema pallidum* (МГА-ТР) — тест с абсорбцией флуоресцентных трепонемных антител (ФТА-абс)**, различные иммуноферментные и хемилюминесцентные тесты. Алгоритм скрининга на сифилис начинается со скрининг-специфического трепонемного иммуноферментного или хемилюминесцентного анализа. Скрининг на трепонемные антитела выявляет лиц с активным заболеванием, но будет положительным и у тех, кто успешно

вылечился от сифилиса, или у тех, кто вылечился не полностью; возможны также ложноположительные результаты. После положительного результата скринингового теста на трепонемные антитела проводится нетрепонемный тест с определением титра. Титр может помочь в выборе лечения, поскольку увеличивается с длительностью инфекции и снижается в ответ на терапию. Отрицательный результат нетрепонемного теста должен быть подтвержден еще одним трепонемным тестом для подтверждения результата первого теста на трепонемные антитела. Неколичественный VDRL-тест может быть выполнен с использованием цереброспинальной жидкости, но не является чувствительным. Ревматические заболевания, а также другие инфекции могут дать ложноположительные результаты VDRL-теста. Темнопольная микроскопия отделяемого из шанкра, со слизистой оболочки или кожных повреждений позволяет увидеть движущиеся спирохеты.

Лечением выбора для всех стадий сифилиса является парентеральный пенициллин G. Первичный, вторичный и ранний латентный сифилис лечится единичной внутримышечной дозой бензатин пенициллина G. Третичный, поздний, латентный сифилис и латентный сифилис неизвестной продолжительности лечатся тремя дозами с интервалом в одну неделю. Нейросифилис лечится внутривенным водным раствором кристаллического пенициллина G в течение 10–14 дней. Системная **фебрильная реакция Яриша — Герксгеймера** может развиться в течение первых 24 часов после начала терапии пенициллином.

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в горле
Дизурия
Выделения из влагалища
Везикулы и буллы
Лихорадка и сыпь
Лимфаденопатия

Вирусы простого герпеса ВПГ-1 и ВПГ-2 являются крупными вирусами с двуцепочечной ДНК из семейства герпесвирусов с линейным геномом, содержащимся в икосаэдрическом капсиде. Между типами 1 и 2 существует высокая гомология ДНК. Первоначально вирус инфицирует слизистые поверхности и проникает в кожные нейроны, где мигрирует по аксонам в сенсорные ганглии. Вирусная репликация происходит в ганглиях, и вирус движется вдоль аксона, инфицируя и разрушая эпителиальные клетки. У иммунокомпрометированных пациентов инфекция может диссеминировать в другие органы. Вирус латентно сохраняется в ганглиях, где его реактивация и репликация периодически стимулируется неким неизвестным событием. Хотя любой из этих вирусов может обнаруживаться в любой локализации, ВПГ-1 чаще поражает центральную нервную систему, глаза и ротовую полость, тогда как ВПГ-2 чаще обнаруживается в половых органах. Возможна повторная инфекция другим типом или другим штаммом вируса того же типа.

Первичный генитальный герпес характеризуется множественными болезненными группами пузырьков или язвенных повреждений, покрытых корочкой, на эритематозном основании на наружных половых органах (см. таблицу 116.2). У женщин может быть также вовлечена шейка матки. Симптомы могут включать лихорадку, регионарную лимфаденопатию, выделения и дизурию. Первичное заболевание длится 10–20 дней; иногда оно протекает бессимптомно. Вторичные высыпания вследствие реинфекции или реактивации вируса менее выражены и не связаны с системными симптомами. При первичной инфекции вирус является заразным примерно в течение 11 дней, и заболевание разрешается через 20 дней от начала образования пузырьков и язвочек. При рецидивах распространение вируса длится в среднем 4 дня, и симптомы проходят в течение 9–10 дней. Многие люди переживают 4–6 рецидивов в течение года. Некоторые первичные эпизоды и многие рецидивы бессимптомны.

Вирусный посев и полимеразная цепная реакция (ПЦР) являются предпочтительными методами диагностики; посев обычно демонстрирует цитопатический эффект через 1–3 дня и редко занимает более 5 дней. ПЦР имеет бóльшую чувствительность по сравнению с посевом. После первичной инфекции вирус выделяется периодически, поэтому во время латентной инфекции ни посев, ни ПЦР его не выявляют. Серологическое тестирование полезно только при первичной инфекции (чтобы продемонстрировать сероконверсию между сывороткой в остром периоде и периоде выздоровления); положительный результат серологии сохраняется на всю жизнь. Определение титра не дает преимуществ при выборе терапии рецидивов.

Пероральный прием фамцикловира и валацикловира ослабляет симптомы и сокращает длительность эпизода при первичной инфекции, а также может снизить число рецидивов. Супрессивная терапия один раз в день снижает частоту рецидивов генитального герпеса на > 75%, и если симптомы появляются, они обычно легкие. Местная гигиена и сидячие ванны могут уменьшить дискомфорт. Использование презервативов защищает от передачи ВПГ при половом контакте.

ТРИХОМОНИАЗ (*TRICHOMONAS VAGINALIS*)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномальное влагалищное кровотечение
Выделения из влагалища

Трихомониаз вызывается простейшим организмом *Trichomonas vaginalis* и часто связан с другими ИППП, такими как гонорея и хламидиоз. Инфекция бессимптомна у 75–80% пациентов. У мужчин симптомами являются уретрит, у женщин — вагинит с жидкими пенистыми желто-зелеными выделениями с неприятным запахом, раздражение вульвы и «клубничные» кровоизлияния на шейке матки (см. таблицу 116.3). Диагноз ставится на основании визуализации подвижных жгутиковых организмов в моче или влажном микроскопическом образце, однако у симптоматических женщин имеет чувствительность только 60–70%.

Тест амплификации нуклеиновых кислот с использованием образцов влагалищных, эндоцервикальных секретов и мочи имеет чувствительность 95–100% и такую же специфичность. В последнее время стало доступным быстрое тестирование по месту обращения; результат получают в течение 10 минут. Рекомендуется также лечение половых партнеров больного единичной дозой перорального метронидазола или тинидазола.

ГЕНИТАЛЬНЫЕ БОРОДАВКИ (*ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА*)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Охриплость
Выделения из влагалища

Вирус папилломы человека (ВПЧ), причина генитальных бородавок (**остроконечных кондилом**), является самой распространенной ИППП в США с максимальным преобладанием среди лиц в возрасте 15–24 лет. Большинство ВПЧ-инфекций являются бессимптомными или субклиническими (90%) и проходят сами в течение двух лет. ВПЧ типов 6 и 11 вызывают 90% генитальных бородавок и не являются онкогенными; типы 16 и 18 связаны с 70% случаев рака шейки матки. Типы 31, 33, 45 и 52 также являются онкогенными.

Генитальные бородавки появляются на плоском эпителии и слизистых оболочках половых органов и промежности у мужчин и женщин (таблица 116.4). Генитальные бородавки обычно твердые, множественные, имеют цвет от серого до розового. Без лечения генитальные бородавки могут остаться неизменными, увеличиться в размере или количестве или исчезнуть спонтанно. Бородавки могут стать болезненными в случае мацерации или вторичной инфекции. Диагноз обычно ставится на основе визуального осмотра и не требует биопсии. Дифференциальный диагноз включает широкие кондиломы (вторичный сифилис) и опухоли.

Целью лечения является удаление симптоматических бородавок и достижение ремиссии. Терапевтические опции направлены на разрушение инфицированного эпителия; лечение, применяемое самим пациентом, включает подофилокс, синекатехины или имихимод; в медицинских учреждениях используют криотерапию жидким азотом или криозондом и трихлоруксусную или дихлоруксусную кислоту. Альтернативным методом является хирургическое удаление. Эффективны также введение интерферона внутрь повреждения и лазерная хирургия. Факторы, влияющие на выбор лечения включают количество бородавок, их размер, анатомическую локализацию, морфологию, предпочтения пациента, стоимость, удобство, побочные эффекты и опыт врача. Рецидивы нередки и часто бывают бессимптомными.

ЛОБКОВЫЕ ВШИ (*PHTHIRUS PUBIS*)

Причиной лобкового педикулеза является инфестация **лобковыми вшами**. Инфекция передается при половом контакте. Вошь живет на лобковых волосах, где вызывает характерный интенсивный зуд (см. таблицу 116.4). Диагноз ставится клинически, поскольку вши видны невооруженным глазом. Эритематозные папулы и **яйца (гниды)** не видны до полового созревания. Лечение состоит в советах по соблюдению гигиены и применении противопедикулезных средств: крем пермитин 1%-ный или пиретрины с пиперонил бутоксидом. Постельные принадлежности и нательное белье необходимо стирать и сушить в стиральной машине при высокой температуре. Применение фумигаторов в жилых помещениях не обязательно.

ГЛАВА 117

Остеомиелит

ЭТИОЛОГИЯ

Острый гематогенный остеомиелит является самым распространенным проявлением остеомиелита у детей и развивается как результат бактериемии. **Подострый остеомиелит** может развиться после локальной инфекции из-за проникающей травмы и не связан с системными симптомами; **хронический остеомиелит** является следствием отсутствия лечения или неадекватного лечения остеомиелита (обычно подострого).

У детей после неонатального периода, не имеющих гемоглобинопатий, костные инфекции развиваются почти исключительно в метафизах длинных костей из-за медленного кровотока по извитым сосудистым петлям, характерным для этой анатомической области. Часто имеются сведения о предшествующих непроникающих травмах, которые могут привести к локальному повреждению кости, предрасполагающему к инфекциям. Костные инфекции у детей с серповидно-клеточной болезнью развиваются в диафизах длинных костей, возможно, как последствие предшествующего очагового инфаркта. У детей до 12–18 месяцев капилляры проходят сквозь ростовую пластинку, позволяя инфекции распространяться через эпифиз, что приводит к гнойному артриту, а у детей более старшего возраста инфекция ограничивается метафизом, поскольку сосуды уже не пересекают эпифизарную пластинку (рис. 117.1 A и B).

Staphylococcus aureus становится причиной более 80% острых инфекций скелета. Другие причины включают стрептококков группы A и *Streptococcus pneumoniae*. *Neisseria meningitidis, Mycobacterium tuberculosis, Bartonella henselae, Actinomyces spp* и анаэробы являются менее распространенными возбудителями. Стрептококки группы B и кишечные грамотрицательные бактерии чаще всего вызывают инфекции у новорожденных. Серповидно-клеточная болезнь и другие гемоглобинопатии являются факторами, предрасполагающими к остеомиелиту, вызванному сальмонеллой и *S. aureus.* Остеомиелит, вызванный *Pasteurella multocida* может быть связан с укусом кошки или собаки. Использование ПЦР показывает, что значительная доля **остеомиелита с отрицательным результатом посева** вызвана *Kingella kingae,* особенно у детей до 5-летнего возраста. Конъюгированная вакцина значительно снизила частоту инфекций *Haemophilus influenzae* типа b.

Подострая очаговая инфекция костей, вызванная *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus,* обычно развивается после **колотой раны** стопы, полученной при ходьбе. **Хондрит**,

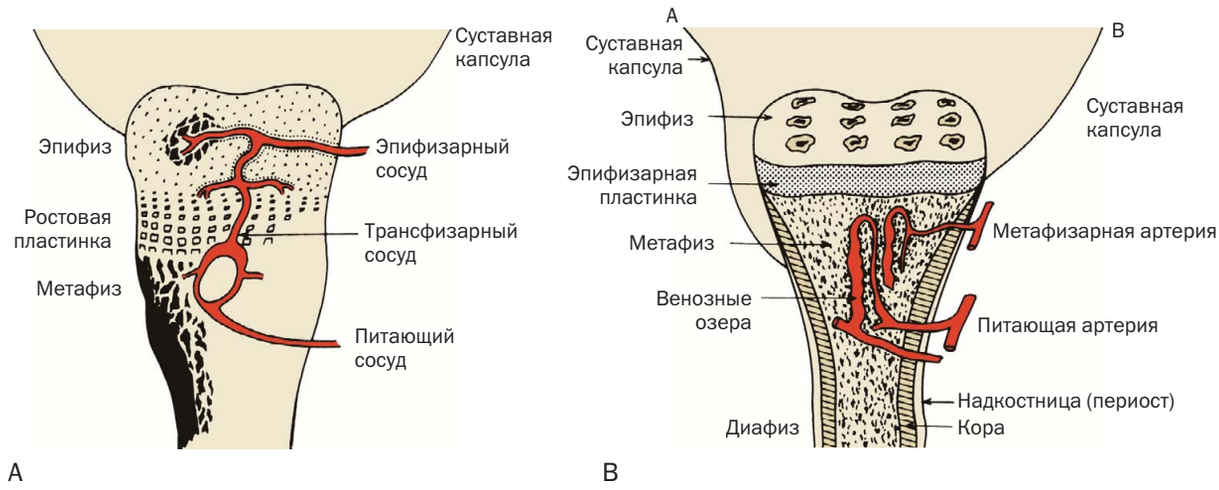


РИС. 117.1 (A) Основные костные структуры у младенца до созревания эпифизарной пластинки. Отмечается сквозной сосуд, соединяющий кровоснабжение эпифиза и метафиза, что облегчает распространение инфекции между этими анатомическими областями. **(B)** Основные костные структуры у ребенка. Суставная капсула А прикрепляется ниже эпифизарной пластинки (бедро, локоть, лодыжка, плечо). Разрыв метафизарного абсцесса в этих костях может привести к пиоартрозу (скоплению гноя в полости сустава). Суставная капсула В прикрепляется к эпифизарной пластинке (трубчатые кости). Разрыв метафизарного абсцесса в этих костях может привести к субпериостальному абсцессу, но редко приводит к сопутствующему пиоартрозу. (Источник: Gutman LT. Acute, subacute and chronic osteomyelitis and pyogenic arthritis in children. *Curr Probl Pediatr*. 1985; 15: 1–72.)

вызванный *Pseudomonas,* выраженно ассоциируется с ранами, полученными при проколах подошвы кроссовок, во вспененных стельках которых накапливаются *Pseudomonas. S. aureus* является самым распространенным возбудителем хронического остеомиелита. **Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит** является аутовоспалительным неинфекционным синдромом, который характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки, болью в костях и радиографическими признаками остеомиелита. Он часто поражает те кости, в которых редко развивается острый гематогенный остеомиелит, такие как ключица, лопатка или мелкие кости кистей и стоп. Патогены не идентифицируются при посеве, а при гистопатологическом исследовании обнаруживаются плазмацитарные инфильтраты.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Остеомиелит может развиться в любом возрасте, но чаще встречается у детей 3–12 лет; мальчики болеют вдвое чаще, чем девочки. Остеомиелит как результат проникающей травмы или болезни периферических сосудов более характерен для взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Боль в колене
Боль в конечностях
Ригидная или болезненная шея
Лихорадка без определенного источника
Лихорадка неясного происхождения

Самой частой жалобой при обращении является очаговая боль, точечная болезненность в области над пораженной костью, теплота на ощупь, краснота и припухлость. Лихорадка, анорексия, раздражительность и летаргия могут сопровождать очаговые симптомы. Способность выдерживать вес, а также активные и пассивные движения пораженной конечности снижены, напоминая паралич (псевдопаралич). Из-за мышечных спазмов бывает трудно провести осмотр. У маленьких детей может быть вовлечено пространство соседнего сустава, что подтверждается болью и минимальной амплитудой движения в пораженном суставе (см. главу 118).

Обычно остеомиелит затрагивает только одну кость. Бедренная, большеберцовая и плечевая кости поражены примерно у 2/3 пациентов. Около 15% случаев связаны с вовлечением костей кистей и стоп и 10% — с вовлечением тазовых костей. Позвоночный остеомиелит примечателен медленным постепенным дебютом, неопределенными симптомами, болью в спине, эпизодами компрессии спинного мозга и обычно не связан с лихорадкой и системной токсичностью. Пациенты с остеомиелитом таза могут жаловаться на лихорадку, хромоту, неопределенные боли в животе, бедре и в паху. **Пиомиозит** тазовых мышц может мимикрировать под остеомиелит.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лейкоцитоз отмечается не всегда. Посевы крови важно, но во многих случаях бывают отрицательными. Повышение уровней реактантов острой фазы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) является характерным, но не специфическим признаком. Серия анализов на СОЭ и СРБ необходима для мониторинга течения болезни и ответа на терапию. Подтверждением диагноза является периостальная или метафизарная пункция. Выявление бактерий в аспирате с помощью окрашивания по Граму помогает установить диагноз в течение нескольких часов после появления симптомов.

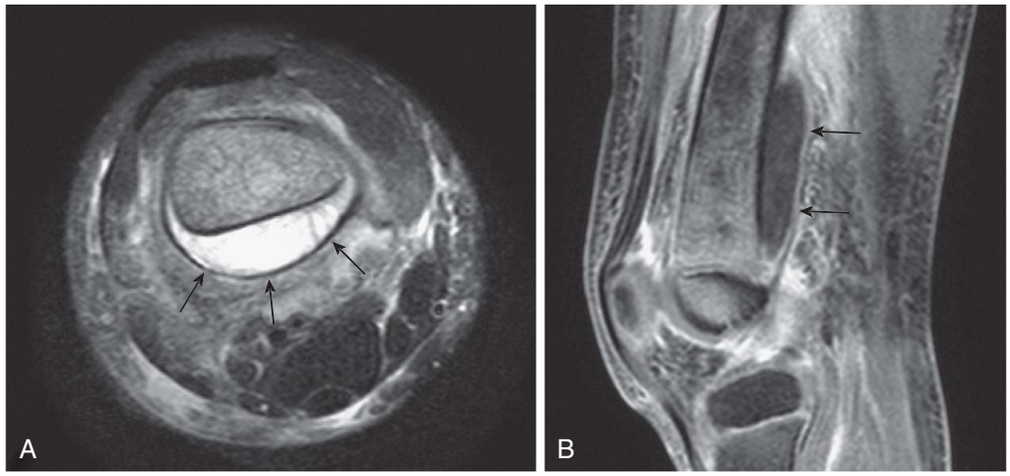


РИС. 117.2 Острый остеомиелит дистального отдела бедренной кости у мальчика 5 лет. **(A)** T2-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) с жироподавлением в аксиальной проекции показывает крупный субпериостальный абсцесс (стрелки) в задней части кости. Усиленный сигнал внутри кости, наряду с отеком прилегающих мягких тканей. **(B)** T2-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолиниевым контрастом и жироподавлением в сагиттальной проекции показывает продольное распространение того же абсцесса и его стенку с усиленным сигналом (стрелки). (Источник: Kan JH, Azouz EM. Musculoskeletal infections. In: Coley BD, ed. *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. Fig. 138.13.)

Обычная рентгенограмма может продемонстрировать отек мягких тканей в виде **исчезновения границы жировой клетчатки** в первые три дня после развития симптомов, однако костные повреждения, такие как **периостальная реакция** (подъем надкостницы) и **разрушение костной ткани**, обнаруживаются только спустя 10–14 дней после появления симптомов. **Абсцесс Броди** является подострым внутрикостным абсцессом, не имеющим выхода в субпериостальное пространство и классически локализованным в дистальном отделе большеберцовой кости. **Секвестры**, аваскулярные участки кости, отделенные от соседней костной ткани, часто покрыты утолщенной оболочкой (*лат.* **involucrum**) и являются характерными признаками хронического остеомиелита.

Радионуклидное сканирование сейчас все больше вытесняется магнитно-резонансной томографией (МРТ), чувствительной к воспалительным изменениям костного мозга даже на ранних стадиях остеомиелита (рис. 117.2). Сканирование с использованием технеция-99 информативно при мультифокальном заболевании.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Остеомиелит следует отличать от инфекционного артрита (см. главу 118), целлюлита, пиомиозита, фасциита, дискита, травмы, ювенильного идиопатического артрита, костных кист, гистиоцитоза и злокачественных опухолей.

ЛЕЧЕНИЕ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Лихорадка без определенного источника

Первоначальная терапия остеомиелита зависит от возбудителя, наиболее вероятного для ребенка данного возраста, окрашивания по Граму костного аспирата и сопутствующих заболеваний (таблица 117.1). Терапия включает антибиотики, эффективные в отношении *S. aureus* и *Kingella kingae,* такие как цефазолин и нафциллин. Клиндамицин и ванкомицин используются при подозрении на инфекцию метициллин-резистентным *S. aureus,* исходя из истории болезни пациента или эпидемиологических данных по месту проживания. Пациентам с серповидно-клеточной болезнью показана терапия антибиотиками, эффективными в отношении *Salmonella* и *S. pneumoniae*.

Ответ на внутривенные антибиотики обычно наблюдается через 48 часов. Отсутствие улучшения через 48 часов явно свидетельствует о необходимости хирургического дре-

ТАБЛИЦА 117.1 Рекомендованная антибиотикотерапия при остеомиелите у детей

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПАТОГЕН	РЕКОМЕНДОВАННАЯ ТЕРАПИЯ*
ОСТРЫЙ ГЕМАТОГЕННЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ	
Staphylococcus aureus	
Метициллин-чувствительный	Нафциллин (или оксациллин) или цефазолин
Метициллин-резистентный	Клиндамицин, или ванкомицин, или линезолид
Streptococcus pyogenes (стрептококк группы А)	Ампициллин/амоксициллин
Streptococcus pneumoniae	Ампициллин/амоксициллин, или цефтриаксон/цефотаксим, или ванкомицин
ПОДОСТРЫЙ ОЧАГОВЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ	
Pseudomonas aeruginosa	Цефтразидим, или пиперациллин-тазобактам или ципрофлоксацин
Kingella kingae	Ампициллин/амоксициллин или цефотаксим

* Оптимальная специфическая терапия основана на чувствительности выделенного организма.

нирования или об инфекции необычным патогеном. Хирургический дренаж показан при распространенном, тяжелом, хроническом или атипичном заболевании; присутствии абсцесса, вовлечении тазобедренного сустава, секвестрах или компрессии спинного мозга. Антибиотики назначаются минимум на 6–8 недель. После первичной терапии в стационаре и получения адекватного клинического ответа, включая снижение СОЭ и СРБ, можно выписать пациента на домашнее лечение (пероральные или внутривенные антибиотики) при условии соблюдения режима терапии. Внутривенное введение антибиотиков в домашних условиях ассоциируется с повышенной частотой нежелательных эффектов и необходимостью внеплановых визитов врача.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Осложнения острого остеомиелита отмечаются редко и обычно после неадекватной или запоздалой терапии или сопутствующей бактериемии. Сосудистая недостаточность, которая влияет на доставку антибиотика, или травма связаны с более высоким риском осложнений.

Гематогенный остеомиелит имеет благоприятный прогноз при своевременном лечении и выполнении хирургического дренажа при необходимости. Худшие исходы отмечаются у младенцев и детей при вовлечении тазобедренного или плечевого сустава (см. главу 118). Примерно 2–4% острых инфекций рецидивируют, несмотря на адекватную терапию, и примерно 25% не отвечают на хирургическое лечение и длительную терапию антибиотиками, что в итоге приводит к потере кости, образованию свища или ампутации (хотя и редко). Последствия, связанные с нормальным ростом скелета, чаще всего отмечаются при развитии остеомиелита у новорожденных.

ПРОФИЛАКТИКА

Эффективной профилактики гематогенного остеомиелита, вызванного *S. aureus,* не существует. Всеобщая иммунизация детей против *Haemophilus influenzae* типа b практически устранила серьезные инфекционные заболевания, вызванные этим организмом, включая инфекции костей и суставов.

Детям с колотыми ранами на стопе необходимо быстрое промывание и очищение раны и противостолбнячная профилактика. Значение пероральной антибиотикопрофилактики для предотвращения остеомиелита после проникающей травмы не установлено.

ГЛАВА 118
Инфекционный артрит

ЭТИОЛОГИЯ

Инфекционный артрит (**гнойный** или **септический артрит**) является серьезной бактериальной инфекцией суставного пространства, вызываемой гематогенным распространением бактерий. Реже причиной инфекционного артрита является попадание инфекции в сустав из окружающих мягких тканей или непосредственное заражение вследствие проникающей травмы. Распространение остеомиелита в суставное пространство гораздо чаще встречается у детей в возрасте до 18 месяцев и объясняется проникновением возбудителей по трансфизарным сосудам (см. рис. 117.1 А). Бактерии, вызывающие инфекционный артрит, обычно те же, что вызывают остеомиелит (таблица 118.1). Артрит также может быть вызван болезнью Лайма (см. главу 122).

ТАБЛИЦА 118.1 Патогенные организмы, вызывающие артрит у детей

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ	РЕДКИЕ
МЛАДЕНЦЫ ДО 2 МЕСЯЦЕВ	
Стрептококки группы B	*Neisseria gonorrhoeae*
Staphylococcus aureus	*Candida*
Escherichia coli	
Klebsiella pneumoniae	
МЛАДЕНЦЫ СТАРШЕ 2 МЕСЯЦЕВ И ДЕТИ (ДО ЗРЕЛОСТИ)	
Staphylococcus aureus	Анаэробные бактерии
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Стрептококки группы A	Энтеробактерии
Kingella kingae	*Haemophilus influenzae тип b**
Neisseria gonorrhoeae	*Mycobacterium tuberculosis*
Borrelia burgdorferi (болезнь Лайма)	
РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ	
Yersinia enterocolitica	
Campylobacter jejuni	
Shigella flexneri	
Chlamydia trachomatis	
Salmonella	
Стрептококки группы A	
Neisseria meningitidis	
Coccidioides immitis	
Вирус краснухи	

* Частота инвазивных инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae тип b*, значительно снизилась после введения вакцинации.

Артрит, вызванный **диссеминированной гонококковой инфекцией**, включает реактивную и гнойную формы на ранней и поздней стадии гонококковой инфекции, соответственно. Если не лечить генитальную инфекцию, развивается гонококцемия с лихорадкой, полиартикулярным симметричным артритом и сыпью, известная как **синдром артрита-дерматита**. На этой стадии бактериальный посев синовиальной жидкости стерильный, несмотря на высокую частоту бактериемии. Моноартикулярный артрит крупных несущих суставов развивается спустя несколько дней или недель. Посев синовии на этой стадии часто выявляет патоген.

Реактивный артрит является иммуно-опосредованным воспалением синовии, которым сопровождается бактериальная или вирусная инфекция, в особенности инфекция *Chlamydia trachomatis, Yersinia* и другими кишечными инфекциями. Реактивный артрит тазобедренного сустава у детей 3–6 лет известен как **токсический**, или **транзиторный синовит** (см. главу 200).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекционный артрит более распространен среди детей младше 5 лет и подростков.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Артрит
Боль в колене
Боль в конечностях

Типичные проявления гнойного артрита включают вовлечение одного сустава с покраснением, теплотой на ощупь, отеком и болезненностью кожи над пораженным суставом с пальпируемым выпотом и выраженным снижением амплитуды движений в суставе из-за боли. Начало может быть внезапным или постепенным с симптомами, заметными только при движении сустава, например при надевании подгузников или когда родителям становятся заметны ограничения движения или хромота. Маленькие дети могут отказываться ходить или хромать при ходьбе. При септическом артрите тазобедренного сустава нижняя конечность может быть повернута кнаружи и согнута для минимизации боли от давления на суставную капсулу. Аналогичным образом коленный и плечевой суставы поддерживаются в согнутом состоянии. Суставы нижних конечностей поражаются наиболее часто: коленные (40%), тазобедренные (20%) и голеностопные (14%). Мелкие суставы, например кисти, обычно поражаются в случае проникающей травмы или удара сжатым кулаком.

Незначительные симптомы со стороны мочеполового тракта, которые часто остаются без внимания, могут предшествовать развитию раннего синдрома артрита-дерматита, связанного с диссеминированной гонококковой инфекцией. История фебрильного заболевания, предшествующего развитию моноартикулярного артрита, характеризует поздний гонококковый артрит.

Реактивный артрит обычно симметричный и поражает несколько суставов, в основном крупных (тазобедренный сустав). У пациентов могут быть предшествующие эпизоды гастроэнтерита или уретрита. Уретрит может появиться одновременно с артритом.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) являются обычными признаками. Артроцентез важен для установления причины артрита (таблица 118.2). Подросткам с острым инфекционным артритом необходимо провести осмотр уретры, шейки матки, прямой кишки и горла, а также посевы и тесты амплификации нуклеиновых кислот для выявления потенциальной инфекции *Neisseria gonorrhoeae*.

Посевы крови и суставной жидкости положительны в 50% случаев. В суставной жидкости с признаками пиогенной ин-

ТАБЛИЦА 118.2 Характеристики синовиальной жидкости при различных заболеваниях суставов

СОСТОЯНИЕ/ ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВИД	ЛЕЙКОЦИТЫ (КОЛИЧЕСТВО $мм^3$/Л)	ПМЯ	МУЦИНОВЫЙ СГУСТОК	РАЗНИЦА В СОДЕРЖАНИИ ГЛЮКОЗЫ МЕЖДУ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЬЮ И КРОВЬЮ (МГ/ДЛ)	КОММЕНТАРИИ
Норма	Прозрачная, желтая	0–200 (200)*	< 10	Плотный	Нет разницы	—
Травма	Прозрачная, мутная или кровянистая	50–4000 (600)	< 30	Плотный	Нет разницы	Часто при гемофилии
Системная красная волчанка	Прозрачная или слегка мутная	0–9000 (3000)	< 20	Плотный — плотноватый	Нет разницы	Положительные волчаночные клетки, сниженный комплемент
Ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит, воспалительное заболевание кишечника	Мутная	250–80 000 (19 000)	> 70	Рыхлый	30	Положительный посев, положительное окрашивание по Граму
Пиогенная инфекция	Мутная	10 000–250 000 (80 000)	> 90	Рыхлый	50–90	Положительный результат посева
Туберкулез	Мутная	2500–100 000 (20 000)	> 60	Рыхлый	40–70	Положительный результат посева, тест PPD или тест высвобождения гамма-интерферона, кислотоустойчивое окрашивание
Артрит Лайма	Мутная	500–100 000 (20 000)	> 60	Рыхлый	70	Укус клеща или мигрирующая эритема и поездки с факторами риска

* Среднее значение в скобках.
Сокращения: ПМЯ — полиморфноядерные, PPD (purified protein derivative) — очищенный белковый дериват (туберкулиновая проба).

фекции бактериальные патогены могут не обнаруживаться даже без предшествующей антибиотикотерапии из-за бактериостатических свойств синовиальной жидкости. Окрашивание по Граму часто оказывается информативным, даже если результаты посева отрицательны. Все отрицательные образцы должны быть исследованы методом ПЦР для выявления *Kingella.* Ультразвуковое исследование полезно для выявления суставного выпота и является диагностической процедурой выбора для оценки гнойной инфекции тазобедренного сустава. Обычная рентгенограмма редко дает дополнительную информацию. Рентген может показать отек суставной капсулы, расширение суставного пространства и смещение соседней нормальной границы жировой клетчатки. Радионуклидное сканирование имеет ограниченное применение, хотя МРТ может быть полезной для исключения сопутствующей инфекции костей или глубоких абсцессов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз инфекционного артрита у младенцев, детей и подростков включает другие инфекции, аутоиммунные заболевания, ревматическую лихорадку, злокачественные опухоли и травмы.

Гнойный артрит необходимо отличать от болезни Лайма, остеомиелита, гнойного бурсита, фасциита, миозита, целлюлита и абсцессов мягких тканей. Абсцесс поясничной мышцы характеризуется лихорадкой и болью при сгибании и ротации тазобедренного сустава. Следует отличать инфекционный артрит от ювенильного идиопатического артрита, болезни Кавасаки, пурпуры Геноха — Шенлейна, других ревматических заболеваний и болезни Крона. В большинстве случаев при этих заболеваниях симметричное вовлечение множественных суставов позволяет исключить диагноз инфекционного артрита. **Гнойный бурсит**, вызванный *Staphylococcus aureus,* чаще встречается у мальчиков-подростков и мужчин и во многих случаях является последствием травмы или, реже, осложнением бактериемии.

ЛЕЧЕНИЕ

Первоначальная антибиотикотерапия инфекционного артрита зависит от возбудителя, наиболее вероятного для ребенка данного возраста, и окрашивания по Граму суставной жидкости (таблица 117.1). Гнойный артрит тазобедренного или плечевого сустава требует срочного хирургического дренажа. Поскольку в этих шаровидных суставах суставная капсула прикреплена ниже эпифиза, повышенное давление в суставном пространстве может негативно повлиять на кровоснабжение головки бедренной или плечевой кости, приводя к аваскулярному некрозу. При инфекциях колена в дополнение к соответствующим антибиотикам может применяться многократная пункция сустава.

Несколько антибиотиков обеспечивают контроль инфекции в суставном пространстве (таблица 118.3). Первоначальная терапия у новорожденных должна включать такие антибиотики, как нафциллин и цефотаксим с активностью против *S. aureus,* стрептококков группы B и аэробных грамотрицательных палочек. Детям от 3 месяцев до 5 лет назначают антибиотики с активностью против *S. aureus.* Назначение дополнительных антибиотиков должно рассматриваться, если ребенок не иммунизирован против *Haemophilus influenzae* типа b. Подтвержденные инфекции метициллин-чувствительным *S. aureus* лучше всего первоначально лечатся нафциллином, оксациллином или цефазолином; инфекции метициллин-резистентным *S. aureus* лечат клиндамицином (при чувствительности к нему) или ванкомицином.

ТАБЛИЦА 118.3 Рекомендованная антибиотикотерапия при инфекционном артрите у детей

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПАТОГЕН	РЕКОМЕНДОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ*
Младенцы до 2 месяцев	Стрептококки группы B	Ампициллин плюс аминогликозиды
	Escherichia coli	Цефотаксим с или без аминогликозидов
	Klebsiella pneumoniae	Цефотаксим с или без аминогликозидов
	Staphylococcus aureus	Нафциллин (или оксациллин или цефазолин), или клиндамицин, или ванкомицин
Младенцы старше 2 месяцев и остальные дети	S. aureus	Нафциллин (или оксациллин или цефазолин), или клиндамицин, или ванкомицин
	Streptococcus pneumoniae	Ампициллин, или цефотаксим (или цефтриаксон), или ванкомицин
	Стрептококки группы A	Пенициллин G
	Kingella kingae	Амоксациллин, ампициллин, или цефотаксим
	Haemophilus influenzae тип b**	Ампициллин, или цефотаксим, или цефтриаксон
	Neisseria gonorrhoeae, диссеминированная гонококковая инфекция	Цефтриаксон

* Использование препарата самого узкого спектра основано на чувствительности организма.
** Частота инвазивных инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae тип b*, значительно снизилась после введения вакцинации.

Длительность лечения зависит от разрешения лихорадки и боли и снижения показателей СОЭ и СРБ. Инфекция вирулентными организмами, такими как *S. aureus,* обычно требует лечения в течение 21 дня, хотя в некоторых обстоятельствах могут использоваться более короткие курсы (10–14 дней). При условии соблюдения режима пациент может быть переведен на лечение пероральными антибиотиками. Пероральные препараты, которые обладают активностью против *S. aureus* и часто используются на заключительном этапе терапии, включают цефалексин, клиндамицин, амоксициллин-клавуланат, диклоксациллин и ципрофлоксацин, хотя из-за побочных эффектов последний обычно не является препаратом первой линии.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Для большинства форм инфекционного артрита, встречающего у младенцев и детей, прогноз благоприятный. Основным осложнением неонатального и детского гонококкового

артрита является потеря функции сустава в результате повреждения суставной поверхности. В основном эти осложнения касаются тазобедренного и плечевого суставов и, вероятно, обусловлены аваскулярным некрозом. Если гнойный артрит у новорожденных сопровождается остеомиелитом прилегающих костей, высок риск развития аномалий роста из-за повреждения эпифизарной пластинки. Новорожденные с остеомиелитом имеют 40–50%-ную вероятность нарушения роста длинных костей и в итоге — укорочения конечностей.

ПРОФИЛАКТИКА

Эффективных мер профилактики гематогенного артрита, вызванного *S. aureus,* нет. Всеобщая иммунизация детей против *Haemophilus influenzae* типа b практически устранила серьезные инфекционные заболевания, вызванные этим организмом, включая инфекции костей и суставов.

ГЛАВА 119
Глазные инфекции

ЭТИОЛОГИЯ

Острый конъюнктивит является результатом вирусной или бактериальной инфекции глаза и характеризуется быстрым развитием симптомов, которые сохраняются в течение нескольких дней. Нетипируемый *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* ответственны за две трети случаев бактериальной инфекции (таблица 119.1). Другие возбудители включают *Neisseria gonorrhoeae* и *Pseudomonas aeruginosa;* последняя связана с ношением мягких контактных линз для длительного использования. *Bartonella henselae* может вызвать гранулематозный конъюнктивит, связанный с преаурикулярной лимфаденопатией, или **окулогландулярный синдром Парино**. Вирусный конъюнктивит чаще всего вызывается аденовирусами (**эпидемический кератоконъюнктивит**), реже — вирусами Коксаки или другими энтеровирусами. **Кератит**, или воспаление роговицы, обычно связан с конъюнктивитом, но его причинами являются *N. gonorrhoeae,* вирус простого герпеса (ВПГ) и аденовирусы.

Неонатальный конъюнктивит, или **офтальмия новорожденных**, представляет собой гнойный конъюнктивит, который встречается у младенцев в первые месяцы жизни и обычно передается при рождении. Основными причинами неонатального конъюнктивита (в порядке снижения частоты) являются химический конъюнктивит в результате профилактики гонококковой инфекции нитратом серебра, *Chlamydia trachomatis, Escherichia coli,* другие грамотрицательные кишечные бактерии, ВПГ и *N. gonorrhoeae.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Конъюнктивит распространен среди маленьких детей, особенно если они контактируют с другими детьми с этим заболеванием. Факторы, предрасполагающие к бактериальной инфекции, включают обструкцию носослезного протока, заболевания носовых пазух, инфекции уха или аллергические заболевания, когда дети часто трут глаза. Конъюнктивит встречается примерно у 1–12% новорожденных. Около 50% младенцев, рожденных от матерей, инфицированных *C. trachomatis,* заражаются во время влагалищных родов; риск развития хламидийного конъюнктивита (**конъюнктивита с включениями, паратрахомы**) у таких новорожденных составляет 25–50%.

ТАБЛИЦА 119.1 Проявления острого конъюнктивита у детей

	КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	
ПРИЗНАК	**БАКТЕРИАЛЬНЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ**	**ВИРУСНЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ**
Распространенный патоген	*Haemophilus influenzae* (обычно нетипируемый)	Аденовирусы, типы 8, 19
	Streptococcus pneumoniae	Энтеровирусы
	Moraxella catarrhalis	Вирус простого герпеса
Инкубационный период	24–72 часа	1–14 дней
СИМПТОМЫ		
Фотофобия	Легкая	От умеренной до сильной
Нечеткое зрение	Часто при выделениях	В присутствии кератита
Ощущение инородного тела	Необычно	Да
ПРИЗНАКИ		
Выделения	Гнойные	Слизистые/серозные
Реакция век	Папиллярная	Фолликулярная
Преаурикулярный лимфоузел	Нехарактерен для острой формы (< 10%)	Более распространен (20%)
Хемоз	Умеренный	Легкий
Геморрагии конъюнктивы	Иногда при инфекции пневмококком или *Haemophilus*	Часто при энтеровирусной инфекции
Лечение (топическое)	Полимиксин; В-триметоприм или сульфацетамид 5%-ный или эритромицин	Аденорирусная инфекция — самокупирующаяся Вирус простого герпеса — трифлуридин 1%-ный раствор; ганцикловир 0,15%-ный гель или ацикловир; консультация офтальмолога
Окончание контагиозного периода	24 часа после начала эффективного лечения	7 дней после начала симптомов

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красные глаза

Симптомами инфекции глаза являются краснота, выделения, слипшиеся веки и легкая фотофобия. Физикальный осмотр может выявить хемоз, инъекции конъюнктивы, отек век. Вовлечение роговицы свидетельствует о гонококковой или герпетической инфекции. Герпетические повреждения

роговицы представляют собой язвы ветвистой или амебовидной формы или, при рецидивирующей инфекции, глубокий кератит. Односторонний конъюнктивит в сочетании со средним отитом на той же стороне часто вызывается нетипируемым *Haemophilus influenzae*.

Определение времени появления симптомов неонатального конъюнктивита помогает определить его причину (таблица 119.2). *N. gonorrhoeae* вызывает тяжелый конъюнктивит с обильными гнойными выделениями. Хламидийный конъюнктивит обычно начинается на второй неделе жизни, но может появиться в период от 3 дней до 6 недель после рождения. Он проявляется легким или умеренным воспалением с гнойными выделениями из одного или обоих глаз.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Посевы обычно не обязательны, поскольку бактериальный конъюнктивит обычно самокупирующийся или быстро проходит при использовании топических антибиотиков. При подозрении на гонококковый конъюнктивит, особенно у новорожденных, может проводиться окрашивание по Граму или посев. У таких детей следует также взять для посева кровь и другие жидкости, которые могут быть инфицированы (цереброспинальную жидкость). При необходимости выполняются дополнительные исследования на хламидии и ВИЧ у матери и младенца.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Отличить вирусный конъюнктивит от бактериального по внешним проявлениям трудно (см. таблицу 119.1). Везикулярные повреждения век, если они присутствуют, указывают на герпетическую инфекцию. **Сверхгнойный конъюнктивит** характеризуется повторным накоплением гнойных выделений в течение нескольких минут и является типичным для инфекции *N. gonorrhoeae*. Дифференциальный диагноз конъюнктивита представлен в таблице 119.3.

Блефарит связан со стафилококковой инфекцией, себореей и дисфункцией мейбомиевой железы. Ребенок жалуется на светобоязнь, жжение, раздражение, ощущение инородного тела в глазу, которое заставляет его постоянно тереть глаз. Начальным этапом лечения является очищение века с помощью специального средства.

Гордеолы — это маленькие узелковые воспалительные образования на веках, вызывающие боль и покраснение. **Наружный гордеол**, или **ячмень**, локализуется на внешней поверхности века, в железах Зейса или ресничных фолликулах и обычно вызван стафилококковой инфекцией. **Внутренний гордеол** развивается в мейбомиевой железе и может быть вызван стафилококком, но может быть и стерильным. Если мейбомиева железа закупоривается, в ней накапливается секрет и развивается **халязион**. Гордеолы обычно проходят после лечения препаратами местного действия, но могут рецидивировать.

Дакриоцистит — инфекция и воспаление слезного мешка, обычно вследствие его закупорки, чаще всего вызывается *S. aureus* или коагулаза-отрицательными стафилококками. Слизисто-гнойные выделения появляются при небольшом нажатии на носослезный мешок. Лечение обычно связано с восстановлением проходимости носослезного протока.

Эндофтальмит — это угрожающая зрению инфекция, которая обычно развивается после травмы, хирургической операции или в результате гематогенного распространения

ТАБЛИЦА 119.2 Клинические проявления и лечение неонатального конъюнктивита

ЭТИОЛОГИЯ	СЛУЧАИ (%)	ВЫДЕЛЕНИЯ И НАРУЖНЫЙ ОСМОТР	ТИПИЧНЫЙ ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	ДИАГНОЗ	СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Химический: нитрат серебра	Варьируют (1%) в зависимости от использования препарата	Водянистые выделения	1–3 дня	Организмы не выявляются	Нет	Нет
Chlamydia trachomatis (конъюнктивит с включениями)	2–40	Скудные выделения; небольшой отек, гиперемия, фолликулярная реакция, позднее окрашивание роговицы	4–19 дней	Анализ выделений (ПИФ или ПЦР)	Может предшествовать пневмонии, вызванной *C. trachomatis* (в возрасте 3 недели — 3 месяца)	Эритромицин (перорально)
Бактериальный: стафилококк, стрептококк, *Pseudomonas*, *E. coli*	30–50	Умеренные гнойные выделения; небольшой отек век и конъюнктивы, вовлечение роговицы с риском перфорации	2–7 дней	Окрашивание по Граму; посев на кровяном агаре		Топическая терапия
N. gonorrhoeae	< 1	Обильные гнойные выделения; отек век и конъюнктивы, часто — вовлечение роговицы с риском перфорации и рубцевания	1–7 дней	Окрашивание по Граму (грамотрицательные внутриклеточные диплококки); посев на шоколадном агаре; посев крови и ЦСЖ	Возможна тяжелая диссеминированная гонококковая инфекция	Цефтриаксон; госпитализация
Вирус простого герпеса	< 1	Прозрачные или серозно-кровянистые выделения Отек век, кератит с помутнением роговицы, ветвящиеся язвы	3 дня – 3 недели	Вирусный посев, ПИФ, ПЦР	Возможна диссеминированная перинатальная герпетическая инфекция	Ацикловир (внутривенно)

Сокращения: ПИФ — прямая иммунофлуоресценция, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

ТАБЛИЦА 119.3 Дифференциальный диагноз глазных инфекций

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЭТИОЛОГИЯ	ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ	ЛЕЧЕНИЕ
Бактериальный конъюнктивит	Haemophilus influenzae Haemophilus aegypticus Streptococcus pneumoniae Neisseria gonorrhoeae	Слизисто-гнойные односторонние или двусторонние выделения, нормальное зрение, фотофобия, инъекции и отек конъюнктивы (хемоз), ощущение «песка» в глазах	Топические антибиотики, парентеральный цефтриаксон при гонококковой инфекции
Вирусный конъюнктивит	Аденовирус, эховирус, коксакивирус	То же, что при бактериальной инфекции, возможны кровоизлияния; односторонний	Самокупирующийся
Неонатальный конъюнктивит	*Chlamydia trachomatis*, гонококки, химический агент (нитрат серебра), *Staphylococcus aureus*	Сосочки и фолликулы на пальпебральной конъюнктиве; то же, что при бактериальной инфекции	Цефтриаксон при гонококковой инфекции и пероральный эритромицин при *C. trachomatis*
Аллергический конъюнктивит	Контакты с пыльцой и сезонными аллергенами	Зуд; двусторонний хемоз (отек) чаще, чем эритема; тарсальные сосочки	Антигистамины, стероиды, кромолин
Кератит	ВПГ, аденовирус, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Pseudomonas*, *Acanthamoeba*, химикаты	Сильная боль, отек роговицы, помутнение, эритема лимба, гипопион, катаракта, история ношения контактных линз с амебной инфекцией	Антибиотики в зависимости от возбудителя (бактерии, грибы), кератопластика, ацикловир при герпесе
Эндофтальмит	*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Candida albicans*, хирургическая операция или травма	Острое начало, боль, потеря зрения, отек, хемоз, покраснение, гипопион, помутнение стекловидного тела	Антибиотики в зависимости от возбудителя (бактерии, грибы)
Передний увеит (иридоциклит)	ЮИА, реактивный артрит, саркоидоз, болезнь Бехчета, воспалительное заболевание кишечника	Односторонний/двусторонний; эритема, прилив крови к цилиарному телу, неправильная форма зрачка, спайки радужки, боль, светобоязнь, сужение зрачка, ухудшение зрения	Топические стероиды плюс терапия первичного заболевания
Задний увеит (хороидит)	Токсоплазмоз, гистоплазмоз, *Toxocara canis*	Нет признаков эритемы, снижение зрения	Терапия в зависимости от патогена
Эписклерит/склерит	Идиопатические аутоиммунные заболевания (СКВ, пурпура Геноха — Шенлейна)	Локализованная боль, интенсивная эритема, односторонняя, кровеносные сосуды шире, чем при конъюнктивите, склерит может вызвать перфорацию глазного яблока	Эписклерит самокупирующийся; топические стероиды для быстрого облегчения
Инородное тело	Производственная или бытовая травма	Односторонние признаки, краснота, ощущение «песка» в глазах, инородное тело может быть видимым или микроскопическим	Промывание, удаление, обследование на предмет повреждений
Блефарит	*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, себорейный блефарит, закупорка слезного канала; редко: контагиозный моллюск, лобковые и головные вши	Двусторонний; раздражение, зуд, гиперемия, корочки по краям век	Топические антибиотики, теплые компрессы
Дакриоцистит	Закупорка слезного мешка, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*	Боль, болезненность при надавливании, эритема и экссудат в области слезного мешка (внутренний угол глаза); слезоточение (эпифора), возможен орбитальный целлюлит	Системные и топические антибиотики; хирургический дренаж
Дакриоаденит	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, ЦМВ, вирус кори, ВЭБ, энтеровирусы, травма, саркоидоз, лейкемия	Боль, болезненность при надавливании, отек и эритема над областью желез (височная сторона верхнего века), лихорадка, лейкоцитоз	Системные антибиотики; дренаж орбитального абсцесса
Орбитальный целлюлит (постсептальный целлюлит)	Параназальный синусит: *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, другие стрептококки Травма: *S. aureus* Грибы: *Aspergillus*, *Mucor* (при иммунодефиците)	Ринорея, хемоз, потеря зрения, болезненные движения глаз, проптоз, офтальмоплегия, лихорадка, отек век, лейкоцитоз	Системные антибиотики; дренаж орбитального абсцесса
Преорбитальный целлюлит (пресептальный целлюлит)	Травма: *S. aureus*, другие стрептококки Бактериемия: пневмококк, стрептококки, *H. influenzae*	Кожная эритема, тепло, нормальное зрение, минимальное вовлечение глазницы, лихорадка, лейкоцитоз, больной вид	Системные антибиотики

Сокращения: ВПГ — вирус простого герпеса, ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр, СКВ — системная красная волчанка, ЦМВ — цитомегаловирус.

из отдаленного очага. Возбудителями могут быть коагулаза-отрицательные стафилококки, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Bacillus cereus* и *Candida albicans*. Осмотр затруднен из-за блефароспазма и выраженной фотофобии. **Гипопион** и помутнение в передней камере глаза могут быть видны при осмотре.

ЛЕЧЕНИЕ

Веки по мере необходимости обрабатываются теплыми тампонами для удаления накопившихся выделений. Острый бактериальный конъюнктивит обычно является самокупирующимся, но применение местных антибиотиков может ускорить выздоровление. Антибиотики закапываются под веки четыре раза в день до исчезновения хемоза и выделений. Рекомендованное лечение включает топический раствор триметоприм-полимиксина B, 5%-ный раствор сульфацетамида или эритромициновую мазь. Раствор ципрофлоксацина используют только при инфекциях роговицы и резистентных грамотрицательных инфекциях у госпитализированных пациентов. Гонококковый конъюн-

ктивит у взрослых лечится однократной внутримышечной дозой (1 г) цефтриаксона плюс азитромицин (1 г, однократная доза) из-за возможной сопутствующей хламидийной инфекции или резистентности к цефтриаксону.

Лечение **офтальмии новорожденных** зависит от причины (таблица 119.2). Гонококковая офтальмия лечится однократной дозой цефтриаксона (25–50 мг/кг внутривенно или внутримышечно, максимальная доза — 125 мг). Младенцев с таким заболеванием необходимо лечить в стационаре. Антибиотикотерапия показана также младенцам, рожденным от матерей с нелеченной гонореей. Хламидийный конъюнктивит лечится пероральным эритромицином в течение 14 дней, чтобы снизить риск хламидийной пневмонии.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Прогноз при бактериальном и вирусном конъюнктивите благоприятный. Основным осложнением является кератит, который может привести к изъязвлениям и перфорации, но является редким, за исключением инфекций *N. gonorrhoeae* и вируса простого герпеса. Хламидийный конъюнктивит может прогрессировать и вызвать пневмонию, которая обычно развивается у младенцев в возрасте 2–18 недель (см. главу 110).

ПРОФИЛАКТИКА

Тщательное мытье рук помогает предотвратить распространение конъюнктивита. Бактериальный конъюнктивит считается заразным в течение 24 часов после начала эффективного лечения. Дети могут вернуться в школу, однако лечебные мероприятия должны продолжаться до полного разрешения симптомов.

Все новорожденные, независимо от того, были роды влагалищными или путем кесарева сечения, получают профилактику гонококковой офтальмии новорожденных сразу же после родов. Чаще всего используют однократную обработку эритромициновой мазью 0,5%. Альтернативные методы включают 1%-ную тетрациклиновую мазь и 1%-ный раствор нитрата серебра. Эти методы одинаково эффективно предотвращают гонококковую офтальмию, но нитрат серебра может вызвать химический конъюнктивит. Сейчас ни раствор нитрата серебра, ни тетрациклиновая глазная мазь в США не производятся. Эритромициновая мазь не предотвращает хламидийную офтальмию.

ГЛАВА 120

Инфекции у лиц с нарушениями иммунитета

ЭТИОЛОГИЯ

Многие заболевания и их лечение неблагоприятно влияют на иммунную систему, в том числе первичные иммунодефициты, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), рак, пересадка стволовых клеток и органов, иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения пациентов со злокачественными опухолями, аутоиммунными заболеваниями и лиц, перенесших трансплантацию. Эти пациенты имеют высокий риск развития жизнеугрожающих инфекций, вызванных инвазивными бактериями или грибковой флорой из ротоглотки, кожи и желудочно-кишечного тракта; а также повышенный риск заражения экзогенными возбудителями от инфицированных лиц или из окружающей среды, или реактивации латентных инфекций, до тех пор, пока не восстановится их иммунная функция (таблица 120.1).

Инфекции, наблюдаемые у иммунокомпрометированных лиц, можно предсказать, исходя из того, какой из компонентов иммунной системы является дефектным. Эпизоды лихорадки и **нейтропении**, определяемой как **абсолютное количество нейтрофилов** менее 500/мм^3, особенно часто встречаются у онкологических пациентов и реципиентов донорских органов и повышают риск бактериальных и грибковых инфекций. Использование кортикостероидов и мощных иммуносупрессоров, которые нарушают активацию Т-лимфоцитов, повышает риск инфекции патогенами, которые в норме находятся под контролем Т-клеточного иммунитета, такими как *Pneumocystis jirovecii* и *Toxoplasma gondii*, а также внутриклеточными патогенами, такими как *Salmonella, Listeria* и *Mycobacterium.* Лимфопения также повышает риск вирусных инфекций, как первичных, так и реактивированных латентных.

Иммунокомпрометированные лица также имеют повышенный риск развития бактериальных инфекций при установке катетеров на длительный срок. Организмы, часто выделяемые в таких случаях, включают коагулаза-отрицательные стафилококки, *S. aureus,* грамотрицательные бактерии, энтерококки и *Candida (*см. главу 121).

Грибковые инфекции составляют примерно 10% инфекций, ассоциированных с детскими онкологическими заболеваниями; основным патогеном являются грибы рода *Candida,* второе место занимают грибы рода *Aspergillus.* Другие факторы риска развития грибковой инфекции включают мукозит ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, облегчающий системную грибковую инвазию; наличие постоянных внутрисосудистых катетеров; парентеральное питание, гипергликемию, глубокую недоношенность и использование антибиотиков широкого спектра действия, которые способствуют грибковой колонизации.

Инфекция *T. gondii* представляет собой реактивацию скрытой инфекции, вызванную противоопухолевой терапией или связанным с терапией клеточным иммунодефицитом. *P. jirovecii* вызывает пневмонит у пациентов с лейкозами и лимфомой, ВИЧ-инфицированных или получающих длительную терапию кортикостероидами, и иногда может стать причиной внелегочной инфекции (синусит, средний отит).

Вирусные оппортунистические инфекции у онкологических больных обычно представляют собой реактивацию латентных вирусов в результате ослабления клеточного иммунитета, вызванного противоопухолевой терапией. Вирус простого герпеса (ВПГ) может привести к серьезным и длительным инфекциям кожи и слизистых оболочек или диссеминированному заболеванию. Цитомегаловирус (ЦМВ) также может вызвать очаговую или системную инфекцию у иммунокомпрометированных пациентов, особенно у реципиентов донорских органов. Проявления инфекции ЦМВ включают ретинит, гепатит, пневмонит, эзофагит, энцефа-

ТАБЛИЦА 120.1 Иммунодефициты и связанные с ними преобладающие патогены

ДЕФЕКТ	ПАТОГЕН	ДЕФЕКТ	ПАТОГЕН
Гранулоцитопения	**ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КОККИ**	**Повреждение слизистого барьера кишечника**	*Escherichia coli*
	Staphylococcus aureus		*Pseudomonas aeruginosa*
	Коагулаза-отрицательные стафилококки (*S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis*)		Коагулаза-отрицательные стафилококки
	Зеленящие стрептококки (*S. mitis, S. oralis*)		Энтерококки (*E. faecalis, E. faecium*)
	Granulicatella и Abiotropha (ранее — нутрицинно вариантные стрептококки)		*Candida spp*
	Энтерококки (*E. faecalis, E. faecium*)	Нейтропенический энтероколит	*Clostridium spp (C. septicum, C. tertium)*
	ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАЦИЛЛЫ		*Staphylococcus aureus*
	Escherichia coli		*Pseudomonas aeruginosa*
	Pseudomonas aeruginosa	**Нарушение клеточного иммунитета**	Герпесвирусы
	Klebsiella pneumoniae		Цитомегаловирус
	Enterobacter Citrobacter spp		Респираторные вирусы
Нарушение покровной функции			*Listeria monocytogenes*
Кожа, центральный венозный катетер	Коагулаза-отрицательные стафилококки (*S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis*)		*Nocardia spp*
	Staphylococcus aureus		*Mycobacterium tuberculosis*
	Stenotrophomonas maltophilia		Нетуберкулезные микобактерии
	Pseudomonas aeruginosa		*Pneumocystis jirovecii*
	Acinetobacter spp		*Aspergillus spp*
	Corynebacteria		*Cryptococcus spp*
	Candida spp (C. albicans, C. parapsilosis)		*Histoplasma capsulatum*
	Rhizopus spp		*Coccidioides spp*
Оральный мукозит	Зеленящие стрептококки (*S. mitis, S. oralis*)		*Penicillium marneffei*
	Granulicatella и Abiotropha (ранее — нутрицинно вариантные стрептококки)		*Toxoplasma gondii*
	Capnocytophaga spp	**Нарушение гуморального иммунитета**	*Streptococcus pneumoniae*
			Haemophilus influenzae
	Fusobacterium spp	**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ОРГАНА**	
	Rothia mucilaginosa	Спленэктомия	*Streptococcus pneumoniae*
	Candida spp (C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata)		*Haemophilus influenzae*
			Neisseria meningitidis
	Вирус простого герпеса		*Rhizopus spp*
			Yersinia enterocolitica

Источник: *Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.* Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2010: 3782.*

лит и колит. Реактивация вируса Эпштейна — Барр связана с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием (ПТЛЗ). Вирус варицелла-зостер может вызвать серьезную первичную инфекцию у восприимчивых пациентов, иногда сопровождающуюся энцефалитом, гепатитом или пневмонитом; кроме того, реактивация вируса во время химиотерапии может спровоцировать опоясывающий лишай или вызвать диссеминированную инфекцию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Химиотерапевтические препараты направлены на быстро делящиеся клетки, особенно миелопролиферативные, вызывая миелосупрессию. У детей, получивших аллогенные трансплантаты, риск инфекций выше, чем у тех, кому была проведена аутологичная трансплантация. Длительная приживаемость пересаженных клеток является существенным фактором риска инфекции у этих пациентов (рис. 120.1).

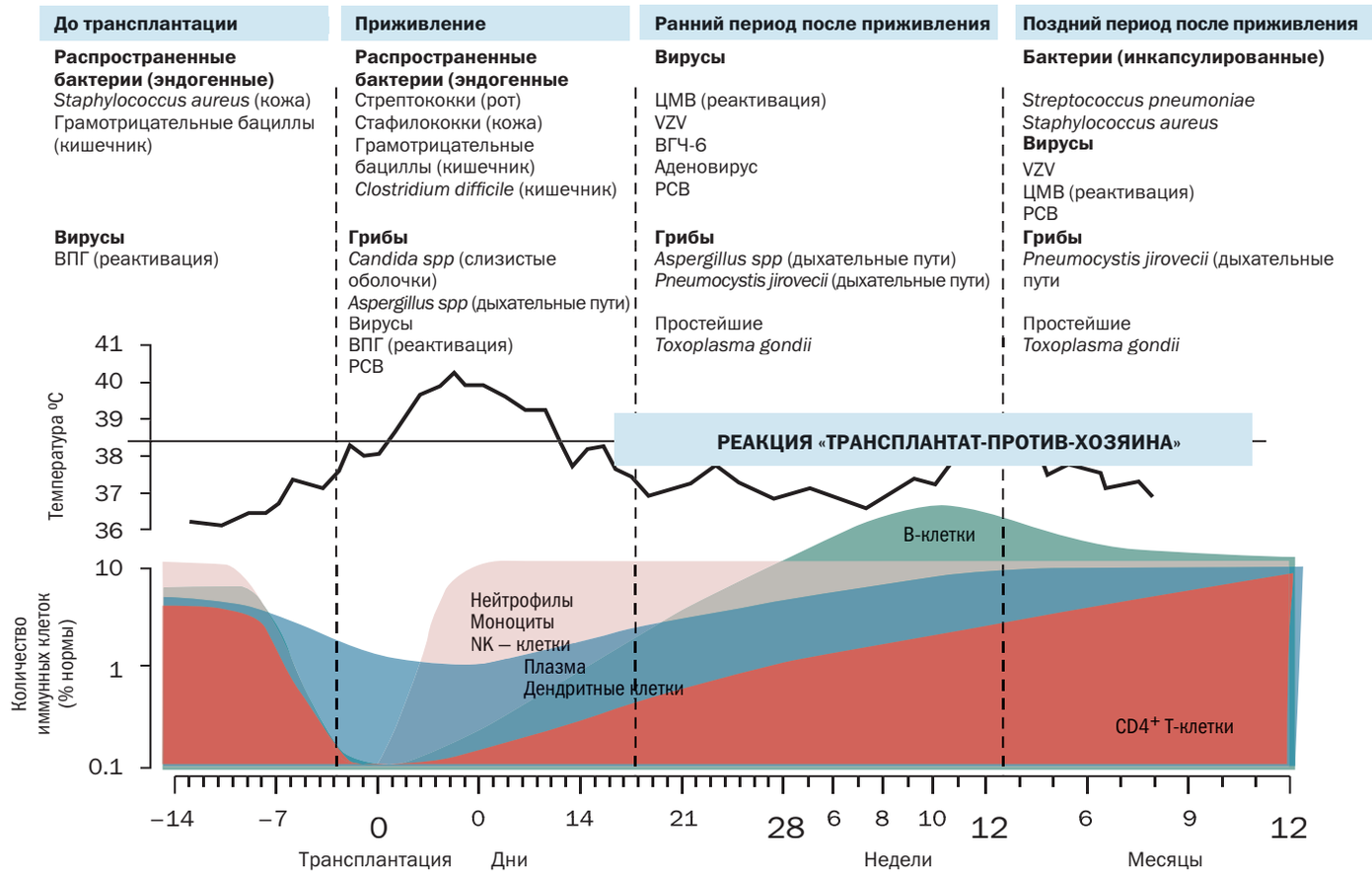


РИС. 120.1 Инфекционные фазы после трансплантации. Наиболее распространенные инфекционные осложнения указаны против фазы до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Временная шкала меняется от дней до недель, затем до месяцев. Колебания различных компонентов иммунной системы представлены внизу рисунка и показывают, где серьезный дефицит совпадает с временем приживаемости, а затем начинает восстанавливаться. Различные классы микроорганизмов сменяют друг друга в различных фазах, однако вирусы и грибы могут вызывать инфекции на протяжении всего периода. *Сокращения:* ЦМВ — цитомегаловирус, ВГЧ-6 — вирус герпеса человека тип 6, ВПГ — вирус простого герпеса, NK — клетки — естественные киллеры, PCB — респираторный синцитиальный вирус, VZV — вирус варицелла-зостер. (Источник: *Donnelly JP, Blijlevens NMA, van der Velden WJFM. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds.* Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2015: Fig. 309.6.)*

Инородные тела (шунты, центральные венозные катетеры) и мукозиты нарушают целостность кожных барьеров, защищающих от инфекции, и в сочетании с нейтропенией и/или лимфопенией повышают риск бактериальных и грибковых инфекций. Многократное лечение противомикробными средствами приводит к развитию резистентных бактериальных, грибковых и вирусных патогенов.

Относительная частота некоторых инфекций у онкологических пациентов составляет 10–15%. Наиболее часто (в порядке убывания) развиваются инфекции респираторного тракта (носовые пазухи, легкие), крови, хирургических ран и мочевого тракта.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Нейтропения
Панцитопения
Лихорадка без определенного источника
Рецидивирующие инфекции

Лихорадка является самым распространенным и иногда единственным симптомом серьезной инфекции у онкологических пациентов и пациентов после трансплантации. Лихорадка с нейтропенией, даже в отсутствие других признаков и симптомов, является поводом для обследования и назначения эмпирической антибиотикотерапии, поскольку может свидетельствовать об угрожающей жизни инфекции. Все симптомы и признаки должны быть изучены, однако некоторые симптомы могут отсутствовать из-за исходного иммунодефицита. При отсутствии нейтрофилов, способных вызвать локальные признаки воспаления, определить источник инфекции при физикальном осмотре бывает трудно. Например, могут отсутствовать внешние признаки пневмонии, которая выявляется только при радиографическом исследовании или когда восстанавливается количество нейтрофилов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка лихорадки и нейтропении у иммунокомпрометированных пациентов требует посева крови, взятой из периферической вены или просвета сосуда в месте введения постоянного катетера, на бактериальные и грибковые патогены (таблица 120.2). Следует провести полный анализ кро-

ТАБЛИЦА 120.2	Первоначальная диагностическая оценка детей с лихорадкой и нейтропенией
• Анамнез	
• Физикальный осмотр с особым вниманием к коже, перириктальной области, слизистым оболочкам (осмотр должен повторяться по крайней мере ежедневно у пациентов с лихорадкой и нейтропенией)	
• Образцы для посева	
• Кровь из периферической вены и образцы из каждого просвета или места введения сосудистого катетера	
• Моча	
• Респираторные секреты: на бактерии и вирусы, если присутствуют симптомы	
• Любой участок с клиническими признаками инфекции, включая анализ на токсин Clostridium difficile, если присутствует диарея, и анализ цереброспинальной жидкости при головных болях, менингизме, изменении ментального статуса	
• Рентгенография грудной клетки	
• Другие визуализационные или диагностические процедуры по клиническим показаниям	
• Рентген или компьютерная томография носовых пазух	
• Ультразвуковое исследование или компьютерная томография брюшной полости	
• КТ или МРТ головы с контрастным веществом	

Модифицировано из: *Koh AY, Pizzo PA. Fever and Granulocytopenia*. In: Long SS, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. *Philadelphia: Elsevier; 2012.*

ви с лейкоцитарной формулой, анализ С-реактивного белка, биохимический анализ крови, посев мочи и окрашивание по Граму/посев образцов из потенциальных очагов инфекции, известных из анамнеза или выявленных при физикальном осмотре. Рентгенограмма грудной клетки необходима для выявления легочных инфильтратов. Специальные визуализационные исследования (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография) могут быть полезными в отдельных случаях, например для выявления синусита или внутрибрюшной инфекции, а также для уточнения локализации аномалий, выявленных на рентгенограмме. Инфекции носовых пазух бактериями, грибами *Aspergillus* или зигомицетами являются частыми при нейтропении и могут обнаруживаться на КТ. Вирусы выявляются в крови, респираторных секретах, цереброспинальной жидкости и отделяемом из кожных повреждений с помощью полимеразной цепной реакции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Полный физикальный осмотр пациента должен включать тщательный осмотр ротоглотки, ноздрей, наружного слухового прохода, кожи, подмышек, паха, промежности и ректальной области. Место входа и подкожный маршрут постоянного сосудистого катетера необходимо обследовать на наличие эритемы и пропальпировать для выявления болезненности и выхода гнойного отделяемого. Перириктальный абсцесс является потенциально серьезной инфекцией у пациентов с нейтропенией; единственным признаком может быть болезненность этой области. При любой предполагаемой инфекции, выявленной при осмотре, необходимо провести посев и назначить терапию в зависимости от возбудителя.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение назначается в зависимости от выявленных на физикальном осмотре или диагностической визуализации очагов инфекции. Отдельные пациенты с низким риском могут получать лечение на амбулаторной основе. Эмпирическая терапия лихорадки и нейтропении без установленного источника инфекции должна включать пенициллин широкого спектра или цефалоспорин с активностью против грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa.* Если у пациента стоит постоянный сосудистый катетер, может быть добавлен ванкомицин из-за высокой распространенности метициллин-резистентного *S. aureus,* однако его следует отменить, если *S. aureus* не выявляется в культуре через 48–72 часа. Режим назначения антибиотиков зависит от распространенности резистентных организмов в каждом лечебном учреждении.

Если не удается выявить возбудителя, терапию эмпирическими антибиотиками широкого спектра продолжают до тех пор, пока у пациента сохраняется нейтропения, независимо от разрешения лихорадки. Антибиотикотерапию необходимо модифицировать в зависимости от новых данных исследований или в случае ухудшения состояния пациента. Дальнейшие анализы на грибковые причины инфекции и назначение противогрибковой терапии показаны, если в течение 5 дней у пациента сохраняется нейтропения и лихорадка без установленного очага, несмотря на лечение антибиотиками широкого спектра действия.

ПРОФИЛАКТИКА

Действующие клинические руководства не рекомендуют использование антибиотиков широкого спектра для профилактики лихорадки и нейтропении из-за отсутствия эффективности и соображений формирования антибиотикорезистентности. Назначение триметоприм-сульфаметоксазола для предотвращения инфекции *P. jirovecii* пациентам, проходящим химиотерапию или получающим иммуносупрессию после трансплантации, является стандартной практикой. Профилактика инфекции *P. jirovecii* обычно начинается вместе с химиотерапией и продолжается в течение 6 месяцев после ее окончания. Отдельным категориям пациентов, например реципиентам гемопоэтических стволовых клеток, показана противогрибковая профилактика флуконазолом и вориконазолом. Пациентам с высоким риском реактивации вирусов (ВПГ, VZV и/или ЦМВ) может быть назначена антивирусная профилактика ацикловиром или ганцикловиром.

Иммунокомпрометированным пациентам, контактировавшим с больными ветряной оспой в течение 2 дней до появления у последних сыпи и в течение 5 дней после ее появления, необходимо профилактическое введение иммуноглобулина против вируса варицелла-зостер (VZIG). Модифицированная инфекция после VZIG может не привести к защитному иммунитету, и пациенты, получившие профилактику VZIG, по-прежнему считаются входящими в группу риска.

ГЛАВА 121

Инфекции, связанные с медицинскими устройствами

Инфекции, связанные с использованием медицинских устройств, являются достаточно частыми осложнениями и составляют основную часть **инфекций, ассоциированных с лечением** (ранее известных как **нозокомиальные инфекции**).

ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ВНУТРИСОСУДИСТЫМИ УСТРОЙСТВАМИ

Сосудистые катетеры вводятся большинству стационарных больных и часто используются в амбулаторных условиях. Использование катетеров для обеспечения длительного доступа к кровотоку явилось большим шагом вперед в лечении пациентов, которым требуется парентеральное питание, химиотерапия или длительное введение парентеральных антибиотиков. Основным осложнением таких катетеров является инфекция. Короткие периферические внутривенные катетеры, которые используются для кратковременного доступа у стабильных пациентов, ассоциируются с низким уровнем инфицирования, особенно у детей. **Периферически вводимые центральные катетеры** (**ПВЦК**) часто используются для венозного доступа на средний срок. **Центральные венозные катетеры** обычно требуются для длительного сосудистого доступа, например, при химиотерапии используются туннелируемые катетеры из силиконового эластомера (**катетеры Бровиака и Хикмана**), которые хирургически вводятся в центральную вену, проводятся по подкожному туннелю до места выхода на коже и закрепляются подкожной манжетой. Загрязнение втулки катетера или любого соединения трубок является довольно распространенным и предрасполагает к катетер-ассоциированной инфекции. Полностью имплантируемые системы венозного доступа (Port-a-Cath, Infuse-a-Port) включают силиконовые катетеры, туннелируемые под кожей и соединенные с резервуаром, имплантируемым в подкожный карман. Имплантируемые катетеры и системы сокращают, однако не устраняют возможность инфекции.

Катетер-ассоциированный тромбоз и катетер-ассоциированная инфекция могут развиться отдельно или одновременно. Ультразвук может выявить тромбы, однако инфекцию можно обнаружить только с помощью посева. **Тромбофлебит** является воспалением с образованием тромба в кровеносном сосуде. **Септический тромбофлебит** — это тромбоз с микроорганизмами внутри тромба. **Инфекции крови, ассоциированные с центральными венозными катетерами (ИКАЦВК)**, предполагают выделение одного и того же организма из катетера и периферической крови пациента с клиническими симптомами бактериемии и отсутствием другого очевидного источника инфекции. Подтверждение требует количественной оценки колонии обоих образцов, что в обычных условиях не делается. Возможные источники бактериемии включают инфузат, загрязнение в месте соединения катетера с трубкой или транзиторную бактериемию, заражающую катетер, которая может быть очевидной или нет. Инфекция может быть связана с **местом выхода**, ограничена местом введения или распространяться на всю длину туннелируемой трубки (**туннельная инфекция**). Учитывая близость центральных венозных катетеров к сердечным клапанам, персистирующая инфекция может также осложниться эндокардитом. Пациентам со стойкой бактериемией, связанной с центральным катетером, необходимо сделать электрокардиограмму (см. главу 111).

Многие микроорганизмы могут вызвать катетер-ассоциированные инфекции (таблица 121.1). Грамположительные кокки, в основном стафилококки, вызывают более 50% ИКАЦВК и инфекций в месте выхода катетера. Часто причиной инфекции являются и другие представители кожной флоры, например коагулаза-отрицательные стафилококки, дифтероиды и *Bacillus*. Инфекцию могут также вызвать грамотрицательные организмы. Нередко развиваются полимикробные инфекции центральных венозных катетеров. Грибковые катетерные инфекции, обычно вызванные *Candida,* часто встречаются у пациентов, получающих антибиотики широкого спектра или парентеральное питание.

Факторы риска ИКАЦВК включают недоношенность, ожоги и другие повреждения, нарушающие целостность кожного покрова; нейтропению, другие иммунодефициты (см. главу 120). Показатели инфекции ниже при использовании туннелируемых и имплантируемых катетеров. Катетеры, вводимые в чрезвычайных ситуациях, инфицируются чаще, чем устанавливаемые в обычных условиях. Клинические признаки катетер-ассоциированной бактериемии или фунгемии варьируют от небольшой лихорадки до тяжелого сепсиса. Инфекция в месте входа центрального катетера проявляется локализованным целлюлитом и теплой на ощупь кожей с болезненностью, отеком, эритемой и выделениями. Туннельная инфекция проявляется аналогично вдоль всего маршрута трубки. Классическим признаком тромбофлебита является теплая на ощупь, эритематозная, болезненная, пальпируемая вена под венозным катетером, однако тромбофлебит может быть субклиническим или проявляться только стойкой лихорадкой без признаков локального воспаления.



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лихорадка и сыпь

ТАБЛИЦА 121.1 Организмы, вызывающие катетер-ассоциированные инфекции

КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТОГЕНОВ	РАСПРОСТРАНЕННЫЕ	РЕДКИЕ
Грамположительные организмы	Коагулаза-отрицательные стафилококки, *Staphylococcus aureus* Энтерококки	Дифтероиды *Bacillus* Микрококки
Грамотрицательные организмы	*Escherichia coli* *Klebsiella* *Pseudomonas aeruginosa*	*Acinetobacter* *Enterobacter* *Neisseria*
Грибы	*Candida spp*	*Mallassezia furfur*
Разные		Нетуберкулезные микобактерии *Lactobacillus*

Лечение катетер-ассоциированных инфекций зависит от очага инфекции и возбудителя. Оптимальным лечением ИКАЦВК является удаление катетера, однако у стабильного пациента или при некоторых патогенах может быть достаточно антибиотикотерапии. Инфекции организмами с низкой вирулентностью могут проявляться только лихорадкой, и удаление катетера часто приводит к нормализации температуры и разрешению инфекции. Тем не менее многие больные зависимы от катетера, и его удаление является проблематичным. Первоначальная эмпирическая терапия при подозрении на инфекцию включает антибиотики против грамотрицательных организмов, такие как цефалоспорин широкого спектра, и ванкомицин против *S. aureus* и коагулаза-отрицательных стафилококков. В дальнейшем выбор антибиотика определяется выделенным патогеном. Если пациент не находится в критическом состоянии и патоген с большой вероятностью чувствителен к антибиотику, пробная доза антибиотика вводится через инфицированный катетер. Общая длительность терапии зависит от патогена и продолжительности получения положительных результатов посева и обычно составляет 10–14 дней после стерилизации кровотока. Удаление катетера показано при сепсисе, септическом тромбофлебите, клиническом ухудшении (несмотря на проводимую терапию), стабильно положительных посевах после 48–72 часов адекватной антибиотикотерапии, эмболии и грибковых инфекциях из-за слабого ответа на терапию только противогрибковыми препаратами. Удаление катетера также рекомендуется при инфекции *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa.* Инфекция кармана вокруг подкожного порта редко отвечает на антибиотикотерапию, поэтому обычно необходимо удаление устройства.

Антибактериальный «замок» — это метод стерилизации внутрисосудистых катетеров с использованием высоких концентраций антибиотиков или этанола, вводимых в часть катетера между втулкой и входом в сосуд. Раствор оставляют в этом сегменте на несколько часов. Это может быть полезным в тех случаях, когда желательно сохранить катетер, несмотря на катетер-ассоциированную инфекцию, и/или для профилактики инфекции у пациентов высокого риска.

Асептические меры важны при установке катетера. Катетеры, установленные в чрезвычайных ситуациях, должны быть заменены при первой возможности. Уход за постоянными катетерами требует неуклонного соблюдения стерильности при обращении с ними. Обработка места входа катетера обычно включает использование тонических антибиотиков или дезинфицирующих средств. Катетер следует удалить, как только в нем отпадает необходимость.

ПНЕВМОНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППАРАТОВ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Интубация воздухоносных путей обеспечивает прямой доступ к легким пациента в обход обычных защитных механизмов. Организмы попадают в легкие через просвет трубки или спускаются по ее стенкам, что может привести к **ИВЛ-ассоциированной пневмонии**. Загрязненное респираторное оборудование, увлажняющие системы или конденсат позволяют бактериям проникнуть в нижние дыхательные пути. Постоянно открытый доступ в верхние дыхательные пути повышает риск аспирации носоглоточной флоры и рефлюкса желудочного содержимого и препятствует клиренсу респираторных путей, поскольку эффективный кашель требует закрытия голосовой щели.

МОЧЕВЫЕ КАТЕТЕРЫ

Основными факторами риска инфекций мочевого тракта (ИМТ) являются катетеры, инструментальные вмешательства и анатомические аномалии (см. главу 114). Организмы могут попасть в мочевой пузырь через катетер при инфицировании жидкостей для ирригации в результате обратного тока инфицированной мочи из мочеприемника или восходящей инфекции извне. Постоянные катетеры облегчают прямой доступ к мочевому пузырю и должны иметь закрытую дренажную систему. После обычной кратковременной катетеризации частота инфекций составляет 1–2%. Организмы, которые вызывают катетер-ассоциированные ИМТ, включают фекальную флору: грамотрицательные кишечные бациллы, чаще всего *Escherichia coli,* и энтерококки. При проводимом антибактериальном лечении преобладают резистентные организмы, инфекция также может быть вызвана грибами.

Наиболее важным аспектом профилактики является минимальная длительность катетеризации. Прерывистая катетеризация мочевого пузыря предпочтительнее постоянной, если это возможно. Введение катетера должно осуществляться с соблюдением асептических правил, дренажная система должна оставаться закрытой; при входе в дренажную систему должна соблюдаться стерильность. Мочеприемник не должен допускать обратного тока мочи в мочевой пузырь.

ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ДИАЛИЗОМ

При использовании постоянных катетеров для перитонеального диализа может развиться инфекция в месте выхода катетера, туннельная инфекция или перитонит. Обычно инфекция попадает с поверхности кожи и распространяется по трубке в брюшину. Наиболее распространенными патогенами являются представители кожной флоры, включая стафилококки; организмы, заражающие воду (*Pseudomonas u Acinetobacter);* кишечная флора (*Escherichia coli* и *Klebsiella*) и грибы (*Candida albicans*). Перитонит может проявляться лихорадкой, неопределенными болями в животе и мутным диализатом. Диагноз ставится на основании клинических проявлений и результатов посева диализата. Профилактика требует тщательного выбора места выхода катетера для минимизации загрязнения, асептической техники введения, тщательного ухода за участком выхода катетера, аккуратной фиксации, чтобы избежать напряжения и сдвига, и соблюдения асептики во время диализа.

ШУНТЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Важными факторами риска инфекций центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированных с лечением, являются хирургические операции, наличие вентрикуло-перито-

неального шунта (ВПШ) и подтекание цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Инфекции ВПШ являются результатом попадания патогенов во время установки, разрывов вышележащей кожи или гематогенного распространения патогенов. Экстравентрикулярный дренаж или субдуральные клапаны создают возможность непосредственного доступа кожной флоры к цереброспинальной жидкости. При установке этих устройств вероятность инфекций возрастет с продолжительностью катетеризации, особенно если она длится более 5 дней. Инфекции ЦНС, ассоциированные с использованием шунтов, диагностируются так же, как и другие типы менингита или вентрикулита с исследованием ЦСЖ на плеоцитоз, белок, глюкозу, окрашиванием по Граму и посевом.

Наиболее распространенными патогенами, вызывающими инфекции шунта, являются коагулаза-отрицательные стафилококки и *Staphylococcus aureus*. После перелома черепа или операции на черепе, подтекание ЦСЖ может облегчать развитие восходящих инфекций из носоглотки, особенно инфекций *Streptococcus pneumoniae*, который колонизирует носоглотку. У пациентов с инфекциями шунта могут отмечаться только лихорадка и головные боли, или типичные признаки и симптомы менингита (см. главу 100). Инфекции, вызванные коагулаза-отрицательными стафилококками или *Propionibacterium acnes,* обычно имеют постепенное начало и характеризуются лихорадкой, головной болью, и рвотой. Эмпирическая терапия включает ванкомицин с добавлением других антибиотиков, если есть подозрения на присутствие грамотрицательных бактерий.

Антибиотики часто используются в периоперационный период во время установки шунта или других нейрохирургических процедур. Неочевидно, что антибиотики снижают показатели инфекции при этих стерильных процедурах, особенно если используется более одной дозы. Экстравентрикулярные шунты должны устанавливаться с соблюдением всех антисептических мер и удаляться, как только в них отпадает необходимость. Дренажные приемники должны располагаться ниже дренируемого пространства, чтобы избежать обратного тока жидкости.

ГЛАВА 122
Зоонозы и трансмиссивные болезни

Зоонозы традиционно определяются как инфекции, передаваемые в природе от позвоночных животных людям. Существование многих зоонозных патогенов поддерживается в природе за счет **энзоонотического цикла**, в котором млекопитающие и членистоногие инфицируют друг друга. Люди часто заражаются случайным образом. Из более 150 описанных человеческих зоонозов (таблица 122.1) болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi*) является самой распространенной переносимой клещами инфекцией в США. Другие распространенные патогены включают *Rickettsia rickettsii* (пятнистая лихорадка Скалистых Гор [ПЛСГ]), эрлихиоз (*Ehrlichia chaffeensis*), вирус Западного Нила и анаплазмоз (*Anaplasma phagocytophilum*). Эпидемиология зоонозов связана с географическим распределением хозяев и, при трансмиссивных инфекциях, распределением и сезонным жизненным циклом переносчиков.

Многие зоонозы распространяются клещами, включая болезнь Лайма, ПЛСГ, эрлихиоз, туляремию, клещевой тиф и бабезиоз. Профилактические меры включают использование репеллентов, содержащих диэтилтолуамид, наносимых на кожу, и репеллентов с перметрином, наносимых на одежду; избегание типичных мест обитания клещей (участки с зарослями дуба барбарисолистного, шиповника, ядовитого плюща), избегание контактов с экскрементами диких животных; ношение защитной одежды (закрытая обувь, длинные штаны) и быстрое удаление клещей.

Клещи лучше всего удаляются щипчиками с тупыми концами или пинцетом; клеща нужно захватить как можно ближе к коже и медленно вытащить наружу. Не следует давить клеща, поскольку при надавливании его наполненный живот может действовать как шприц. Передача возбудителя человеческого гранулоцитарного эрлихиоза, по-видимому, наиболее эффективна через 24–48 часов, *B. burgdorferi* через 36 часов, *Babesia* через 36–48 часов после прикрепления клеща. Профилактическая антибиотикотерапия после укуса клеща или контакта не рекомендуется.

ТАБЛИЦА 122.1 Основные зоонозные инфекции*

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЖИВОТНЫЙ РЕЗЕРВУАР	ВЕКТОР/СПОСОБ ТРАНСМИССИИ	ГЕОГРАФИЯ	ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ					
Сибирская язва	*Bacillus anthracis*	Крупный рогатый скот, козы, овцы	Вдыхание спор от шкур и других побочных продуктов; прямой контакт с зараженными животными или их тушами	По всему миру, редко — в США	**Кожные:** язвенные повреждения со струпом в центре **При вдыхании:** полиорганная недостаточность, расширение средостения **ЖКТ:** вовлечение кишечника и ротоглотки
Бруцеллез	*Brucella*	Крупный рогатый скот, козы, овцы, свиньи, лоси, бизоны, олени, собаки	Вдыхание аэрозоля, прямой контакт, употребление зараженного козьего сыра или молока	По всему миру	Неспецифические симптомы, длительная лихорадка, гепатоспленомегилия, остеомиелит
Кампилобактериоз	*Campylobacter jejuni*	Домашняя птица, собаки (щенки), котята, хомяки	Прямой контакт, употребление зараженной пищи или воды	По всему миру	Диарея

ТАБЛИЦА 122.1 Основные зоонозные инфекции* (*продолжение*)

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЖИВОТНЫЙ РЕЗЕРВУАР	ВЕКТОР/СПОСОБ ТРАНСМИССИИ	ГЕОГРАФИЯ	ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**
Capnocytophaga canimorsus		Собаки, кошки (редко)	Укусы, царапины	По всему миру	Раневая инфекция
Болезнь кошачьих царапин	*Bartonella henselae*	Кошки, собаки (редко)	Укусы, царапины	По всему миру	Регионарная лимфаденопатия/лимфаденит, фолликулярный конъюнктивит с ипсилатеральной преаурикулярной лимфаденопатией (окулогландулярный синдром Парино), сепсис, длительная лихорадка, гепатоспленомегалия
Эризипелоид	*Erisipelothrix rhusiopathiae*	Овцы, свиньи, крупный рогатый скот, лошади, птицы, рыбы	Прямой контакт	По всему миру	Легкие локализованные кожные высыпания, генерализованное кожное заболевание или септицемия ± эндокардит
Листериоз	*Listeria monocytigenes*	Крупный рогатый скот, домашняя птица, козы, овцы	Употребление зараженных продуктов, непастеризованного сыра и молочных продуктов	По всему миру	Гастроэнтерит, неонатальный сепсис/менингит, спонтанный аборт
Pasteurella multocida		Кошки, собаки	Укусы, царапины, облизывание	По всему миру	Раневая инфекция
Чума	*Yersinia pestis*	Дикие и домашние грызуны, кошки, дикие собаки	Прямой контакт, укус блохи	Нью-Мексико, Аризона, Юта, Колорадо, Калифорния	Бубоны, сепсис, пневмония
Пситтакоз	*Chlamydophila psittaci*	Комнатные и домашние птицы	Вдыхание аэрозоля		Пневмония
Лихорадка крысиного укуса (стрептобациллез, хейверхиллская лихорадка)	*Streptobacillus moniliformis*	Грызуны (особенно крысы), кошки, песчанки	Укусы, употребление зараженной пищи или воды	Япония, Азия, редко — США	Рецидивирующая лихорадка, сыпь, мигрирующий полиартрит
Сальмонеллез	Нетифоидная *Salmonella*	Домашняя птица, собаки, кошки, рептилии, амфибии	Прямой контакт, употребление зараженной пищи или воды	По всему миру	Гастроэнтерит, бактериемия
Туляремия	*Francisella tularensis*	Кролики, овцы, крупный рогатый скот, кошки	Вдыхание аэрозоля, прямой контакт, употребление зараженного мяса, укус клеща или слепня	Калифорния, Юта, Арканзас, Оклахома	Язвенная лимфаденопатия
Иерсиниоз	*Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis*	Грызуны, крупный рогатый скот, козы, овцы, свиньи, птицы, лошади	Прямой контакт, употребление зараженной пищи или воды	По всему миру	Гастроэнтерит, синдром псевдоаппендицита (боль в правом нижнем квадранте)
МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ					
Микобактериоз	*Mycobacterium marinum, Mycobacterium firtuitum, Mycobacterium kansasii*	Аквариумные рыбы	Прямой контакт, царапины	По всему миру	Раневая инфекция
СПИРОХИТОЗЫ					
Лептоспироз	*Leptospira spp*	Собаки, грызуны, домашний скот	Прямой контакт, контакт с водой или почвой, загрязненной мочой инфицированных животных	По всему миру	Сепсис, печеночная и/или почечная недостаточность
Болезнь Лайма	*Borrelia burgdorferi*	Грызуны	Укус клеща семейства иксодовых	Северо-восток и Средний Запад США, Калифорния	Мигрирующая эритема, артрит, кардит, неврологические симптомы
Лихорадка крысиного укуса	*Spirillum minus* (Азия), *Streptobacillus moniliformis* (США)	Мыши, крысы, хомяки	Укусы, употребление зараженной пищи или воды	Япония, Азия, США	Сыпь, язва на месте укуса
Рецидивирующая лихорадка	*Borrelia* (например, *Borrelia hermsii*)	Грызуны	Укус клеща семейства аргасовых	Запад и юг США	Рецидивирующая лихорадка, сыпь

ТАБЛИЦА 122.1 Основные зоонозные инфекции* (*продолжение*)

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЖИВОТНЫЙ РЕЗЕРВУАР	ВЕКТОР/СПОСОБ ТРАНСМИССИИ	ГЕОГРАФИЯ	ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**
Болезнь STARI (сыпь, связанная с укусом южного клеща — *Southern tick-associated rash illness*)	Неизвестен	Олени, грызуны	Укус клеща	Юго-восток и юг США	Сыпь, похожая на мигрирующую эритему
РИККЕТСИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ					
Группа пятнистых лихорадок					
Пятнистая лихорадка Скалистых Гор	*Rickettsia rickettsii*	Собаки, грызуны	Укус клеща	Западное полушарие	Неспецифическое фебрильное заболевание, сыпь, шок, полиорганная недостаточность
Средиземноморская пятнистая лихорадка (марсельская лихорадка)	*Rickettsia conorii*	Собаки, грызуны	Укус клеща	Африка, Средиземноморье, Индия, Ближний Восток	Струп (обычно единичный), регионарная аденопатия, сыпь на конечностях
Африканская клещевая лихорадка	*Rickettsia africae*	Крупный рогатый скот, возможно, козы	Укус клеща	Африка к югу от Сахары, Карибский бассейн	Струпья, сыпь
Осповидный риккетсиоз	*Rickettsia akari*	Мыши	Укус мыши	Северная Америка, Россия, Украина, Адриатический бассейн, Корея, Южная Африка	Струпья, сыпь
Мышиная тифоподобная болезнь	*Rickettsia felis*	Опоссумы, кошки	Укус блохи	Западное полушарие, Европа	Сыпь
Тифоидная группа					
Эндемический блошиный тиф	*Rickettsia typhi*	Крысы, кошки	Экскременты крысиных или кошачьих блох	По всему миру	Сыпь
Эндемический вшивый тиф	*Rickettsia prowazekii*	Белки-летяги	Вши или блохи летяг, от человека к человеку через вшей	США	Головная боль, миалгия, сыпь, измененный ментальный статус
Болезнь акамуши, цуцугамуши, японский речной тиф					
Акамуши, цуцугамуши (scrub typhus)	*Orientia tsutsugamushi*	Грызуны	Укус клеща-тромбикулида	Южная Азия, Япония, Индонезия, Австралия, Корея, азиатская часть России, Индия, Китай	Головная боль, миалгия, струпья, сыпь
Эрлихиоз и анаплазмоз					
Человеческий моноцитарный эрлихиоз	*Ehrlichia chaffeensis*	Олени, собаки	Укус клеща	США, Европа, Африка	Острое фебрильное заболевание, сыпь, респираторный дистресс-синдром, менингит
Анаплазмоз (человеческий гранулоцитарный эрлихиоз)	*Anaplasma phagocytophilum*	Грызуны, олени, жвачные	Укус клеща	США, Европа	Острое фебрильное заболевание, сыпь, респираторный дистресс-синдром, менингит
Эрлихиоз эвингии	*Ehrlichia ewingii*	Собаки	Укус клеща	США	То же, что при *Ehrlichia chaffeensis*
Эрлихиоз сеннецу	*Neorickettsia sennetsu*	Неизвестен	Неизвестен, возможно, употребление сырой рыбы	Япония, Малайзия	То же, что при *Ehrlichia chaffeensis*
Q-лихорадка	*Coxiella burnetii*	Крупный рогатый скот, овцы, козы, кошки, дикие грызуны	Вдыхание инфицированного аэрозоля, употребление зараженных молочных продуктов, прямой контакт с экскрементами	По всему миру	**Острая:** неспецифическое фебрильное заболевание **Хроническая:** остеомиелит, эндокардит

ТАБЛИЦА 122.1 Основные зоонозные инфекции* (*окончание*)

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЖИВОТНЫЙ РЕЗЕРВУАР	ВЕКТОР/СПОСОБ ТРАНСМИССИИ	ГЕОГРАФИЯ	ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**
ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ					
Колорадская клещевая лихорадка	Вирус колорадской клещевой лихорадки	Грызуны	Укус клеща	Скалистые Горы, Северо-Западное побережье Тихого океана, запад Канады	Неспецифическое фебрильное заболевание, сыпь
Хантавирусный кардиопульмональный синдром	Хантавирус	Грызуны, мыши	Вдыхание аэрозоля от инфицированных экскрементов	Юго-запад США	Некардиогенный отек легких
Инфекция герпесвирусом B	Герпесвирус B	Макаки	Укус животного	Африка, Азия и центры приматов по всему миру	Энцефалит и смерть
Лимфоцитарный хориоменингит	Вирус лимфоцитарного хориоменингита	Грызуны, хомяки, мыши	Вдыхание аэрозоля, прямой контакт, укус	По всему миру	Менингит
Обезьянья оспа	Вирус обезьяньей оспы	Дикие собаки, африканские грызуны	Прямой контакт, укус, царапины	Центральная и Западная Африка	Лимфаденопатия, сыпь
Орф	Орф-вирус	Овцы, козы	Прямой контакт с инфицированной слюной	По всему миру	Узелковые или язвенные поражения кожи
Бешенство	Вирус бешенства	Скунсы, летучие мыши, еноты, лисы, кошки, собаки	Укусы или царапины	По всему миру	Энцефалит и смерть
Везикулярный стоматит	Вирус везикулярного стоматита	Лошади, крупный рогатый скот, свиньи	Прямой контакт	Америка	Гриппоподобное заболевание
ПРОТОЗОЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ					
Африканский трипаносомоз					
Восточноафриканская сонная болезнь	*Trypanosoma brucei rhodesiense*	Дикие животные (антилопы, бушбок, бубал) — редко, крупный рогатый скот	Укус насекомого (муха цеце)	Восточная Африка	Острое фебрильное заболевание с полиорганной недостаточностью и менингоэнцефалитом
Западноафриканская сонная болезнь	*Trypanosoma brucei gambiense*	Основной резервуар — люди; дикие и домашние животные	Укус насекомого (муха цеце)	Западная Африка	Неспецифическое фебрильное заболевание, задняя шейная лимфаденопатия (признак Уинтерботтома), неврологические нарушения 1–2 года спустя
Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса)	*Trypanosoma cruzi*	Еноты, опоссумы, грызуны, собаки	Укус насекомого (триатомовый клоп), контакт с фекалиями триатомового клопа	Южная Америка, Центральная Америка, Южный Техас	**Острая:** легкие неспецифические симптомы, красные твердые узелки (шагомы), периорбитальный отек (симптом Романьи) **Хроническая:** бессимптомная кардиомиопатия, ахалазия
Бабезиоз	*Babesia*	Белоногая мышь	Укус клеща, переливание крови	По всему миру	Часто бессимптомное или легкое заболевание, но может вызвать угрожающую жизни гемолитическую анемию у пациентов с асплением, иммунодефицитом и пожилых
Лейшманиоз кожно-слизистый и кожный	*Leishmania*	Грызуны, собаки	Укус москита	Тропики	**Кожный:** узелковые или язвенные повреждения **Кожно-слизистый:** разрушение слизистой оболочки носоглотки
Лейшманиоз висцеральный	*Leishmania donovani complex*	Грызуны, собаки	Укус москита	Тропики	Полиорганное вовлечение (селезенка, печень, костный мозг), сероватый оттенок кожи (кала-азар)
Токсоплазмоз	*Toxoplasma gondii*	Кошки, домашний скот	Проглатывание ооцист в загрязненном фекалиями материале или попадание цист с непрожаренным мясом	По всему миру	Врожденная инфекция; заболевание, похожее на мононуклеоз; реактивация в ЦНС у пациентов с иммунодефицитом

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЦНС — центральная нервная система.
* Многие гельминтозы являются зоонозами (таблицы 123.4 и 123.5).
** В дополнение к лихорадке.
Источник: *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al.* Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. *Elk Grove Village, IL — American Academy of Pediatrics; 2015: 1015–1022. Copyright 2015 American Academy of Pediatrics.* Воспроизведено с разрешения.

БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА (*BORRELIA BURGDORFERI*)

Этиология

Болезнь Лайма — это инфекция, переносимая клещами и вызываемая спирохетой *Borrelia burgdorferi*. Вектором на Востоке и Среднем Западе США является *Ixodes scapularis*, **черноногий клещ**, известный также как **олений клещ**. Вектором на тихоокеанском побережье является *Ixodes pacificus*, или **западный черноногий клещ**. Клещи инфицируются, питаясь кровью белоногой мыши (*Peromyscus leucopus*), которая является естественным резервуаром для *B. burgdorferi*. Зимой личинки находятся в спящем состоянии и следующей весной переходят в нимфальную стадию, т. е. стадию, во время которой передача инфекции человеку наиболее вероятна.

Эпидемиология

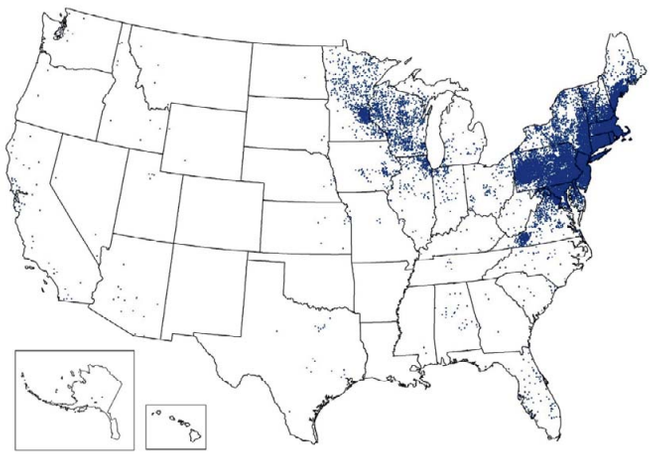
Около 20 000 случаев ежегодно регистрируется в США, более 90% — в Новой Англии и восточных областях штатов, расположенных на Атлантическом побережье (рис. 122.1). В Европе основная заболеваемость отмечается в скандинавских странах и Центральной Европе. Поскольку контакт с клещами распространен в теплые месяцы, сезонный пик болезни Лайма приходится на весну и лето. Заболеваемость самая высокая в возрастной группе 5–9 лет: почти вдвое больше, чем среди подростков и взрослых.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Артрит
Лихорадка и сыпь

Зарегистрированные случаи болезни Лайма в США в 2014 году



Одна точка соответствует одному подтвержденному случаю внутри округа (точки расставлены произвольно)

РИС. 122.1 Географическое распределение 25 359 случаев болезни Лайма, зарегистрированных в США в 2014 году. Риск заражения болезнью Лайма варьирует в зависимости от распределения мест обитания иксодовых клещей (*Ixodes scapularis* и *Ixodes pacificus*), пропорции инфицированных клещей каждого вида на каждой стадии жизненного цикла и наличия лиственных лесов, которые предпочитает белохвостый олень. (Источник: Центры по контролю и профилактике заболеваний: болезнь Лайма, США, 2014 год. Доступно на сайте: http://www.cdc.gov/lyme/resources/reportedcaseoflimediseases_2014pdf.)

Клинические проявления делятся на раннюю и позднюю стадии. Ранняя инфекция может быть локализованной или диссеминированной. **Раннее локализованное заболевание** развивается через 7–14 дней после укуса клеща; на месте укуса появляется эритематозная папула, которая увеличивается в размерах, образуя красную приподнятую границу часто вокруг неповрежденного центра (рис. 122.2). Это повреждение, **мигрирующая эритема**, является зудящим и болезненным; в нем находится возбудитель, *B. burgdorferi*, и без лечения оно может достигнуть диаметра 15 см. Системные проявления включают недомогание, летаргию, лихорадку, головную боль, артралгию, ригидную шею, миалгию и лимфаденопатию. Кожные повреждения и другие ранние проявления проходят без лечения через 2–4 недели. Не все пациенты с болезнью Лайма могут вспомнить укус клеща, и не у всех развивается мигрирующая эритема.

Примерно у 25% детей с болезнью Лайма первоначально диагностируется **раннее диссеминированное заболевание**, которое является следствием бактериемического распространения возбудителя во множественные очаги. Раннее диссеминированное заболевание характеризуется множественными вторичными кожными повреждениями, асептическим менингитом, псевдоопухолями, отеком диска зрительного нерва; нейропатиями, включая паралич Белла; полирадикулитом, периферической нейропатией, множественным мононевритом или поперечным миелитом. На этой стадии (редко) может развиться кардит с различной степенью блокады сердца. Неврологические проявления обычно разрешаются через 3 месяца, но могут рецидивировать или становиться хроническими.

Позднее заболевание начинается через несколько недель или месяцев после попадания инфекции и диагностируется примерно у 7% детей при первом обращении. Обычным проявлением является артрит, который без лечения развивается у 50–60% пациентов. Колено поражается в 90% случаев, но может быть вовлечен любой сустав. Симптомы могут



РИС. 122.2 Расширяющееся кольцевое повреждение (мигрирующая эритема) на месте укуса клеща. (Предоставлено Dr. Jay Capra, Abilene, Texas.)

пройти через 1–2 недели, но часто рецидивирует в других суставах. **Нейроборрелиоз**, позднее проявление болезни Лайма, поражает центральную нервную систему (ЦНС) и редко встречается у детей.

Лабораторные и визуализационные исследования

Тест на антитела на ранней локализованной стадии болезни Лайма может быть отрицательным и поэтому не имеет смысла. Кроме того, у пациентов, получающих адекватное лечение на ранней стадии, также могут не выявляться антитела. Диагноз на поздней стадии подтверждается серологическим тестом, специфичным для *B. burgdorferi.*

Чувствительность и специфичность серологических тестов для выявления болезни Лайма значительно варьирует. Положительный результат иммуноферментного или иммунофлуоресцентного анализа должен быть подтвержден иммуноблоттингом, демонстрирующим антитела либо к 2–3 (для IgG), либо к 5 (для IgM) белкам *B. burgdorferi* (по крайней мере один из которых является более специфичным поверхностным белком с низким молекулярным весом).

На поздней стадии заболевания скорость оседания эритроцитов может быть повышена, а компоненты комплемента снижены. В суставной жидкости наблюдается воспалительный ответ с общим количеством лейкоцитов 25 000–125 000 клеток/мм^3, часто — с доминированием полиморфноядерных клеток (см. таблицу 118.2). Тест на ревматоидный фактор и антиядерные антитела отрицательный, но тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) может быть ложноположительным. При вовлечении ЦНС цереброспинальная жидкость характеризуется плеоцитозом с нормальным уровнем глюкозы и слегка повышенным уровнем белка.

Дифференциальный диагноз

Укус клеща в анамнезе и характерная сыпь позволяют поставить диагноз, однако сыпь не всегда присутствует. Мигрирующая эритема на ранней стадии болезни может быть принята за нуммулярную экзему, дерматомикоз, кольцевидную гранулему, укус насекомого или целлюлит. Болезнь STARI (Southern tick-associated rash illness — сыпь, связанная с укусом южного клеща), напоминающая мигрирующую эритему, однако не приводящая к диссеминированным осложнениям, как болезнь Лайма, встречается только в юго-восточных и центральных южных штатах США и связана с укусом *Amblyomma americanum,* клеща семейства иксодовых, который в изобилии встречается в этом регионе, но не способен переносить *B. burgdorferi.*

На ранней диссеминированной стадии болезни Лайма множественные кожные поражения могут выглядеть как мультиформная эритема или крапивница. Септический менингит похож на вирусный менингит, и паралич седьмого нерва неотличим от герпетического или идиопатического паралича Белла. Кардит Лайма похож на вирусный миокардит. Артрит, поражающий один или несколько суставов на поздней стадии болезни, можно принять за гнойный артрит, ювенильный идиопатический артрит или ревматическую лихорадку (см. главу 89). Дифференциальный диагноз нейроборрелиоза включает нейродегенеративные заболевания, энцефалит и депрессию.

Лечение

Раннее локализованное и раннее диссеминированное заболевание, включая паралич лицевого нерва (или других черепных нервов) и кардит с первой или второй степенью блокады сердца лечится доксициклином или амоксициллином в течение 14–21 дня. Раннее диссеминированное заболевание с кардитом и третьей степенью блокады сердца или менингитом, а также поздние неврологические симптомы лечатся внутривенным или внутримышечным цефтриаксоном или внутривенным пенициллином G в течение 14–28 дней. Для лечения артрита назначают доксициклин (детям старше 8 лет) или амоксициллин на 28 дней. При рецидиве лечение повторяют в пероральном режиме или в режиме как для позднего неврологического заболевания.

Осложнения и прогноз

Кардит, особенно с нарушениями проводимости, и артрит являются основными осложнениями болезни Лайма. Даже без лечения в большинстве случаев заболевание проходит без последствий. Болезнь хорошо поддается лечению. Долговременный прогноз благоприятный как для раннего, так и для позднего заболевания. Рано начатое лечение мигрирующей эритемы позволяет предупредить прогрессирование до поздних стадий. Рецидивы артрита после лечения случаются у 5–10% пациентов. Большинство случаев рецидивов или неуспешности лечения связаны с неправильным диагнозом.

Профилактика

Избегание укусов клещей является наиболее действенной мерой профилактики болезни Лайма. Профилактика после укуса обычно не рекомендуется, поскольку общий риск заражения, даже в эндемических регионах, составляет 1–3%; и даже если заражение произошло, лечение является высокоэффективным. Клещ на нимфальной стадии развития должен питаться не менее 36 часов, прежде чем риск передачи возбудителя станет существенным. В гиперэндемичных областях профилактика доксициклином (200 мг, однократная доза) не позднее 72 часов после укуса клеща эффективно предотвращает болезнь Лайма.

ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА СКАЛИСТЫХ ГОР (*RICKETTSIA RICKETTSII*)

Этиология

Причиной пятнистой лихорадки Скалистых Гор (ПЛСГ) является *Rickettsia rickettsii,* грамотрицательный организм, напоминающий бактерию, но с несовершенной клеточной стенкой, которому для размножения необходима внутриклеточная локализация. Организм проникает в эпителиальные клетки кровеносных сосудов основных органов и тканей и размножается в них, вызывая васкулит и приводя к повы-

шению проницаемости сосудистой стенки, отеку и в итоге к снижению сосудистого объема, ухудшению перфузии тканей и полиорганной недостаточности. Многие виды клещей являются переносчиками *R. rickettsii.* Основными являются американский собачий клещ (*Dermacentor variabilis*) на востоке США и Канады, древесный клещ (*Dermacentor andersoni*) на западе США и Канады, коричневый собачий клещ (*Rhipicephalus sanguineus*) в Мексике и на юге США и *Amblyomma cajennense* в Центральной и Южной Америке.

Эпидемиология

ПЛСГ является самым распространенным риккетсиозом в США и встречается преимущественно в восточных, юго-восточных и южных штатах. Большинство случаев регистрируется с апреля по сентябрь после прогулок в лесистых местностях. ПЛСГ более характерна для взрослых, однако смертность самая высокая среди детей 5–9 лет. Примерно в 50% случаев ПЛСГ больной не припоминал, что был укушен клещом.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия
Лихорадка и сыпь
Петехии и пурпура
Лихорадка без определенного источника

Инкубационный период ПЛСГ составляет от 2 до 14 дней, в среднем 7 дней. Начало неспецифическое: головная боль, недомогание, лихорадка. Бледная розово-красная макулярная или макуло-папулезная сыпь появляется в 90% случаев на 2–5-й день после подъема температуры. Ранняя сыпь бледнеет при нажатии и становится более заметной при повышении температуры. Сыпь прогрессирует в течение нескольких дней до петехий и пурпуры, которые сначала появляются на стопах и лодыжках, затем на запястьях и кистях, постепенно распространяясь на туловище и голову. Ключевым признаком является вовлечение ладоней и подошв (рис. 122.3). Характерна миалгия, особенно в нижних конечностях, и упорная головная боль. В тяжелых случаях болезнь прогрессирует, приводя к спленомегалии, миокардиту, почечным нарушениям, пневмониту и шоку.



РИС. 122.3 Петехии и пурпура, характерные для пятнистой лихорадки Скалистых Гор. (Источник: McQuiston JH, Regan JJ, Paddock CD. Rickettsia ricketttsii [Rocky Mountain Spotted Fever]. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2012. Fig 178.4B.)

Лабораторные и визуализационные исследования

Обычно лабораторные исследования выявляют тромбоцитопению, анемию, гипонатриемию, гипоальбуминемию и повышенные уровни печеночных трансаминаз. Возбудитель может быть выявлен в кожных образцах с помощью флуоресцентных антител или полимеразной цепной реакции, хотя эти тесты не являются широкодоступными. Серологические тесты используются для подтверждения диагноза. Примерно у 50% пациентов антитела не выявляются до второй недели болезни, поэтому лечение не должно откладываться в ожидании подтверждения диагноза.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз включает менингококцемию, бактериальный сепсис, синдром токсического шока, лептоспироз, эрлихиоз, корь, энтеровирусную инфекцию, инфекционный мононуклеоз, коллагеновые сосудистые заболевания, пурпуру Геноха — Шенлейна и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру. Диагноз ПЛСГ следует подозревать при наличии лихорадки и петехиальной сыпи, особенно после укуса клеща или пребывания на улице в летние месяцы в эндемических регионах. Запоздалая диагностика обычно связана с неспецифическими начальными симптомами и поздним появлением сыпи.

Лечение

При подозрении на ПЛСГ лечение нельзя откладывать в ожидании результатов анализов. Доксициклин является препаратом выбора, даже для маленьких детей, несмотря на теоретический риск окрашивания зубов у детей младше 8 лет.

Осложнения и прогноз

В тяжелых случаях подтекание капилляров приводит к некардиогенному отеку легких (острый респираторный дистресс-синдром), гипотензии, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, циркуляторному коллапсу и полиорганной недостаточности, включая энцефалит, миокардит, гепатит и почечную недостаточность.

При отсутствии лечения болезнь может продолжаться около 3 недель и привести к вовлечению множественных систем органов. Без лечения смертность составляет 20–80%, при лечении — 1–3%. Тяжелое заболевание часто приводит к хроническим осложнениям.

Профилактика

Профилактические меры такие же, как при других заболеваниях, переносимых клещами, и аккуратное удаление клещей.

ЭРЛИХИОЗ (*EHRLICHIA CHAFFEENSIS*) И АНАПЛАЗМОЗ (*ANAPLASMA PHAGOCYTIPHILUM*)

Этиология

Термин «**эрлихиоз**» часто используется в отношении всех инфекций, вызываемых *Ehrlichia.* **Человеческий моноцитарный эрлихиоз** вызывается *E. chaffeensis,* которая инфицирует в основном моноцитарные клетки и переносится клещом *A. americanum.* Болезнь может быть также вызвана *Ehrlichia ewingii* (гранулоциты) и *Ehrlichia muris*-подобным возбудителем (неизвестно; предположительно, моноциты). **Человеческий анаплазмоз** вызывается *Anaplasma phagocytophilum* и переносится клещами *I. scapularis* (черноногим клещом) и *I. pacificus* (западным черноногим клещом).

Эпидемиология

Человеческий моноцитарный эрлихиоз встречается на широкой территории в юго-восточных, южно-центральных штатах и штатах на Атлантическом побережье (распределение аналогично ПЛСГ). Анаплазмоз встречается, в основном, на северо-востоке и Среднем Западе США, но инфекция также отмечается в Северной Калифорнии, на Атлантическом побережье, а также широко распространена в Европе. Случаи эрлихиоза, вызванного *Ehrlichia muris*-подобным организмом, отмечены только в Висконсине и Миннесоте.

Клинические проявления

Человеческий моноцитарный эрлихиоз, анаплазмоз и эрлихиоз эвингии вызывают похожие симптомы острого фебрильного заболевания и характеризуются лихорадкой, недомоганием, головной болью, миалгией, анорексией и тошнотой. Сыпь чаще встречается при эрлихиозе, чем при анаплазмозе, но не характерна для взрослых. В отличие от взрослых, почти у 2/3 детей развивается макулярная или макуло-папулезная сыпь, хотя могут отмечаться петехиальные поражения. Симптомы обычно сохраняются 1–2 недели.

Лабораторные и визуализационные исследования

Лабораторные анализы выявляют лейкопению, лимфоцитопению, тромбоцитопению, анемию и повышенные уровни печеночных трансаминаз. Морулы нечасто обнаруживаются в циркулирующих моноцитах у больных человеческим моноцитарным эрлихиозом, но выявляются у 20–60% пациентов с анаплазмозом (рис. 122.4). Сероконверсия или четырехкратное повышение титра антител подтверждает диагноз: это требует сравнения образцов, взятых в острой фазе и фазе выздоровления, поэтому на острой стадии этот метод бесполезен. Тесты ПЦР доступны как для эрлихиоза, так и для анаплазмоза и могут подтвердить диагноз в острый период болезни.

Дифференциальный диагноз

Клинически эрлихиоз подобен другим заболеваниям, переносимым артроподами, включая ПЛСГ, туляремию, бабезиоз, раннюю болезнь Лайма, мышиный тиф, рецидивирующую лихорадку и колорадскую клещевую лихорадку. Дифференциальный диагноз также включает инфекционный мононуклеоз, болезнь Кавасаки, эндокардит, вирусные инфекции, гепатит, лептоспироз, Q-лихорадку, коллагеновые сосудистые заболевания и лейкемию.

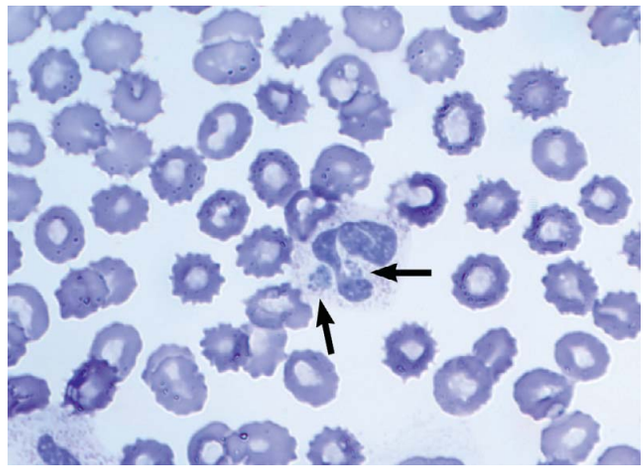


РИС. 122.4 Включения внутри нейтрофилов при человеческом гранулоцитарном анаплазмозе (стрелки). *Ehrlichia chaffeensis* и *Anaplasma phagocytiphilum* имеют аналогичную морфологию, но серологически и генетически различны. Окрашивание по Райту, увеличение × 1000. (Источник: Dumler JS, Walker DH. *Ehrlichia chaffeensis* (human monocytotropic ehrlichiosis), *Anaplasma phagocytiphilum* (human granulocytotropic anaplasmosis) and other *Anaplasmataceae.* In: *Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. Fig. 184.2.)

Лечение

Как и при ПЛСГ, при подозрении на эрлихиоз лечение не следует откладывать до получения результатов анализов. Эрлихиоз и анаплазмоз лечатся доксициклином.

Осложнения и прогноз

Известны случаи поражения легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Другие серьезные осложнения могут включать менингоэнцефалит и миокардит. У большинства пациентов улучшение наступает в течение 48 часов. Отсутствие результатов лечения в течение трех дней указывает на неправильный диагноз или сопутствующую инфекцию другим организмом.

Профилактика

Профилактические меры такие же, как при других заболеваниях, переносимых клещами, и аккуратное удаление клещей.

ВИРУС ЗАПАДНОГО НИЛА (см. главу 101)

Лихорадка Денге

Существует четыре типа вирусов лихорадки Денге (флавивирусов), передаваемых человеку преимущественно москитом *A. aegypti.* Может происходить энзоотическая трансмиссия

через обезьян, но наиболее частым механизмом передачи является цепочка «человек (с виремией) — москит — человек». Вирус Денге преобладает в тропиках, эндогенные инфекции также были отмечены во Флориде и Техасе.

У инфицированных лиц может наблюдаться субклиническое или самокупирующееся фебрильное заболевание. Геморрагическая лихорадка Денге, наиболее тяжелое проявление болезни, развивается у пациентов с предшествующей инфекцией вирусом (другим серотипом) и преувеличенным иммунным ответом на новый серотип того же вируса.

Виремия Денге обычно предшествует гриппоподобному заболеванию, которое характеризуется лихорадкой, миалгией, мышечно-скелетными болями (**костоломная лихорадка**), головными болями, макулярной сыпью, повышенным уровнем печеночных ферментов, острым респираторным дистресс-синдромом и периферической цитопенией. Может развиться шок, вызванный потерей жидкости в третьем пространстве, что, вероятно, связано с повышенным гематокритом. Отмечаются носовые кровотечения, рвота с кровью, а также желудочно-кишечные и маточные кровотечения.

Диагноз ставится на основе географической эпидемиологии, клинической картины и выявлении вируса Денге с помощью ПЦР. Терапия поддерживающая, с восполнением при необходимости потерь жидкости и крови.

Вирус Эбола

Вирус Эбола относится к филовирусам, вызывающим тяжелый и часто летальный синдром геморрагической лихорадки. Вирус передается от человека к человеку при прямом контакте, особенно через жидкости организма; фруктовые летучие мыши могут быть естественным резервуаром вируса Эбола и родственного марбургского вируса. Эбола встречается в Центральной Африке, описаны случаи импорта из эндемичных и эпидемических регионов.

Клиническая картина характеризуется внезапным началом лихорадки, миалгии, недомогания и диареи, затем развиваются геморрагические проявления. Лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышенные уровни печеночных ферментов и увеличенное время свертывания крови являются характерными лабораторными результатами. Диагноз подтверждается наличием IgG и IgM антител к вирусу. Лечение поддерживающее, с восполнением потерь крови и жидкости.

Вирус Чикунгунья

Вирус Чикунгунья (ЧИК) относится к альфавирусам в семействе тогавирусов и переносится москитами *Aedes* в Африке и Латинской Америке. Животным резервуаром могут быть нечеловекообразные приматы.

Лихорадка ЧИК характеризуется внезапным подъемом температуры, сыпью и сильной болью в суставах. Лихорадка может отступать, затем возвращаться (седловидный паттерн). Полиартралгия поражает мелкие суставы, которые становятся чрезвычайно болезненными; боль может персистировать в течение нескольких недель. Сыпь появляется в виде покраснения на лице, затем эволюционирует в макуло-папулезную, иногда зудящую, сыпь на туловище, конечностях, подошвах и ладонях. У детей могут развиться неврологические симптомы (раздражительность, судороги). Нередко отмечаются лейкопения, лимфоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и повышенный уровень С-реактивного белка.

Диагноз подтверждается ПЦР или ответом антител. Лечение поддерживающее, особенно при сильном поражении суставов. При тяжелых и стойких формах артрита могут быть полезны препараты, блокирующие фактор некроза опухолей α.

Вирус Зика

Вирус Зика из группы флавивирусов переносится москитами *Aedes* и распространен в экваториальных областях Южной Америки и Азии. Животным резервуаром могут быть обезьяны. Инфекция вирусом Зика проявляется лихорадкой, сыпью, артралгией, негнойным конъюнктивитом и головной болью. Инфекция у детей и взрослых обычно самокупирующаяся; наибольшую озабоченность вызывает инфекция при беременности, поскольку вирус способен проникать к плоду сквозь плаценту, приводя к выраженной микроцефалии и другим врожденным аномалиям.

Диагноз подтверждается титром антител к вирусу и ПЦР.

ГЛАВА 123

Паразитарные заболевания

ПРОТОЗОЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Протозойные заболевания вызываются простейшими организмами животного царства. Они одноклеточные, большинство — свободно живущие, но некоторые являются комменсалами или паразитами. Протозойные заболевания включают малярию, токсоплазмоз, бабезиоз, кишечные протозойные заболевания, амебиаз, криптоспоридиоз и жиардиаз.

Малярия

Этиология

Малярия вызывается облигатными внутриклеточными простейшими рода *Plasmodium*, включая *P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax* и *P. knowlesi*. Плазмодии имеют сложный жизненный цикл, который позволяет им выживать в различных клеточных средах человека и москита. Жизненный цикл включает два основные фазы: **бесполую (шизогонию)** в организме человека и **половую (спорогонию)** в организме комара. **Эритроцитарная фаза** бесполого развития плазмодия начинается, когда мерозоиты, высвобождаемые из экзоэритроцитарных шизонтов в печени, проникают в эритроциты. Внутри эритроцита паразит трансформируется в **кольцевую форму**, затем увеличивается и становится **трофозоитом**. Последние две формы обнаруживаются при окрашивании мазка крови по Гимзе, которое является основным методом для подтверждения диагноза малярии.

Паразиты обычно передаются человеку самками комаров *Anopheles.* Малярия также передается при перелива-

нии крови, через зараженные иглы и от матери плоду через плаценту.

Эпидемиология

Малярия является мировой проблемой и встречается более чем в 100 странах с общим населением около 3,2 миллиарда человек. В тропических странах малярия является важной причиной заболеваемости. Основные регионы трансмиссии: Африка южнее Сахары, Южная и Юго-Восточная Азия, Центральная и Южная Америка. Примерно 1500–2000 импортируемых случаев ежегодно регистрируются в США, большинство — среди иностранных граждан, прибывших из эндемичных областей, и американских граждан, посещающих эндемичные регионы без соответствующей химиопрофилактики.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лихорадка неизвестного происхождения

Клинические проявления малярии варьируют от бессимптомной инфекции до ураганного заболевания и смерти в зависимости от вирулентности возбудителя и иммунного ответа хозяина. Инкубационный период составляет от 7 до 30 дней в зависимости от вида плазмодия (таблица 123.1). Наиболее характерным клиническим признаком малярии, который редко отмечается при других инфекционных заболеваниях, являются **фебрильные пароксизмы,** чередующиеся с периодами усталости, но в остальном — нормального состояния. Классические симптомы фебрильных пароксизмов при малярии включают жар, озноб, чрезмерное потоотделение и головную боль. Приступы совпадают с разрывом шизонтов, которые происходят каждые 48 часов при инфекции *P. vivax* и *P. ovale* (**третичная периодичность**), каждые 72 часа при инфекции *P. Malariae* (**четвертичная периодичность**), и каждые 24 часа при инфекции *P. knowlesi. P. falciparum* также может иметь третичную периодичность, но чаще приступы нерегулярны.

Краткосрочный рецидив — это возобновление симптомов после первичного приступа из-за выживания эритроцитарных форм в кровотоке. **Отдаленный рецидив** — возобновление симптомов длительное время спустя после первичного приступа, обычно из-за высвобождения мерозоитов из экзоэритроцитарного источника в печени. Отдаленные рецидивы случаются при инфекции *P. vivax* и *P. ovale* из-за их персистирования в печени (рис. 123.1).

Лабораторные и визуализационные исследования

Диагноз малярии ставится на основании выявления организмов в окрашенных мазках периферической крови. У пациентов, не имеющих иммунитета, симптомы обычно появляются за 1–2 дня до того, как паразиты поддаются обнаружению в крови. Хотя *P. falciparum* чаще всего выявляется в крови при фебрильном пароксизме, время взятия мазков не так важно, как взятие мазков несколько раз в день в течение 3 дней подряд. Должны быть проанализированы тонкий и толстый мазки крови. Концентрация эритроцитов в **толстом мазке** примерно в 20–40 раз выше, чем в тонком. Толстые мазки используются для быстрого сканирования большого количества эритроцитов. **Тонкие мазки** позволяют выявить вид малярийного возбудителя и определить процент инфицированных эритроцитов (паразитемию), что полезно для отслеживания ответа на терапию. **Быстрые диагностические тесты** доступны в медицинских учреждениях по месту обращения. Такие тесты позволяют получить результат за 15–20 минут; это важно в тех регионах, где недоступна надежная микроскопическая диагностика. Быстрые тесты выявляют *P. falciparum,* но не могут дифференцировать, *P. vivax, P. ovale* и *P. malariae.* Чувствительность этих тестов ниже для не-*falciparum* плазмодиев и у пациентов с низким уровнем паразитемии. По этой причине, а также для более точного выбора терапии после экспресс-теста

ТАБЛИЦА 123.1 Характеристики видов Plasmodium, вызывающих малярию

ХАРАКТЕРИСТИКА	*P. FALCIPARUM*	*P. VIVAX*	*P. OVALE*	*P. MALARIAE*	*P. KNOWLESI*
Экзоэритроцитарный цикл	5,5–7 дней	6–8 дней	12 дней	9 дней	16 дней
Эритроцитарный цикл	43–52 часа	48 часов	48 часов	72 часа	24 часа
Обычный инкубационный период (диапазон)	13–14 дней	13–14 дней	13–14 дней	35 дней	Неизвестен
Предпочтительные эритроциты	Может заражать все	Ретикулоциты	Старые эритроциты	Ретикулоциты	Может заражать все
Обычная паразитарная нагрузка (% инфицированных эритроцитов)	Высокая	Низкая	Низкая	Низкая	Может быть высокой
Вторичный экзоэритроцитарный цикл (гипнозоиты) и рецидивы	Отсутствует	Присутствует	Присутствует	Отсутствует	Отсутствует
Тяжесть первичного приступа	Может быть тяжелым	От легкого до тяжелого	Легкий	Легкий (тяжелый приступ у пациента с подозрением на *P. malariae* должен вызвать подозрение на *P. knowlesi)*	От легкого до тяжелого
Обычная периодичность фебрильных приступов	Нет	48 часов	48 часов	72 часа	24 часа

Модифицировано из: *Taylor T, Agbenyega T. Malaria*. In: Magill AG, Edward R, Tom S, David H, eds. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2013: 700.

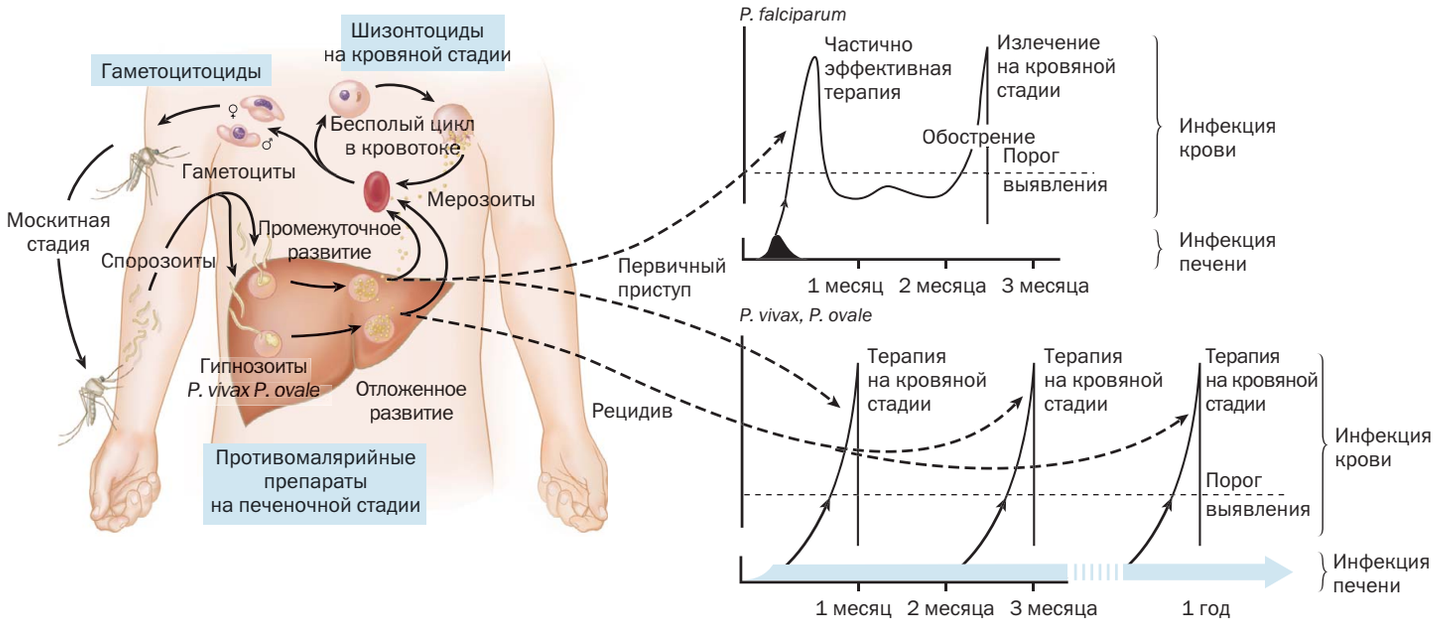


РИС. 123.1 Жизненный цикл плазмодия и паттерны обострений и рецидивов. Москиты *Anopheles* переносят малярию, впрыскивая спорозоиты человеку при укусе. Спорозоиты проникают в гепатоциты, в которых развиваются в шизонты. Каждый инфицированный гепатоцит, разрываясь, высвобождает 10 000–30 000 мерозоитов, которые внедряются в циркулирующие эритроциты. Рост и развитие паразита в эритроцитах приводит к последующим волнам инвазии мерозоитов. Этот бесполый цикл в кровяном русле повторяется каждые 24 часа (*P. knowlesi),* 48 часов *(P. falciparum, P. vivax, P. ovale),* или 72 часа *(P. malariae),* приводя к амплификации паразитарной нагрузки и приступам лихорадки, озноба, потливости и другим проявлениям заболевания. Симптомы малярии обычно проявляются через 2–4 недели после укуса москита. Если паразиты не уничтожены (лечение оказалось эффективным лишь частично), может произойти обострение паразитемии и симптомов. Уничтожение паразитов с помощью эффективной лекарственной терапии излечивает малярию. Некоторые *P. vivax* и *P. ovale* могут откладывать свое развитие в печени, сохраняясь в латентной форме, называемой гипнозоитами. Гипнозоиты не чувствительны к стандартной терапии (например, хлорохином), направленной против паразитов в кровяном русле. Возобновление развития гипнозоитов месяцы и годы спустя после первоначальной инфекции может привести к рецидиву малярии, который требует дополнительного раунда лекарственной терапии для лечения симптомов и устранения паразитов в кровяном русле. Курс примахина может предотвратить рецидивы малярии, но это лечение не всегда успешно из-за несоблюдения пациентами режима, индивидуальных вариаций лекарственного метаболизма или различного ответа паразита на низкие и высокие дозы препарата. (Источник: Fairhurst R, Wellems TE. Malaria [*Plasmodium* species]. In: *Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. Fig. 276.2.)

(независимо от его результата) необходимо провести микроскопическое исследование.

Дифференциальный диагноз

Возможность малярии следует рассматривать у каждого ребенка с такими признаками, как лихорадка, озноб, спленомегалия, анемия и сниженный уровень сознания, если в анамнезе есть сведения о недавних поездках или проживании в эндемичных регионах, независимо от использования химиопрофилактики. Дифференциальный диагноз широкий и включает многие инфекционные заболевания, в том числе тифоидную лихорадку, туберкулез, бруцеллез, рецидивирующую лихорадку, инфекционный эндокардит, грипп, полиомиелит, желтую лихорадку, трипаносомоз, кала-азар и амебный абсцесс печени.

Лечение

Пероральный хлорохин является рекомендованным лечением во всех случаях за исключением инфекции хлорохин-резистентным *P. falciparum.* Атоваквон-прогуанил, мефлохин или артеметер-люмефантрин являются терапией первой линии в регионах, где распространены возбудители, резистентные к хлорохину. Специфика лечения определяется регионом заражения и местным паттерном резистентности. Пациентам с малярией обычно требуется госпитализация, иногда в отделение интенсивной терапии. Хинидин глюконат является единственным препаратом для парентеральной терапии, доступным в США. Артесунат можно получить в Центрах по контролю и профилактике заболеваний в качестве исследуемого препарата.

Осложнения и прогноз

Церебральная малярия является осложнением инфекции *P. falciparum* и частой причиной смерти (10–40% случаев), особенно среди детей и взрослых с нарушениями иммунитета. Как и другие осложнения, церебральная малярия чаще развивается у пациентов с выраженной паразитемией (> 5% эритроцитов в мазке крови). Другие осложнения включают разрыв селезенки, почечную недостаточность, тяжелый гемолиз (**лихорадка черной воды**), отек легких, гипогликемия, тромбоцитопения и **алгидная малярия** (синдром сепсиса с васкулярным коллапсом).

К смерти может привести малярия, вызванная любым возбудителем, но чаще это происходит при малярии, вызванной *P. falciparum.* Вероятность смерти выше у детей с малярией, развившейся на фоне других заболеваний, например кори, кишечных паразитов, шистосомоза, анемии и недоедания. Смертность от малярии выше в развивающихся странах.

Профилактика

Профилактика малярии включает два компонента: снижение вероятности контактов с инфицированными комарами и химиопрофилактика. Защита от комаров необходима, поскольку химиопрофилактика не дает гарантий из-за широкой распространенности резистентных организмов.

Химиопрофилактика необходима всем выезжающим в тропические страны или тем, кто родился там, но не жил со времени младенчества. Дети неиммунных матерей должны получать химиопрофилактику с рождения. Дети женщин из эндемичных областей имеют пассивный иммунитет до 3–6 месяцев, после чего риск заражения увеличивается. Специфическая химиопрофилактика зависит от паттернов резистентности; рекомендации доступны на сайте http://www.cdc.gov/malaria/country_table/a.html. Мефлохин, доксициклин, хлорохин и атоваквон-прогуанил являются обычно назначаемыми препаратами.

Токсоплазмоз



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Спленомегалия
Лимфаденопатия
Петехии/пурпура
Лихорадка неизвестного происхождения

Токсоплазмоз является зоонозом, вызываемым *Toxoplasma gondii*, внутриклеточным простейшим паразитом. Заражение происходит через ооцисты, выделяемые недавно инфицированными кошками, которые играют важную роль в распространении паразита в природе, или в результате проглатывания цист, находящихся в зараженном мясе, не прошедшем соответствующую термическую обработку. Реже трансмиссия происходит трансплацентарно во время острой инфекции беременной женщины. В США частота врожденной инфекции 1–10 случаев на 10 000 живорождений.

Приобретенный токсоплазмоз обычно бессимптомный. Симптоматическая инфекция обычно представляет собой синдром гетерофильно-отрицательного мононуклеоза, который включает лимфаденопатию, лихорадку и гепатоспленомегалию. Диссеминированная инфекция, включающая миокардит, пневмонию и токсоплазмоз ЦНС, чаще встречается у иммунокомпрометированных лиц, особенно больных СПИДом. У женщин, заразившихся во время беременности, в 50–60% случаев рождаются инфицированные дети. Чем позже во время беременности произошло заражение, тем больше вероятность инфекции плода, но тем легче протекает болезнь (см. главу 66). Серологический диагноз устанавливается на основе четырехкратного повышения титра антител, или сероконверсии, положительного титра IgM антител или положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *T. gondii* в лейкоцитах периферической крови, цереброспинальной жидкости, сыворотке или амниотической жидкости.

Лечение включает пириметамин и сульфадиазин, которые демонстрируют синергизм против *Toxoplasma*. Поскольку эти препараты являются ингибиторами фолиевой кислоты, они назначаются в сочетании с фолиновой кислотой. Спирамицин, который не лицензирован в США, но может быть приобретен у производителя бесплатно в качестве исследуемого нового препарата, также используется для лечения беременных женщин. Кортикостероиды назначаются только при остром поражении ЦНС или инфекции глаз.

Разумными мерами профилактики, особенно для беременных женщин и лиц с иммунодефицитом, являются употребление мяса, прошедшего хорошую термическую обработку; избегание контакта с кошками и их экскрементами. Назначение спирамицина инфицированным беременным женщинам снижает риск врожденной инфекции у детей.

ГЕЛЬМИНТОЗЫ

Гельминты делятся на три группы: круглые черви, или нематоды; и две группы плоских червей: трематоды (сосальщики) и цестоды (ленточные черви).

Анкилостомозы

Анкилостомозы вызываются несколькими видами круглых червей, самыми распространенными из которых являются *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus* (таблица 123.2). Анкилостомами заражено около 600 миллионов людей по всему миру. *Ancylostoma duodenale* является преобладающим видом в Средиземноморье, Северной Азии и некоторых областях Южной Америки. *Necator americanus* распространен в Западном полушарии, в Африке южнее Сахары и в Юго-Восточной Азии. Оптимальная для паразита почва и фекальное загрязнение имеются во многих аграрных тропических странах и на юго-востоке США. Заражаются чаще маленькие дети, обычно в первое десятилетие жизни. Личинки находятся в теплой влажной почве и заражают человека, проникая через кожу. Они мигрируют в легкие, поднимаются по трахее, заглатываются и поселяются в кишечнике. Черви созревают, прикрепляются к кишечной стенке, где сосут кровь и откладывают яйца.

Инфекция обычно бессимптомна. Интенсивный зуд ощущается в месте проникновения личинки, обычно на подошвах или между пальцами ног; в месте проникновения может образоваться папула или везикула. Миграция личинок через легкие не вызывает симптомов. При инфестации кишечника возникают боль в животе, анорексия, нарушение пищеварения, вздутие и диарея. Основным проявлением инфекции является анемия. Диагноз ставится на основании исследования свежих образцов стула на яйца нематод. Терапия включает антигельминтные препараты альбендазол, мебендазол или пирантел памоат и препараты для лечения анемии. Излечение зависит от санитарных условий проживания и адекватности антипаразитарной терапии.

Аскаридоз

Аскаридоз вызывается крупной нематодой *Ascaris lumbricoides*. Аскаридоз является преобладающим гельминтозом; во всем мире им заражено более 800 миллионов человек (таб-

ТАБЛИЦА 123.2 Основные педиатрические синдромы, вызываемые паразитическими нематодами

СИНДРОМ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ТРАНСМИССИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Железодефицитная анемия, вызванная анкилостомозом	*Ancylostoma duodenale* *Necator americanus*	Проглатывание личинок, проникновение Проникновение личинок	Альбендазол, или мебендазол, или пирантел памоат
Кожная *Larva Migrans*	*Ancylostoma braziliense* (зоонозный круглый червь)	Проникновение личинок (и неспособность мигрировать)	Обычно самокупирующаяся инфекция Альбендазол или ивермектин
Дизентерия или колит, вызванный власоглавом	*Trichuris trichiura*	Проглатывание яиц	Мебендазол, или альбендазол, или ивермектин
Кишечный аскаридоз	*Ascaris lumbricoides*	Проглатывание яиц аскариды	Альбендазол, или мебендазол, или ивермектин
Висцеральная *Larva Migrans*	*Toxocara canis* *Toxocara cati* *Baylisascaris procyonis*	Проглатывание яиц	Альбендазол, или мебендазол, или ивермектин
Глазная *Larva Migrans*	*Toxocara canis* *Toxocara cati* *Baylisascaris procyonis*	Проглатывание яиц	Альбендазол, или мебендазол, или ивермектин
Диарея, мальабсорбция (напоминает целиакию)	*Strongyloides stercoralis*	Проникновение личинок	Ивермектин
Острицы	*Enterobius vermicularis*	Проглатывание яиц	Альбендазол, или мебендазол, или пирантел памоат
Трихинеллез	*Trichinella spiralis*	Употребление зараженного мяса, не прошедшего достаточную термообработку	Альбендазол, или мебендазол плюс кортикостероиды при серьезных симптомах
Абдоминальный ангиостронгилез	*Angiostrongylus costaricensis*	Употребление зараженной пищи	Альбендазол или мебендазол
Эозинофильный менингит	*Angiostrongylus cantonensis* (крысиный легочный червь)	Употребление зараженных морепродуктов, не прошедших достаточную кулинарную обработку	Альбендазол

лица 123.2). После проглатывания человеком яиц личинки высвобождаются и проникают в кишечник, мигрируют в легкие, поднимаются по трахее и заглатываются. При повторном попадании в кишечник они созревают, откладывают яйца, которые экскретируются в стуле и откладываются в земле, где могут выживать в течение длительного времени.

Проявления заболевания могут быть результатом миграции личинок в разные органы или присутствия взрослых червей в кишечнике. **Легочный аскаридоз** развивается, когда личинки мигрируют через легкие, вызывая кашель, мокроту с кровью, эозинофилию и транзиторные инфильтраты на рентгенограмме легких. Присутствие взрослых личинок в тонком кишечнике может вызвать боль и вздутие живота. Обилие взрослых червей может привести к обструкции тонкого кишечника, особенно у детей, из-за маленького диаметра кишечного просвета. Миграция червей в желчные протоки может в редких случаях вызвать их острую обструкцию. Диагностическим является обнаружение яиц аскариды в свежих образцах стула. Эффективный контроль зависит от соблюдения санитарных мер и аккуратной утилизации экскрементов.

Висцеральная Larva Migrans

Синдром висцеральной larva migrans (мигрирующей личинки) является системным нематодозом, вызванным проглатыванием яиц токсокары собак, *Toxocara canis,* и реже — токсокары кошек, *Toxocara cati*, или аскаридой енотов *Baylisascaris procyonis* (таблица 123.2). Эти организмы также вызывают **глазную larva migrans.**

Висцеральной larva migrans заражаются маленькие дети с пикацизмом (извращенным аппетитом), в домах которых есть собаки или кошки. Глазной токсокароз встречается у более старших детей. Яйца этих гельминтов продуцируются взрослыми особями, обитающими в кишечнике собак и кошек. Из проглоченных яиц вылупляются личинки, которые проникают в желудочно-кишечный тракт и мигрируют в печень, легкие, глаза, ЦНС и сердце, где они погибают и кальцифицируются.

Симптомы висцеральной larva migrans являются результатом количества мигрирующих личинок и связанного с этим иммунного ответа хозяина. Легкие инфекции часто бессимптомны. Если появляются симптомы, они включают лихорадку, кашель, хрипы и судороги. Физикальный осмотр может выявить гепатомегалию, крепитации, сыпь и лимфаденопатию. Глазные симптомы могут включать снижение остроты зрения, страбизм, периорбитальный отек и слепоту. Осмотр глаз может выявить гранулематозные повреждения около макулы или диска. Глазная larva migrans обычно характеризуется изолированным односторонним поражением без системных признаков.

Эозинофилия и гипергаммаглобулинемия, связанная с повышенными уровнями изогемагглютинина, указывают на диагноз, который подтверждается серологическими тестами (иммуноферментным анализом) или, реже, биопсией. Болезнь обычно самокупирующаяся. При тяжелой форме используются альбендазол или мебендазол. Дегельминтизация щенков и котят, основных «поставщиков» яиц паразитов, снижает риск заражения.

Энтеробиоз (острицы)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Дизурия
Влагалищные выделения

Энтеробиоз вызывается *Enterobius vermicularis*, круглым червем, распространенным по всему миру. Энтеробиозом заражаются люди с любым экономическим положением, особенно дети. Жилищная скученность является фактором, предрасполагающим к инфекции. Яйца попадают в организм с грязных рук, домашней пыли или постельного белья. Личинки вылупляются в желудке и мигрируют в слепую кишку, где созревают. По ночам женские особи мигрируют в перианальную область и откладывают яйца (до 10 000), которые остаются заразными в окружающей среде до 2–3 недель.

Распространенными симптомами являются ночной **анальный зуд** и бессонница, которая, вероятно, вызвана миграцией острич. Вагинит и сальпингит могут быть результатом неправильной миграции. Яйца обнаруживаются при микроскопическом исследовании липкой целлофановой ленты, которую прижимают к анальной области утром, чтобы собрать образец материала. Реже самих острич можно увидеть в перианальной области. Лечение включает альбендазол или пирантел памоат, которые назначают перорально в единичной дозе и повторяют через 2 недели.

Шистосомоз

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Эозинофилия

Шистосомоз (бильгардиоз) вызывается сосальщиками, паразитирующими в кровотоке, включая *Schistosoma haematobium, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum* и реже, *Schistosoma mekongi* (таблица 123.3). Шистосомозом заражены около 190 миллионов человек. Люди заражаются в воде церкариями, которые попадают туда из инфицированных улиток; церкарии способны проникать сквозь кожу. Каждый взрослый червь мигрирует в определенную область: *S. haematobium* — в **сплетение мочевого пузыря**, *S. mansoni,* и *S. japonicum* — в **мезентериальные сосуды**. Яйца откладываются взрослыми сосальщиками в моче (*S. haematobium*) или в стуле (*S. mansoni* и *S. japonicum*). *S. haematobium* преобладает в Африке и на Ближнем Востоке; *S. mansoni* — в Африке, на Ближнем Востоке, в Карибском бассейне и Южной Америке; *S. japonicum* — в Китае, на Филиппинах и в Индонезии; *S. mekongi* — в Камбодже и Лаосе; *S. intercalatum* — в Западной и Центральной Африке.

Проявления шистосомоза связаны с яйцами паразита в области, где они отложены или были перенесены. В течение 4–8 недель после инфекции, пока сосальщики достигают зрелости, развивается синдром с лихорадкой, недомоганием, кашлем, болью в животе, гепатоспленомегалией, эозинофилией и сыпью (**лихорадка Катаямы**). Этот синдром сопровождается воспалительным ответом, который вызывает дальнейшие симптомы. Яйца могут быть обнаружены в моче (*S. haematobium*) или стуле (*S. mansoni* и *S. japonicum*) инфицированных лиц. Санитарные меры, уничтожение моллюсков — промежуточных хозяев и терапия инфицированных лиц могут помочь контролировать заболевание.

Эхинококкоз

Заболевание включает **гидатиозный, или однокамерный, эхинококкоз**, вызываемый *Echinococcus granulosus*, **поликистозный эхинококкоз**, вызываемый *Echinococcus vogeli,*

ТАБЛИЦА 123.3 Основные педиатрические синдромы, вызванные паразитическими трематодами

СИНДРОМ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ТРАНСМИССИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Шистосомозы		Контакт с водой в естественных водоемах, проникновение через кожу	
Кишечный или печеночный шистосомоз	*Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum, Schistosoma mekongi*		Празиквантел или оксамнихин
Мочевой шистосомоз	*Schistosoma haematobium*		
Другие трематоды		Употребление сырых или не прошедших достаточную термическую обработку продуктов	
Клонорхоз	*Clonorchis sinensis* (китайский печеночный сосальщик)		Празиквантел или альбендазол
Фасциолез	*Fasciola hepatica* (овечий печеночный сосальщик)		Триклабендазол
Фасциолопсидоз	*Fasciolopsis buski*		Празиквантел
Гетерофиоз	*Heterophyes heterophyes*		Празиквантел
Метагонимоз	*Metagonimus yokogawai*		Празиквантел
Меторхоз	*Metorchis conjunctus* (североамериканский печеночный сосальщик)		Празиквантел
Нанофиетоз	*Nanophyetus salmincola* (лососевый сосальщик)		Празиквантел
Описторхоз	*Opisthorchis viverrini* (юго-восточный азиатский печеночный сосальщик)		Празиквантел или альбендазол
Парагонимоз	*Paragonimus westermani, P. uterobilateralis, P. skjabini, P. heterotremus, P. africanus* (легочные сосальщики)		Празиквантел или триклабендазол

ТАБЛИЦА 123.4 Основные педиатрические синдромы, вызванные паразитическими цестодами

СИНДРОМ	ВОЗБУДИТЕЛЬ	ТРАНСМИССИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Эхинококкоз		Проглатывание яиц	
Однокамерный	*E. granulosus*		Хирургическая резекция + альбендазол
Альвеолярный	*E. multilocularis*		Хирургическая резекция — единственный надежный метод; есть сообщения о дополнительном применении альбендазола или мебендазола
Нейроцистицеркоз	Личиночная стадия *Taenia solium* (цистерки)	Проглатывание яиц при фекально-оральном контакте или продуктов, загрязненных фекалиями	Альбендазол или празиквантел
Инфекции взрослыми паразитами	*T. solium* (свиной цепень)	Употребление сырого/непрожаренного мяса	Празиквантел
	Hymenolepis diminuta	Проглатывание инфицированного насекомого	Празиквантел
	Hymenolepis nana	Фекально-оральный путь	Празиквантел

и **альвеолярный** эхонококкоз, причиной которого является *Echinococcus multilocularis* (таблица 123.4). Собаки заражаются эхинококком, поедая мясо инфицированных овец или коров, и выделяют яйца паразитов в стуле. Люди заражаются, проглатывая яйца, и становятся промежуточными хозяевами. Личинки (**онкосферы**) вылупляются в желудочно-кишечном тракте, проникают сквозь слизистую оболочку и с кровотоком переносятся в печень и другие висцеральные органы, где образуют цисты.

Echinococcus granulosus распространен по всему миру и является эндемическим в животноводческих районах Австралии, Южной Америки, Южной Африки, бывшего Советского Союза и Средиземноморья. Чаще всего заражаются дети. Симптомы заболевания, вызванные *E. granulosus,* связаны с объемными цистами. Легочные цисты вызывают кровохарканье, кашель, одышку и респираторный дистресс. Мозговые цисты напоминают опухоли; цисты в печени вызывают проблемы, связанные со сдавливанием сосудов и обструкцией кровотока. Ультразвуковое исследование выявляет кистозные повреждения, серологические тесты подтверждают диагноз. Крупные или бессимптомные гранулезные цисты удаляются хирургически. Некоторую пользу продемонстрировало лечение альбендазолом.

Нейроцистицеркоз

Причиной заболевания являются яйца свиного цепня (*Taenia solium*). Нейроцистицеркоз — самая распространенная гельминтная инфекция центральной нервной системы (ЦНС) (таблица 123.4). Инфицирование происходит при употреблении в пищу зараженной свинины, не прошедшей достаточную термическую обработку. Люди выделяют яйца гельминтов в стуле. Фекально-оральная трансмиссия яиц *T. solium* либо первоначальному хозяину, либо другому лицу приводит к развитию цистерков в органах, в особенности в подкожных тканях, мозге и глазах. Цистицеркоз является эндемическим в Азии, Африке, Центральной и Южной Америке.

Цисты обычно растут медленно, не вызывая симптомов годами или даже десятилетиями до тех пор, пока организм не начинает умирать. Цисты распухают, при этом выделяются антигены, вызывающие воспалительный ответ, что приводит к фокальным или генерализованным судорогам; компьютерная или магнитно-резонансная томография выявляет кальцифицированные цисты в мозге. В цереброспинальной жидкости обнаруживается лимфоцитарный или эозинофильный плеоцитоз. Диагноз подтверждается серологическими тестами. Нейроцистицеркоз лечится альбендазолом или празиквантелом, кортикостероидами при сопутствующем церебральном воспалении, вызванном гибелью цист, и противосудорожными препаратами.

ГЛАВА 124
Туберкулез

ЭТИОЛОГИЯ

Mycobacterium tuberculosis, плеоморфная, слабо грамположительная искривленная палочка, является **кислотоустойчивой** и способна образовывать стабильные миколатные комплексы с арилметановым красителем. *M. tuberculosis* растет медленно; посев клинических образцов на твердую синтетическую среду занимает 3–6 недель. Для определения чувствительности к антибиотикам требуется еще 4 недели. На отдельных жидких средах с радиоактивно мечеными питательными веществами рост может быть замечен через 1–3 недели. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет провести быструю диагностику во многих лабораториях.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По оценкам, одна треть мирового населения инфицирована туберкулезом (ТБ). В большинстве случаев это латентная инфекция. Без лечения болезнь развивается у 5–10% иммунологически нормальных инфицированных взрослых на каком-то этапе их жизни; риск выше у младенцев, иммунокомпрометированных, в особенности у ВИЧ-положительных

лиц. По оценкам, в мире ежегодно регистрируется 9 миллионов новых случаев, в том числе 1 миллион у детей. Каждый год от туберкулеза умирает от 1 до 2 миллионов человек. В США в 2014 году зарегистрировано 10 000 случаев ТБ.

Трансмиссия *M. tuberculosis* от человека к человеку осуществляется воздушно-капельным путем, когда больной кашляет, чихает, смеется или просто дышит. Инфицированные капли высыхают и становятся капельными ядрами, которые могут оставаться в воздухе часами, после того как больной покинул помещение.

Несколько факторов, связанных с пациентом, повышают риск передачи инфекции. Из этих факторов положительный результат исследования мазка мокроты на кислотоустойчивость обнаруживает наиболее тесную связь с инфективностью. Дети с первичным легочным ТБ редко (если вообще когда-либо) заражают других, поскольку количество туберкулезных бацилл в их эндобронхиальных секретах незначительно. Кроме того, когда маленькие дети кашляют, они редко продуцируют мокроту, у них не хватает силы, необходимой для выталкивания в воздух инфицированных частиц нужного размера. Госпитализированных пациентов с подозрением на легочный туберкулез первоначально помещают в изолятор. Большинство пациентов перестают быть заразными после 2 недель эффективного лечения. Кавернозный туберкулез, несоблюдение режима терапии и резистентная инфекция повышают риск трансмиссии.

В Северной Америке самая высокая заболеваемость туберкулезом отмечается у иммигрантов из стран, неблагополучных по ТБ; заключенных; обитателей домов престарелых и инвалидов; бездомных; наркоманов, употребляющих внутривенные наркотики; социально неблагополучных граждан; медицинских работников и детей, имеющих контакты со взрослыми из группы высокого риска. Большинство детей заражается *M. tuberculosis* от взрослых в близком окружении, однако все еще отмечаются вспышки детского ТБ в результате заражения в школах, детских садах, церквях, школьных автобусах и магазинах. В большинстве подобных случаев источником инфекции были работающие в этих учреждениях взрослые. Важным фактором риска является иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессивных препаратов). Определенные модификаторы биологического ответа (антитела к фактору некроза опухолей альфа), часто назначаемые при воспалительных заболеваниях, могут повысить риск развития туберкулеза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Кровохарканье
Боль в спине
Лихорадка и сыпь
Лимфаденопатия
Лихорадка неясного происхождения

Латентный туберкулез является бессимптомной стадией инфекции *M. tuberculosis*. Туберкулиновый кожный тест или тест с высвобождением гамма-интерферона положительны, однако рентгенограмма грудной клетки не показывает изменений или показывает залеченную инфекцию (кальцификаты). **Активный туберкулез** развивается, когда появляются клинические признаки и симптомы, рентгенограмма показывает аномалии или возникают внелегочные проявления. Интервал между латентным туберкулезом и активным заболеванием может составлять несколько недель у детей и несколько лет у взрослых. У маленьких детей туберкулез обычно развивается как немедленное осложнение первичной инфекции и различие между инфекцией и активным заболеванием может быть менее очевидным.

Первичный туберкулез у детей часто бессимптомный. Инфекция выявляется с помощью тестов (туберкулиновый кожный тест или тест с высвобождением гамма-интерферона) или легких отклонений на рентгенограмме, таких как ателектаз или инфильтрат, сопровождающихся хилярной или другой аденопатией (**комплекс Гона**). Недомогание, небольшая температура, узловатая эритема или симптомы, развивающиеся в результате увеличения лимфатических узлов после реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Прогрессирующий первичный туберкулез характеризуется первичной пневмонией, которая развивается вскоре после инфекции. Прогрессирование до диссеминированного милиарного туберкулеза или инфекции центральной нервной системы обычно происходит в первый год жизни. Образование каверн у детей происходит редко, но типично для реактивации легочного ТБ у подростков и взрослых.

Реактивация легочного туберкулеза, часто развивающаяся у подростков и типичная для взрослых, как правило, ограничена апикальными сегментами верхних долей или верхними сегментами нижних долей. Обычно при этом лимфаденопатия ограничена и внелегочные проявления отсутствуют. Вторичная инфекция проявляется на участке, который за несколько лет до этого был первично инфицирован. Поздняя инфекция ассоциируется с образованием каверн и эндобронхиальным распространением бацилл. Симптомы включают лихорадку, ночную потливость, недомогание и потерю веса. Продуктивный кашель и кровохарканье часто означают образование каверн и бронхиальную эрозию.

Милиарный туберкулез означает гематогенную диссеминацию инфекции в различные органы. Повреждения имеют размер с просяное зернышко (*англ.* millet), отсюда и название «милиарный». Для милиарного туберкулеза характерны лихорадка, общее недомогание, потеря веса, лимфаденопатия, ночная потливость и гепатоспленомегалия. Часто встречается диффузный двусторонний пневмонит, может развиться менингит. Рентген грудной клетки показывает двусторонние милиарные инфильтраты, что свидетельствует о распространенной инфекции. Туберкулиновый кожный тест часто не дает результата из-за **анергии**. Для установления диагноза может быть полезной биопсия печени или костного мозга.

Туберкулезный менингит чаще всего развивается у детей до 5-летнего возраста или лиц с иммунодефицитом, обычно в течение 6 месяцев после первичной инфекции. Туберкулезные бациллы, попадающие в мозговые оболочки во время первичной инфекции, размножаются, вызывая воспалительный ответ. Болезнь может развиваться постепенно и первоначально вызывает небольшой подъем температуры,

головную боль и едва заметные изменения личности. Прогрессирование болезни приводит к базилярному менингиту с ущемлением черепных нервов и проявляется раздражение мозговых оболочек и в итоге — повышению внутричерепного давления, ухудшению ментального статуса и коме. Компьютерная томография показывает гидроцефалию, отек, области перивентрикулярной прозрачности и инфаркты. Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выявляет плеоцитоз (50–500 лейкоцитов/мм^3), который на ранних стадиях болезни может быть представлен лимфоцитозом или полиморфноядерным лейкоцитозом. Уровень глюкозы низкий, а уровень белка может быть существенно повышен. Кислотоустойчивые бациллы часто не обнаруживаются в ЦСЖ при обычном или флуоресцентном окрашивании. Хотя посев является диагностическим стандартом, ПЦР для выявления *M. tuberculosis* может использоваться для подтверждения менингита, хотя этот метод недостаточно чувствителен.

Костно-суставной туберкулез является результатом гематогенного распространения или непосредственного инфицирования из казеозных лимфоузлов. Обычно это хроническое заболевание с постепенным дебютом, которое можно ошибочно принять за хронический остеомиелит. Рентгенограмма выявляет кортикальную деструкцию. Для постановки правильного диагноза важны результаты биопсии и посева. Туберкулез позвоночника, или **болезнь Потта**, является самой частой локализацией.

Другие формы туберкулеза включают **абдоминальный туберкулез**, который развивается после проглатывания инфицированного материала. Это довольно редкое осложнение в развитых странах, где молочные продукты обычно проходят проверку на бычий туберкулез. Желудочно-кишечный туберкулез характеризуется признаками и симптомами, напоминающими воспалительное заболевание кишечника. **Туберкулезный перитонит** связан с абдоминальным туберкулезом и вызывает лихорадку, анорексию, асцит и боль в животе. **Урогенитальный туберкулез** является следствием реактивации инфекции и редко встречается у детей. Симптоматическое заболевание вызывает дизурию, частые позывы, гематурию и стерильную пиурию. Туберкулез может привести к экстраторакальному лимфадениту в шейной, надключичной и поднижнечелюстной областях (**скрофула**).

Врожденный туберкулез может выглядеть как неонатальный сепсис или проявляться через несколько дней или недель после рождения гепатоспленомегалией и респираторным заболеванием.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Два теста используются для выявления иммунного ответа на *M. tuberculosis* и скрининга пациентов на латентный туберкулез или анализа на активный туберкулез. Кожный туберкулиновый тест (КТТ) является проявлением Т-клеточной гиперчувствительности замедленного типа. **Проба Манту**, внутрикожная инъекция 5 ТЕ (туберкулиновых единиц) **очищенного стандартного реагента (PPD-S)** обычно на внутренней поверхности предплечья, является стандартным КТТ. Проба обычно является положительной через 2–6 недель после начала инфекции (до 3 месяцев) и во время симптоматического заболевания. Этот тест является предпочтительным у детей до 5 лет (таблица 124.1). Ложноотрицательный результат возможен на ранней стадии заболевания, при полностью развившейся ТБ инфекции, при сопутствующей вирусной инфекции или при иммуносупрессии (вследствие другого заболевания, ВИЧ или недоедания). При сомнительных результатах тест необходимо повторить через несколько недель. Все усыновленные дети из других стран, у которых КТТ первоначально был отрицательным, должны пройти повторный тест после 3-месячного пребывания в США. Результаты КТТ интерпретируются исходя из статуса пациента и размера уплотнения (таблица 124.2). В целом интерпретация теста у людей, которым была сделана **прививка бациллой Кальметт — Герена (БЦЖ)**, затруднена из-за перекрестной реакции КТТ с антигеном вакцины БЦЖ. Однако в ситуациях, когда произошел контакт с туберкулезом, результат КТТ должен интерпретироваться как при отсутствии вакцинации.

ТАБЛИЦА 124.1 Рекомендации по кожному туберкулиновому тесту для младенцев, детей и подростков*

ДЕТИ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНЫ НЕМЕДЛЕННЫЕ ТЕСТЫ (КТТ ИЛИ IGRA)**
• Контакты с людьми с подтвержденным или предполагаемым активным туберкулезом (контактные анализы)
• Дети с радиографическими или клиническими признаками активного туберкулеза
• Дети-иммигранты из регионов, эндемичных по туберкулезу (Азия, Ближний Восток, Африка, Латинская Америка, страны бывшего СССР), включая международные усыновления
• Дети после поездок в страны, эндемичные по туберкулезу, или продолжительные контакты с жителями таких стран***
ДЕТИ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНЫ ПРОХОДИТЬ ЕЖЕГОДНЫЕ ТЕСТЫ (КТТ ИЛИ IGRA)
• Дети с ВИЧ-инфекцией (только КТТ)
ДЕТИ, ИМЕЮЩИЕ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЛТБИ ДО АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА
• Дети со следующими заболеваниями и состояниями — сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, недоедание, врожденный или приобретенный иммунодефицит — заслуживают особого внимания. Без недавних контактов эта категория детей не входит в группу повышенного риска. Иммунодефицит, присущий таким пациентам, теоретически увеличивает риск прогрессирования до тяжелого заболевания, поэтому необходима история их потенциальных контактов с ТБ инфекцией. Если история или эпидемическая обстановка в районе проживания указывают на возможность инфицирования, следует рассмотреть вероятность проведения немедленных или периодических КТТ или IGRA. **КТТ или IGRA должны выполняться до начала иммуносупрессивной терапии, включая длительное назначение стероидов, трансплантацию органов, использование антагонистов или блокаторов фактора некроза опухолей-альфа и т. д. у любого ребенка, которому требуется подобное лечение.**

* Иммунизация БЦЖ не является противопоказанием для КТТ.
** Начиная с возраста 3 месяца.
*** Если ребенок здоров, тесты следует отложить на период до 10 недель после возвращения.
Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КТТ — кожный туберкулиновый тест, IGRA — тест высвобождения интерферона гамма, ЛТБИ — латентная туберкулезная инфекция, ТБ — туберкулез.
Источник: *Рекомендации Американской академии педиатрии. Туберкулез. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds.* Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2015. Copyright 2015. American Academy of Pediatrics. Воспроизведено с разрешения.

ТАБЛИЦА 124.2	Критерии положительного кожного туберкулинового теста в клинически определенных педиатрических популяциях*
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ	**ПОПУЛЯЦИИ**
Уплотнение ≥ 5 мм	Дети, имеющие тесные контакты с людьми с подтвержденным или предполагаемым активным туберкулезом
	Дети с подозрением на туберкулез
	Рентгенограмма, подтверждающая наличие туберкулеза или перенесенного активного туберкулеза Клинические признаки активного туберкулеза**
	Дети, получающие иммуносупрессивную терапию*** или имеющие иммунодефицитные состояния (включая ВИЧ)
Уплотнение ≥ 10 мм	Дети с повышенным риском диссеминированного заболевания
	Дети до 4-летнего возраста Дети с другими заболеваниями, включая болезнь Ходжкина, лимфому, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность и недоедание
	Дети с повышенным риском контактов с туберкулезом Дети, родившиеся в эндемичных регионах мира Дети, имеющие частые контакты с ВИЧ-инфицированными, бездомными, наркоманами, обитателями домов престарелых, заключенными или мигрантами, работающими на фермах Дети, совершающие поездки в страны с высокой заболеваемостью туберкулезом
Уплотнение ≥ 15 мм	Дети ≥ 4 лет без любых факторов риска

* Эти критерии применяются без учета вакцинации БЦЖ. Эритема на месте кожной пробы не означает положительного результата. Туберкулиновая реакция оценивается через 48–72 часа после инъекции.
** Данные физикального осмотра или лабораторных исследований, позволяющие включить туберкулез в рабочий дифференциальный диагноз (например, менингит).
*** Включая иммуносупрессивные дозы кортикостероидов.
Сокращения: БЦЖ — бацилла Кальметт — Герена, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Тест высвобождения интерферона-гамма (*англ.* IGRA) с использованием цельной крови измеряет продукцию интерферона-гамма Т-лимфоцитами в ответ на антигены комплекса *M. tuberculosis*, который включает антигены *M. bovis*, но не антигены, входящие в состав вакцины БЦЖ. IGRA является рекомендованным в США диагностическим тестом для лиц старше 5 лет. Он имеет чувствительность, сходную с КТТ, но лучшую специфичность, поскольку вакцинация БЦЖ не влияет на его результаты. Он также легче с практической точки зрения, поскольку требует только одного визита к врачу. Как и при КТТ, результаты IGRA у лиц с иммунодефицитом и активным туберкулезом могут быть неопределенными.

Окончательный диагноз ставится на основе результатов посева. Мокрота является подходящим материалом для диагностики легочных заболеваний у взрослых, однако ее трудно получить у маленьких детей. Альтернативным материалом может служить желудочный сок, полученный через назогастральный зонд перед или сразу после пробуждения; это сок содержит проглоченную мокроту. Большие объемы жидкостей (ЦСЖ, перикардиальная жидкость) дают более высокий выход организмов, однако медленный рост микобактерий делает посев менее удобным методом при остром заболевании. Даже при оптимальном сборе материала культуры положительны менее чем у половины детей с туберкулезом. Когда организм выращен на культуре, следует определить его чувствительность к антибиотикам из-за высокой распространенности резистентных бактерий. Использование результатов культивирования и определения чувствительности организмов первичного источника инфекции часто бывает необходимым, принимая во внимание трудность получения своевременных результатов у каждого из заразившихся.

ПЦР тестирование на микобактерии подтверждает диагноз, особенно при вовлечении ЦНС. Однако эти тесты имеют ограниченную чувствительность и не дают информации о восприимчивости к антибиотикам. Большинство экспертов рекомендует выполнение люмбальной пункции младенцам до 12 месяцев с подозрением на туберкулез для уточнения вовлечения ЦНС.

Диагностическая визуализация

Поскольку многие случаи легочного туберкулеза у детей являются клинически неочевидными, радиографическое исследование является основным для постановки диагноза (рис. 124.1 и 124.2). Все долевые сегменты легких одинаково подвержены риску оказаться фокусом первичной инфекции. В 25% случаев вовлечены две и более долей легких, хотя обычно заболевание развивается только в одном очаге. Распространение инфекции в регионарные лимфоузлы происходит на раннем этапе болезни. Хилярная лимфаденопатия является обязательным признаком детского туберкулеза. Частичная бронхиальная обструкция, вызванная внешней компрессией со стороны увеличенных лимфоузлов, может привести к захвату воздуха, гиперинфляции и долевой эмфиземе. Иногда у детей рентгенограмма соответствует долевой пневмонии без выраженной хилярной лимфаденопатии. Прогрессирующая деструктивная инфекция приводит к разжижению легочной паренхимы и образованию тонкостенных первичных туберкулезных полостей. У подростков с легочным туберкулезом могут развиться сегментные поражения с хилярной лимфаденопатией или апикальными инфильтратами с образованием или без образования полостей, которые являются типичными для реактивации туберкулеза у взрослых.

Радиографические исследования являются чрезвычайно полезными для диагностики внелегочного туберкулеза у детей. Обычная рентгенограмма, КТ или МРТ позвоночника при туберкулезе демонстрируют коллапс или разрушение тела позвонка с сужением дискового пространства. Радиографическая картина при костно-суставном туберкулезе варьирует от незначительного суставного выпота и небольших литических повреждений до массивной деструкции костной ткани. КТ или МРТ мозга у пациентов с вовлечением ЦНС могут не показать отклонений на ранних стадиях инфекции. По мере прогрессирования болезни базилярное усиление и сообщающаяся гидроцефалия с признаками отека мозга являются наиболее часто выявляемыми изменениями.

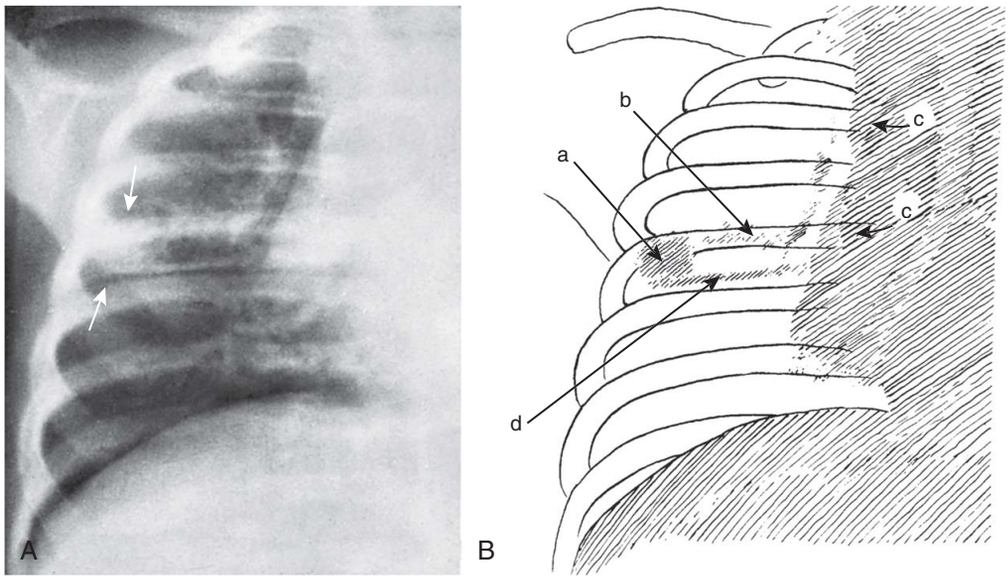


РИС. 124.1 Свежий первичный туберкулезный комплекс у младенца 4 месяцев. Легочный очаг представляет собой небольшую тень повышенной плотности (стрелки) в нижнелатеральном сегменте правой верхней доли. **(A)** Рентгенограмма. **(B)** Схематичное изображение: (a) первичного очага, (b) лимфангиит, (c) увеличенные хилярные и медиастинальные узлы, (d) участки плеврального экссудата. (Источник: Silverman FN, Kuhn JP, et al. *Essentials of Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis*. Philadelphia: Saunders; 1990: 202 Fig. 11.23.)

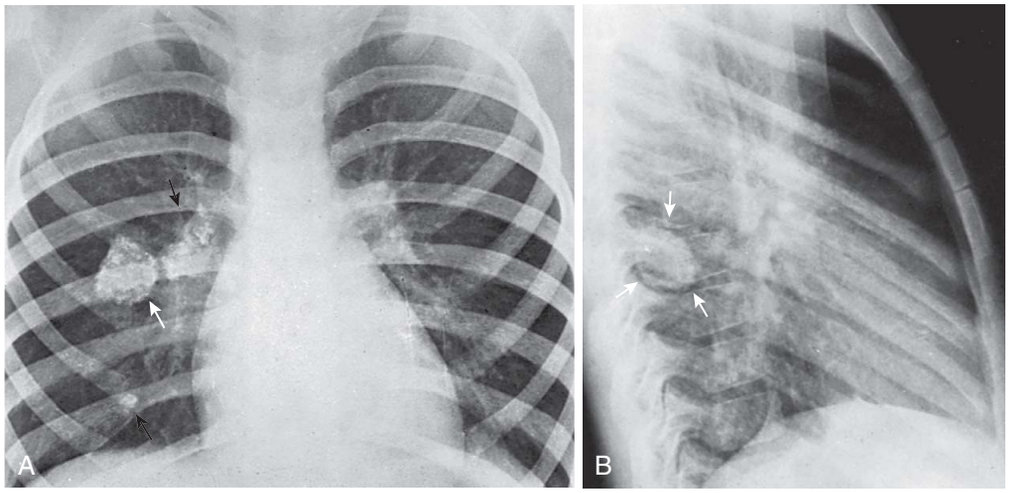


РИС. 124.2 Крупный кальцификат при первичном туберкулезе в правой нижней доле, затмевающий остальной комплекс, у бессимптомной 6-летней девочки. Заживление и кальцификация этого огромного очага без клинических проявлений болезни демонстрирует часто доброкачественные клинические аспекты тяжелого структурного туберкулеза. **(A)** Фронтальная проекция крупного кальцификата, который выглядит перихилярным, однако **(B)** в боковой проекции видно, что очаг находится за корнем легкого в дорсальном субсегменте правой нижней доли около дорсальной плевры. (Источник: Silverman FN, Kuhn JP, et al. *Essentials of Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis*. Philadelphia: Saunders; 1990: 293 Fig. 11.26.)

Гранулемы, выявленные при гистопатологическом исследовании материала из лимфоузлов или другого биопсийного материала, могут помочь в установлении диагноза туберкулеза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз туберкулеза включает множество заболеваний, поскольку туберкулез может поражать любой орган, и на ранних стадиях симптомы могут быть неспецифическими. При легочной форме туберкулез может быть похож на бактериальную или грибковую пневмонию, злокачественную опухоль или любое системное заболевание, которое характеризуется генерализованной лимфаденопатией. Диагноз туберкулеза следует подозревать при положительном результате КТТ или IGRA и истории туберкулезных контактов.

Дифференциальный диагноз туберкулезной лимфаденопатии включает инфекции, вызванные атипичными микобактериями *Bartonella*, грибами, вирусами или бактериями, а также токсоплазмоз, саркоидоз, медикаментозные реакции и злокачественные опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ

Комбинированная терапия является основной при лечении туберкулеза, так как способствует профилактике резистентности. На лечение туберкулеза влияет присутствие резистентных организмов, естественным образом появляющихся в крупных бактериальных популяциях, даже до начала терапии, а также тот факт, что микобактерии размножаются медленно и могут длительное время оставаться в организме в «спящем» состоянии. У пациентов с латентной туберкулезной инфекцией бактериальная популяция невелика, и один препарат, такой как **изониазид**, может назначаться на период 9 месяцев. Терапия латентной инфекции направлена на уничтожение организмов, секвестрированных внутри макрофагов и подавляемых нормальной Т-клеточной активностью. Дети с первичным легочным туберкулезом и пациенты с внелегочным туберкулезом имеют бактериальные популяции среднего размера, в которых могут присутствовать или отсутствовать резистентные организмы. Такие пациенты лечатся по крайней мере двумя препаратами (таблица 124.3) в течение длительного времени, обычно 6–9 месяцев, в зависимости от типа болезни. Изониазид и **рифампин** убивают *M. tuberculosis.* Наряду с пиразинамидом ± этамбутол они составляют основу противотуберкулезной терапии. Другие препараты и более длительные режимы используются в особых обстоятельствах, таких как инфекция ЦНС, мультирезистентный туберкулез (*англ.* **MDR**) или экстенсивно резистентный туберкулез (*англ.* **XDR**), которые, к сожалению, становятся все более распространенными в некоторых регионах мира и связаны с отсутствием эффекта от лечения и повышенной смертностью.

В США чувствительный к препаратам туберкулез лечится 2-месячным курсом из 4 препаратов и далее изониазидом или рифампином в течение еще 4 месяцев. Несоблюдение режима терапии является основной проблемой контроля туберкулеза из-за длительности лечения и иногда из-за неблагополучных социальных обстоятельств пациента. При более коротких курсах терапии соблюдение режима приобретает даже бóльшую важность. Улучшение комплаентности связано с **непосредственно наблюдаемой терапией (ННТ)**, которая требует, чтобы прием препарата осуществлялся в присутствии медицинского работника, и является стандартом в большинстве медицинских учреждений.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Прогноз туберкулеза у младенцев, детей и подростков благоприятный при раннем выявлении и эффективном лечении. У большинства детей с легочным туберкулезом болезнь разрешается полностью и радиографические исследования не выявляют аномалий. Прогноз для детей с костно-суставным туберкулезом и туберкулезным менингитом зависит от стадии болезни на момент начала терапии. Туберкулез позвоночника может привести к искривлению или образованию **горба**, требующего хирургической коррекции после излечения инфекции. Большинство случаев туберкулезного менингита отмечается в развивающихся странах, где прогноз неблагоприятный. Резистентность организмов затрудняет лечение и ухудшает прогноз.

ТАБЛИЦА 124.3 Рекомендованные режимы терапии для чувствительного к препаратам туберкулеза у младенцев, детей и подростков

ИНФЕКЦИЯ ИЛИ КАТЕГОРИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	РЕЖИМ	КОММЕНТАРИИ
ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ, ОТСУТСТВИЕ АКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ)		
Изониазид-чувствительный ТБ	9 месяцев изониазида, 1 раз в день	Если ежедневный прием невозможен, может использоваться ННТ 2 раза в неделю 9 месяцев
Изониазид-резистентный ТБ	6 месяцев рифампина, 1 раз в день	
Изониазид-рифампин-резистентный ТБ	Консультация фтизиатра	
Легочный и внелегочный ТБ (за исключением менингита)	2 месяца изониазида, рифампина и пиразинамида ежедневно; затем 4 месяца изониазида и рифампина 2 раза в неделю (ННТ)	При лекарственной резистентности добавляет еще один препарат (аминогликозид или этионамид) к терапии из трех препаратов, пока не будет установлена лекарственная чувствительность. ННТ желательна
		При только хилярной лимфаденопатии 6-месячный курс изониазида и рифампина является достаточным
		В начале лечения препараты могут даваться 2 или 3 раза в неделю под наблюдением (ННТ), если вероятно несоблюдение режима
Менингит	2 месяца изониазида, рифампина, пиразинамида и аминогликозида или этионамида 1 раз в день; затем 7–10 месяцев изониазида и рифампина 1 раз в день или 2 раза в неделю (весь курс 9–12 месяцев)	Четвертый препарат, обычно аминогликозид, назначается с первоначальной терапией до тех пор, пока не будет установлена лекарственная чувствительность
		Пациентам, заразившимся туберкулезом, в регионах с распространенной резистентностью к стрептомицину, могут быть назначены капреомицин, канамицин или амикацин

Сокращения: ННТ — непосредственно наблюдаемая терапия, ТБ — туберкулез.

Из: Recommendations from *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds.* Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2015. Copyright 2015. American Academy of Pediatrics. Воспроизведено с разрешения.

ПРОФИЛАКТИКА

Программы по контролю туберкулеза основаны на выявлении больных и их лечении, что прерывает цепочку передачи инфекции. Инфицированные лица среди контактов больного выявляются с помощью тестов КТТ и IGRA, и им назначается соответствующая терапия.

Профилактика передачи инфекции в медицинских учреждениях включает вентиляцию помещений, в которых находятся больные. Офисы, отделения, больничные помещения, используемые лицами с вероятным туберкулезом, должны адекватно вентилироваться с выводом воздуха на улицу (вентиляция с отрицательным давлением). Медицинские работники должны проходить ежегодный скрининг с помощью тестов КТТ и IGRA.

Единственной доступной вакциной против туберкулеза является вакцина БЦЖ, в состав которой входит ослабленный штамм *Mycobacterium bovis*. Предпочтительный способ введения — внутрикожная инъекция шприцем, поскольку это единственный метод, позволяющий точно измерить индивидуальную дозу. Официальная рекомендация Всемирной организации здравоохранения — единичная доза вакцины в младенческом возрасте. Эта вакцина обычно не используется в Соединенных Штатах. Некоторые исследования показали, что БЦЖ обеспечивает 80–90%-ную защиту от туберкулеза, другие исследования вовсе не продемонстрировали защитного эффекта. В целом считается, что вакцина снижает заболеваемость милиарным туберкулезом и туберкулезным менингитом у младенцев. У многих из тех, кто получает вакцину БЦЖ, никогда не бывает положительной реакции КТТ. Если реакция происходит, размер уплотнения обычно менее 10 мм, и реакция исчезает через несколько лет. Вакцинация БЦЖ не влияет на результаты IGRA.

ГЛАВА 125

Вирус иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), одноцепочечный РНК-вирус из семейства ретровирусов, который продуцирует обратную транскриптазу, дающую возможность вирусной РНК выполнять роль матрицы для транскрипции ДНК и интеграции в человеческий геном. ВИЧ-1 вызывает 99% случаев; ВИЧ-2, который является менее вирулентным, вызывает 1–9% случаев в разных частях Африки и очень редко встречается в США.

ВИЧ инфицирует Т-хелперы (клетки CD4) и клетки моноцитарно-макрофагальной линии через взаимодействие вирусного белка gp120 с молекулой CD4 и хемокинами (CXCR4 и CCR5), которые служат корецепторами. Взаимодействие с этими молекулами облегчает мембранную фузию и проникновение вируса в клетку. ВИЧ-инфекция прямо и косвенно уменьшает число Т-клеток CD4. Поскольку Т-хелперы играют важную роль в замедленной гиперчувствительности, зависимой от Т-клеток продукции В-клеточных антител и активации макрофагов лимфокинами, выделяемыми Т-клетками, их разрушение вызывает глубокий комбинированный (В- и Т-клеточный) иммунодефицит. Недостаток Т-клеточной регуляции и неограниченная антигенная стимуляция приводят к поликлональной гипергаммаглобулинемии с неспецифическими и неэффективными глобулинами. Другие клетки, несущие CD4, такие как микроглия, астроциты, олигодендроглия и плацентарные клетки, также могут быть инфицированы ВИЧ.

ВИЧ-инфекция является непрерывно прогрессирующим процессом с различными периодами клинической латентности до развития СПИДа. У всех пациентов без лечения продолжается вирусная репликация и прогрессирующее уменьшение количества CD4 лимфоцитов. Очевидные проявления иммунодефицита отсутствуют, пока количество CD4 не снизится до критического порога. Количественная оценка вирусной нагрузки (уровни ВИЧ-1 РНК) является важным параметром лечения.

Горизонтальная трансмиссия ВИЧ происходит через половой контакт (вагинальный, анальный, орогенитальный), чрескожный контакт (зараженные иглы или другие острые предметы) или слизистые оболочки, на которые попадает инфицированная кровь или другие жидкости организма. Трансмиссия через переливание крови или продуктов крови в развитых странах невозможна благодаря скринингу всей донорской крови и ее продуктов, но все еще существует в развивающихся странах. **Вертикальная трансмиссия** от матери к ребенку может произойти через плаценту внутриутробно, во время родов или при грудном вскармливании. Факторы риска перинатальной трансмиссии включают недоношенность, длительный разрыв плодных оболочек, высокую вирусную нагрузку матери на момент родов. У детей, не находящихся на грудном вскармливании, перинатальная трансмиссия может быть снижена с примерно 25% до менее 8% введением внутривенного зивовудина во время родов и постнатальным применением перорального зивовудина. Лечение матери во время беременности комбинированной антиретровирусной терапией (кАРТ) может снизить риск трансмиссии до < 1%. Грудное вскармливание при ВИЧ-инфекции матери увеличивает риск вертикальной трансмиссии. В развивающихся странах, где грудное вскармливание ассоциируется с увеличением выживаемости и снижением заболеваемости, связанной с недоеданием, диареей и другими инфекциями, продолжение получения матерью кАРТ и постнатальная профилактика младенцев антиретровирусными препаратами снижает риск передачи вируса с материнским молоком. При отсутствии лечения средняя длительность интервала между вертикальной трансмиссией и развитием СПИДа составляет 5 месяцев (диапазон 1–24 месяца) по сравнению с горизонтальной трансмиссией, при которой инкубационный период составляет 7–10 лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 2015 году в мире насчитывалось около 36,7 миллиона ВИЧ-инфицированных лиц, 3–4 миллиона из которых дети. В том же 2015 году было зарегистрировано 2,1 миллиона

новых случаев, 150 000 — у детей. Примерно 70% ВИЧ-инфицированных лиц живут в африканских странах, расположенных южнее Сахары. Во всем мире в 2015 году от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 1,1 миллиона человек. По оценкам 2012 года, число американцев старше 13 лет, живущих с ВИЧ, составило 1,2 миллиона человек, из них примерно 2000 детей были инфицированы перинатально. Вертикальная передача вируса сейчас встречается гораздо реже, чем раньше; в США это примерно 100 случаев в год. Большинство случаев педиатрической ВИЧ-инфекции связано с подростками, практикующими незащищенный секс. Во всем мире число смертей, связанных с ВИЧ, как и число ВИЧ-инфицированных детей, устойчиво снижается, в основном благодаря антиретровирусной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Шейные массы
Охриплость
Диарея
Артрит
Лихорадка и сыпь
Лимфаденопатия
Анемия
Петехии/пурпура
«Неспособность к процветанию»

У подростков и взрослых первичная инфекция приводит к **острому ретровирусному синдрому** (напоминающему мононуклеоз), который развивается после инкубационного периода в 2–6 недель и проявляется лихорадкой, недомоганием, потерей веса, фарингитом, лимфаденопатией и часто — макуло-папулезной сыпью. Риск оппортунистических инфекций и других связанных со СПИДом заболеваний обусловлен истощением запаса клеток CD4. Сочетание абсолютного количества и процента клеток CD4 используется для классификации ВИЧ-инфекции у детей (таблицы 125.1 и 125.2).

При вертикальной трансмиссии симптомы варьируют и могут включать «неспособность к процветанию» (*англ.* failure to thrive), отставание в психомоторном развитии, лимфаденопатию, хроническую или периодическую диарею, интерстициальный пневмонит или молочницу в ротовой полости. Эти признаки могут быть незначительными и обратить на себя внимание только персистирующим характером. Проявления, которые чаще встречаются у детей с ВИЧ-инфекцией, чем у взрослых, включают рецидивирующие бактериальные инфекции, лимфоидную гиперплазию, хроническое опухание околоушных желез, лимфоцитарный интерстициальный пневмонит и раннее начало прогрессирующего ухудшения неврологической функции. Легочные проявления ВИЧ-инфекции являются частыми и включают пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*, которая может развиться в раннем младенчестве как первичная пневмония, характеризующаяся гипоксией, тахипноэ, ретракциями, повышенным уровнем сывороточной лактатдегидрогеназы и лихорадкой.

В США большинство беременных женщин проходят скрининг и, если необходимо, лечение от ВИЧ. Женщины с высокой вирусной нагрузкой рожают с помощью кесарева сечения. Всех младенцев, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, моют, прежде чем ввести им вакцину против гепатита В и сделать инъекцию витамина К; им проводят антиретровирусную профилактику, кормят исключительно смесями и проспективно тестируют на ВИЧ. Диагноз ВИЧ-инфекции большинству младенцев, родившихся в США, ставится до появления у них клинических признаков инфекции.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВИЧ-инфекция может быть с уверенностью диагностирована у младенцев, не находящихся на грудном вскармливании, до возраста 1 месяц, и практически у всех младенцев к возрасту 6 месяцев, с помощью вирусных диагностических тестов (РНК ПЦР или ДНК ПЦР). Материнские антитела выявляются до возраста 12–15 месяцев, поэтому положительный серологический тест у младенцев не является диагностическим до возраста 18 месяцев. ВИЧ ПЦР (РНК или ДНК) является предпочтительным методом диагностики в младенческий период и выявляет около 50% инфицированных младенцев через 48 часов и 90% — через 28 дней после рождения. Время диагностического тестирования на вирус варьирует в зависимости от специфических факторов риска, но обычно тестирование проводится в возрасте 1–2 недель, 1–2 месяцев и 4–6 месяцев. Тестирование сразу после рождения должно рассматриваться при высоком риске внутриутробной инфекции (высокая вирусная нагрузка матери на момент родов). ВИЧ-РНК ПЦР имеет чувствительность 25–60% в первые недели жизни, однако она возрастает до 90–100% к возрасту 2–3 месяца.

ВИЧ-инфекция у младенца считается подтвержденной, если два отдельных теста являются положительными. ВИЧ-инфекция может быть исключена у младенцев, не находящихся на грудном вскармливании, если по крайней мере два теста,

ТАБЛИЦА 125.1 Педиатрическая система классификации вируса иммунодефицита человека 2014 года: иммунные категории

	ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ					
	< 12 МЕСЯЦЕВ		**ОТ 1 ГОДА ДО < 6 ЛЕТ**		**≥ 6 ЛЕТ**	
Иммунная категория	CD4 (клеток/мм³)	% лимфоцитов	CD4 (клеток/мм³)	% лимфоцитов	CD4 (клеток/мм³)	% лимфоцитов
Категория 1 (без иммуносупрессии)	≥ 1500	≥ 34	≥ 1000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
Категория 2 (умеренная иммуносупрессия)	750–1499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
Категория 3 (тяжелая иммуносупрессия)	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

Источник: Центры по контролю и профилактики заболеваний, пересмотренные определения для ВИЧ-инфекции — США, 2014. MMWR 2014, 63 (No RR-3): 1–10.

ТАБЛИЦА 125.2 Симптомы, связанные с вирусом иммунодефицита человека

ЛЕГКИЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИМПТОМЫ	ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТАДИЮ 3 ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
Дети, имеющие два или более из приведенных симптомов, но ни одного из умеренных симптомов	• Множественные или рецидивирующие бактериальные инфекции*
• Лимфаденопатия (≥ 0,5 см более, чем в двух локализациях, двусторонняя в одной локализации)	• Кандидоз бронхов, трахеи и легких
• Гепатомегалия	• Кандидоз пищевода
• Спленогалия	• Инвазивный рак шейки матки**
• Дерматит	• Кокцидиоидомикоз, диссеминированный или экстрапульмональный
• Паротит	• Криптококкоз экстрапульмональный
• Рецидивирующие или персистирующие инфекции респираторного тракта, синусит, средний отит	• Хронический кишечный криптоспоридиоз (длительность > 1 месяца)
УМЕРЕННЫЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИМПТОМЫ	• ЦМВ инфекция (кроме печени, селезенки или лимфоузлов) с дебютом в возрасте до 1 месяца
• Анемия (гемоглобин < 8 г/дл), нейтропения (лейкоциты < 1000 мкл) и/или тромбоцитопения (тромбоциты < 100×10^3/мкл) в течение ≥ 30 месяцев	• Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения)
	• ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
• Бактериальный менингит, пневмония, сепсис (единичный эпизод)	• ВПГ: хронические язвы (длительность > 1 месяца) или бронхит, пневмонит или эзофагит с дебютом в возрасте до 1 месяца
• Орофарингеальный кандидоз (молочница), персистирующий (> 2 месяцев) у детей старше 6 месяцев	• Гистоплазмоз, диссеминированный или экстрапульмональный
• Кардиомиопатия	• Хронический кишечный изопсориаз (длительность > 1 месяца)
• ЦМВ-инфекция с дебютом в возрасте до 1 месяца	• Саркома Капоши
• Диарея, рецидивирующая или хроническая	• Лимфома Беркитта (или эквивалентный термин)
• Гепатит	• Иммунобластная лимфома (или эквивалентный термин)
• Стоматит, вызванный ВПГ, рецидивирующий (> 2 эпизодов за год)	• Первичная лимфома мозга
• Вызванный ВПГ бронхит, пневмонит или эзофагит с дебютом в возрасте до 1 месяца	• Комплекс *Mycobacterium avium Mycobacterium kansasii*, диссеминированная или экстрапульмональная инфекция
• Опоясывающий лишай (по крайней мере 2 отдельных эпизода или более 1 дерматома)	• Инфекция *Mycobacterium tuberculosis* любой локализации, легочная, диссеминированная или экстрапульмональная
• Лейомиосаркома	• Инфекция другими видами *Mycobacterium* или неидентифицированными видами, диссеминированная или экстрапульмональная
• Лимфоидная интерстициальная пневмония или легочная лимфоидная гиперплазия (комплекс)	• Пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (ранее известная как *Pneumocystis carinii)*
• Нефропатия	• Рецидивирующая пневмония**
• Нокардиоз	• Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
• Персистирующая лихорадка (длительность > 1 месяца)	• Септицемия, вызванная *Salmonella,* рецидивирующая
• Токсоплазмоз с дебютом в возрасте до 1 месяца	• Токсоплазмоз мозга с дебютом в возрасте до 1 месяца
• Ветряная оспа диссеминированная (осложненная)	• Синдром истощения, ассоциированный с ВИЧ

* Только у детей до 6 лет.
**Только у взрослых, подростков и детей старше 6 лет.
Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПГ — вирус простого герпеса, ЦМВ — цитомегаловирус.
Источник: The Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV-infection (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf (таблица 6).

выполненные в возрасте старше 1 месяца, из которых один тест выполнен после 4-месячного возраста, являются отрицательными. Потеря антител к ВИЧ в сочетании с отрицательным результатом ДНК ПЦР подтверждает отсутствие инфекции. Стабильно положительные результаты теста на антитела после 18-месячного возраста указывают на ВИЧ-инфекцию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз СПИДа у младенцев включает синдромы первичного иммунодефицита и внутриутробные инфекции, такие как цитомегаловирус (ЦМВ) и сифилис. Если на первый план выходят такие симптомы, как диарея, можно предположить другие причины.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ВИЧ-инфекции у детей и подростков является сложным, оно эволюционирует и должно назначаться специалистом в данной области. Комбинированная антиретровирусная терапия (кАРТ) рекомендуется всем инфицированным детям; срочность начала кАРТ диктуется возрастом; тяжестью инфекции, определяемой по наличию СПИД-ассоциированных заболеваний, и риском прогрессирования болезни, исходя из количества клеток CD4 (таблица 125.3). Начало антиретровирусной терапии до появления у пациента симптомов может помочь сохранить иммунную функцию и предотвратить клиническое прогрессирование болезни, однако несет риск побочных эффектов и способствует развитию резистентности вируса, особенно при несоблюдении режима лечения.

Немедленное начало терапии (таблица 125.3) рекомендуется младенцам до 12 месяцев независимо от наличия ВИЧ-ассоциированных симптомов или уровня вирусной РНК. Срочное начало терапии рекомендуется всем детям до 1 года с признаками СПИДа, выраженными ВИЧ-ассоциированными симптомами, или тяжелой иммуносупрессией (уровень CD4 ниже 500 клеток/мм^3 у детей в возрасте от 1 до 6 лет и ниже 200 клеток/мм^3 у детей старше 6 лет), независимо от симптомов или уровня вирусной РНК. Остальные дети, не соответствующие критериям для срочного начала кАРТ, могут пройти более тщательную оценку состояния и факторов, влияющих на соблюдение режима лечения, до начала терапии. Эффективная кАРТ значительно снижает вирусную нагрузку и приводит к улучшению клинических симптомов и уменьшению оппортунистических инфекций. Комбинированная терапия, которая включает ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы или ингибитор интегразы, в зависимости от возраста ребенка плюс двойной нуклеозидный/нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, рекомендуется в качестве первоначальной терапии всем ВИЧ-инфицированным детям. Целью терапии является снижение вирусной нагрузки до значений ниже уровня детекции и нормализация или сохранение иммунного статуса пациента. До начала терапии следует проконсультироваться с последними рекомендациями по лечению http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.

Способность ВИЧ быстро развивать резистентность к антиретровирусным препаратам и развитие кросс-резистентности к нескольким классам препаратов одновременно представляют серьезную проблему. Определение вирусной нагрузки, количества клеток CD4 и генотипа резистентного вируса является важным для мониторинга и модификации антиретровирусной терапии.

Проведение стандартной иммунизации рекомендуется, однако иммунный ответ может быть субоптимальным. В дополнение к 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцине ВИЧ-инфицированным детям в возрасте 2 лет, а также подросткам и взрослым с уровнем CD4 выше 200/мм^3 рекомендуется 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина. Из-за риска летальных случаев кори дети со СПИДом при отсутствии выраженной иммуносупрессии должны получать вакцину MMR: первую дозу — в возрасте 12 месяцев, вторую — в возрасте 4–6 лет. Вакцину против вируса варицелла-зостер могут получать только дети без симптомов и выраженной иммуносупрессии, начиная с возраста 12 месяцев, в виде двух доз с интервалом по крайней мере 3 месяца. Инактивированная сплит-вакцина против гриппа назначается ежегодно всем ВИЧ-инфицированным детям, начиная с возраста 6 месяцев.

ТАБЛИЦА 125.3 Показания для начала терапии у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, которым ранее не проводилась антиретровирусная терапия

ВОЗРАСТ	КРИТЕРИИ	РЕКОМЕНДАЦИИ
< 12 месяцев	Независимо от симптомов, иммунного статуса и вирусной нагрузки	Немедленное лечение
От 1 года до ≤ 6 лет	Оппортунистические инфекции, соответствующие стадии 3 по классификации CDC* Иммунодефицит, соответствующий стадии 3 по классификации CDC, CD4 < 500 клеток/мм^3	Немедленное лечение
	Умеренные ВИЧ-ассоциированные симптомы CD4 500–999 клеток/мм^3	Начало лечения не позднее чем через 1–2 недели с компетентным обсуждением соблюдения режима
	Отсутствие и легкие симптомы **и** CD4 ≥ 1000 клеток/мм^3	Лечение*
≥ 6 лет	Оппортунистические инфекции, соответствующие стадии 3 по классификации CDC* Иммунодефицит, соответствующий стадии 3 по классификации CDC, CD4 < 200 клеток/мм^3	Немедленное лечение
	Умеренные ВИЧ-ассоциированные симптомы CD4 200–499 клеток/мм^3	Начало лечения не позднее чем через 1–2 недели с компетентным обсуждением соблюдения режима
	Отсутствие и легкие симптомы **и** CD4 ≥ 500 клеток/мм^3	Лечение*

* Можно использовать больше времени на оценку и обсуждение вопросов, связанных с соблюдением режима терапии. Родители/опекуны могут предпочесть отложить терапию, и, основываясь на имеющихся данных, врач может отложить терапию, в зависимости от клинических и психосоциальных факторов.
CDC — Центры по контролю и профилактике заболеваний (классификация ВИЧ-инфекции, предложенная CDC, включает три стадии; стадия 3 последняя и соответствует СПИДу. — *Прим. переводчика*)

Источник: The Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV-infection (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf (стр. F-2).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Подход к многочисленным оппортунистическим инфекциям, которым подвержены ВИЧ-инфицированные пациенты, должен включать лечение и профилактику инфекций, которые с большой вероятностью развиваются при недостатке клеток CD4. При эффективной антиретровирусной терапии и восстановлении иммунной функции обычная профилактика распространенных оппортунистических инфекций зависит от возраста ребенка и количества CD4. Младенцы, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, получают профилактику от пневмонии, вызываемой *P. jirovecii*, триметоприм-сульфаметоксазолом (TMP-SMX), начиная с возраста 4–6 недель, на протяжении первого года жизни или до исключения диагноза ВИЧ-инфекции. Профилактика *P. jirovecii* пневмонии с помощью TMP-SMX у более старших детей и подростков проводится при уровне CD4 менее 500 клеток/мм^3, или доле CD4 < 15% у детей от 1 года до < 6 лет; или < 200/мм^3, или < 15%, у детей старше 6 лет. Профилактика инфекций *Mycobacterium avium* с помощью кларитромицина проводится при уровне CD4 менее 750 клеток/мм^3 у детей до 1 года, менее 500 клеток/мм^3 — у детей от 1 года до < 2 лет, менее 75 клеток/мм^3 — у детей от 2 до < 6 лет и менее 50 клеток/мм^3 — у детей 6 лет и старше.

Пневмония, вызываемая *P. jirovecii*, лечится высокими дозами TMP-SMX и кортикостероидами. Кандидоз ротовой полости и желудочно-кишечного тракта часто встречается у детей и обычно отвечает на терапию флуконазолом. Инфекция вирусом варицелла-зостер может быть тяжелой и должна лечиться ацикловиром или другими противовирусными препаратами. Рецидивирующие инфекции вирусом простого герпеса могут потребовать длительной противовирусной про-

филактики. Другие инфекции, характерные для ВИЧ-инфицированных пациентов, включают токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, сальмонеллез и туберкулез.

ПРОГНОЗ

Доступность кАРТ кардинально улучшила прогноз для лиц с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Риск смерти напрямую связан с уровнем иммуносупрессии, вирусной нагрузки и возрастом. Дети в возрасте до 1 года с очень низкими процентилями CD4 и высокой вирусной нагрузкой имеют наихудший прогноз.

ПРОФИЛАКТИКА

Выявление ВИЧ-инфицированных женщин до и во время беременности играет решающую роль в обеспечении оптимальной терапии матери и ребенку и предотвращении перинатальной трансмиссии. Возможность пренатальной консультации и тестирования (с согласия женщины) должна быть предоставлена всем будущим матерям в США.

Показатели вертикальной трансмиссии снизились до менее 8% за счет химиопрофилактики пероральным зивовудином в период беременности, внутривенным зивовудином — во время родов и перорального назначения препарата новорожденному — в первые 6 недель жизни. Назначение кАРТ матери во время беременности для достижения супрессии вируса (вирусная нагрузка < 1000 копий/мл) в сочетании с постнатальной антиретровирусной профилактикой еще больше снижает риск трансмиссии (до < 1%), если ребенок в дальнейшем не получает грудного вскармливания. Действующие в США рекомендации включают 4–6-недельную профилактику зивовудином у младенцев в сочетании с терапией матери во время родов. Материнский режим включает продолжение или начало антиретровирусной терапии. В ситуациях высокого риска (вирусная нагрузка матери > 1000 копий/мл или неизвестна; мать не получала кАРТ во время беременности) матери назначается внутривенный зивовудин во время родов плюс препарат назначается младенцу постнатально, см. (http://aidsinfo.nih/gov/contentfiles/ivguidelines/peri_recommendations.pdf). Плановое кесарево сечение на сроке 38 недель для предотвращения вертикальной трансмиссии рекомендуется женщинам с вирусной нагрузкой > 1000 копий/мл, однако остается неясным, приносит ли пользу кесарево сечение при вирусной нагрузке менее 1000 копий/мл или после разрыва плодных оболочек.

Профилактика ВИЧ-инфекции у взрослых снижает частоту инфекции у детей. Профилактика у взрослых включает поведенческие изменения, такие как безопасный секс, снижение использования внутривенных наркотиков и программы «чистых игл». Скрининг донорской крови почти полностью устранил риск передачи инфекции при гемотрансфузии. ВИЧ практически никогда не передается при бытовых неполовых контактах.

Рекомендованная литература

Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.

Isaacs D. *Evidence-Based Pediatric Infectious Disease*. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2007.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.

Kliegman RM, Stanton B, St Geme JW, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2012.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 93

Инфекционная оценка

- Полный инфекционный анамнез должен включать информацию об источниках инфекции в окружении ребенка, контактах с больными, путешествиях, иммунном статусе и данные об иммунизации.
- Обычные скрининговые тесты включают полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, анализ на маркеры воспаления, трансаминазы, анализ и посев мочи, люмбальную пункцию и посев крови.
- Микробиологический диагноз инфекции может подтверждаться или подозреваться на основании результатов быстрого антигенного теста, культивирования организмов, серологических или молекулярных тестов (например, полимеразной цепной реакции).

ГЛАВА 94

Иммунизация и профилактика

- Очищенные полисахаридные вакцины являются слабыми иммуногенами для детей до 2-летнего возраста. Конъюгация полисахаридных вакцин с белковым носителем создает иммуногенные вакцины против *Haemophilus influenzae (b), Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* для этой возрастной группы.
- Противопоказания к вакцинации включают анафилаксию до иммунизации и иммунодефицит (использование живых вакцин).
- Переливание продуктов крови и иммуноглобулина может снизить ответ на живые вакцины, если вакцинация проводится без соблюдения рекомендованного интервала.

ГЛАВА 95
Противоинфекционная терапия

- Необходимо выделить организмы в посеве, прежде чем назначить эмпирические антибиотики.
- Использование эмпирических антибиотиков широкого спектра рекомендуется для пациентов в критическом состоянии и иммунокомпрометированных лиц.
- Участки, в которые с трудом проникают антимикробные препараты (абсцессы, остеомиелит), могут потребовать дренирования.
- Использование таргетных антимикробных препаратов узкого спектра эффективно против выявленных возбудителей.

ГЛАВА 96
Лихорадка без очага инфекции

- Детям в возрасте до 1 месяца, у которых развивается лихорадка, необходимо провести полное исследование крови, мочи и цереброспинальной жидкости и назначить эмпирические антибиотики.
- Инфекции мочевого тракта являются самыми распространенными серьезными бактериальными инфекциями у детей младше 6 месяцев.
- Детям с лихорадкой в возрасте 3–36 месяцев после сбора анамнеза необходимо провести тщательный физикальный осмотр. Если не выявлен очаг инфекции, может потребоваться посев крови и мочи.
- Дети с серповидно-клеточной анемией имеют повышенный риск бактериемии, вызванной инкапсулированными организмами.
- Дети с необъяснимой лихорадкой, длящейся более 14 дней, имеют так называемую лихорадку неясного происхождения. Среди эпизодов лихорадки неизвестного происхождения инфекции составляют 40–50%, воспалительные заболевания — 20% и злокачественные опухоли — 10%.

ГЛАВА 97
Инфекции, характеризующиеся лихорадкой и сыпью

- Распространенные причины детских фебрильных заболеваний с сыпью включают корь, краснуху, вирус герпеса человека тип 6 (ВГЧ-6), парвовирус B19 и вирус ветряной оспы.
- Ветряная оспа характеризуется лихорадкой и зудящей обильной везикулярной сыпью; вторичная стафилококковая или стрептококковая инфекция является частым осложнением.
- Корь характеризуется кашлем, насморком, конъюнктивитом, лихорадкой, сыпью и пятнами Коплика на щечной слизистой оболочке.
- Синдром врожденной краснухи характеризуется внутриутробным ограничением роста, ретинитом, сыпью по типу «черничного кекса» и незакрытым артериальным протоком.
- Розеола (вирус герпеса человека, типы 6 и 7) характеризуется внезапным появлением сыпи после снижения температуры.
- Инфекционная эритема (парвовирус B19) характеризуется лихорадкой, недомоганием, сыпью на щеках по типу пощечины и транзиторным апластическим кризисом у детей с серповидно-клеточной анемией.

ГЛАВА 98
Кожные инфекции

- Многие детские кожные инфекции вызваны *Staphylococcus aureus* или стрептококками группы А.
- Причиной крустозного импетиго часто является *S. aureus*.
- Некротизирующий фасциит требует безотлагательного хирургического вмешательства; на него могут указывать быстро распространяющиеся повреждения; сильная боль, непропорциональная размеру повреждения; больной вид ребенка или крепитации.
- Распространенные вирусные причины поверхностных кожных инфекций включают вирус простого герпеса (ВПГ), вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус контагиозного моллюска.

ГЛАВА 99
Лимфаденопатия

- Шейный лимфаденит является самым распространенным детским регионарным лимфаденитом; частые причины включают стрептококковый фарингит, респираторные вирусы, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ).
- Дифференциальный диагноз шейного аденита должен включать болезнь Кавасаки, болезнь кошачьих царапин, атипичный туберкулез, мононуклеоз, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и лимфому.

ГЛАВА 100
Менингит

- Организмы, которые чаще всего вызывают неонатальный менингит, включают стрептококки группы B, *Escherichia coli* и *Listeria monocytogenes*. У более старших детей вероятными причинами чаще являются *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*.
- Частично вылеченный бактериальный менингит может снизить способность организмов расти на культуре; полимеразная цепная реакция (ПЦР) может выявить патоген, но не определяет его чувствительность к антибиотикам.
- Энтеровирусы и пареховирусы являются распространенными причинами вирусного менингита.
- Вирус простого герпеса может вызвать менингоэнцефалит и требует лечения внутривенным ацикловиром.
- Возможная терапия неонатального менингита включает ампициллин и цефотаксим, а для более старших детей используют цефтриаксон и ванкомицин.

ГЛАВА 101
Энцефалит

- Вирусы являются самой частой причиной асептического менингита и энцефалита. При подозрении на инфекцию ВПГ или вирусом варицелла-зостер эмпирически используют внутривенный ацикловир.

- Аутоиммунный энцефалит следует подозревать у всех пациентов с энцефалитом; диагноз подтверждается выявлением специфических церебральных аутоантител в крови и цереброспинальной жидкости.

ГЛАВА 102
Инфекции верхних дыхательных путей

- Маленькие дети могут переносить за год 8–12 инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП). Антибиотики не только не помогают в подобных случаях, но могут нанести вред.
- Осложнения ИВДП включают средний отит, синусит и обострение астмы.

ГЛАВА 103
Фарингит

- Вирусы являются самой частой причиной фарингита. Однако если экспресс-тест на антигены или посев выявляют стрептококки группы А, инфекция должна лечиться пенициллином или амоксициллином (терапия первой линии), чтобы предотвратить развитие острой ревматической лихорадки.
- Основной задачей лечения стрептококкового фарингита является предотвращение ревматической лихорадки. Стрептококковый фарингит нечасто встречается у детей младше 3 лет.

ГЛАВА 104
Синусит

- Бактериальные причины острого синусита отражают причины среднего отита и включают *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемый *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis.*
- Осложнения синусита включают орбитальный целлюлит, «одутловатую» опухоль Потта и абсцесс головного мозга.

ГЛАВА 105
Средний отит

- Слабая или отсутствующая подвижность барабанной перепонки в ответ на отрицательное или положительное давление, определяемая с помощью пневматической отоскопии, является диагностическим признаком острого среднего отита (ОСО).
- Осложнения ОСО включают персистирующий выпот в среднем ухе, потерю слуха, мастоидит, абсцесс мозга, перфорацию барабанной перепонки и холестеатому.
- Средний отит (СО) с выпотом является самым частым последствием ОСО и может привести к персистирующему выпоту в среднем ухе, который ассоциируется с потерей слуха.
- Не все эпизоды ОСО требуют антибиотикотерапии.

ГЛАВА 106
Наружный отит

- Наружный отит чаще всего вызывается *Pseudomonas aeruginosa.*

ГЛАВА 107
Круп (ларинготрахеобронхит)

- Круп (ларинготрахеобронхит) является самой частой инфекцией среднего респираторного тракта; он обычно вызывается вирусом парагриппа и характеризуется стридором.
- Дифференциальный диагноз крупа включает инородное тело, трахеит, эпиглоттит, трахеомаляцию и сосудистое кольцо.

ГЛАВА 108
Коклюш

- Коклюш обычно продолжается 6–8 недель; болезнь включает три стадии — катаральную, пароксизмальную и стадию выздоровления — и может привести к апноэ и тяжелому респираторному дистрессу у младенцев.
- Коклюш ассоциируется с лимфоцитозом и рвотой после приступа кашля.

ГЛАВА 109
Бронхиолит

- Бронхиолит является распространенной инфекцией нижнего респираторного тракта у детей младше 2 лет, обычно вызывается респираторным синцитиальным вирусом и требует только поддерживающей терапии.
- Дифференциальный диагноз бронхиолита включает астму, сердечную недостаточность, пневмонию, инородное тело и врожденные аномалии воздухоносных путей и легких.

ГЛАВА 110
Пневмония

- *Streptococcus pneumoniae* является самой распространенной причиной бактериальной пневмонии у детей после неонатального периода и определяет выбор антибиотиков для лечения внебольничной пневмонии.
- Диагностическая оценка детей, госпитализированных по поводу пневмонии, включает анализ крови, посев крови, рентген грудной клетки и иногда быстрые вирусные тесты.
- Амоксициллин и ампициллин являются антибиотиками первой линии для лечения внебольничной пневмонии у детей.

ГЛАВА 111
Инфекционный эндокардит

- Стрептококки представляют собой самую частую причину эндокардита естественных клапанов сердца у детей; стафилококки чаще поражают клапанные протезы.

- При подозрении на инфекционный эндокардит необходимо провести несколько посевов крови с оптимальным объемом взятого материала до начала антибиотикотерапии.

ГЛАВА 112

Острый гастроэнтерит

- Лечение острого гастроэнтерита включает поддерживающую терапию (коррекцию обезвоживания и нарушений электролитного баланса); антибиотики в большинстве случаев не используются.
- Кишечно-геморрагическая *Escherichia coli*, продуцирующая шига-токсин, вызывает гемолитический уремический синдром, который характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек.
- Тесты амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) являются методом выбора для диагностики большинства причин вирусного и бактериального гастроэнтерита.
- При наличии показаний терапией первой линии для лечения диареи путешественников является азитромицин.

ГЛАВА 113

Вирусный гепатит

- Различные типы вирусного гепатита трудно различить в острой фазе инфекции; большинство имеют неспецифическую продромальную фазу, за которой следует желтушная фаза. Часто у детей острый гепатит А (ВГА), а также ВГВ и ВГС имеют слабо выраженные симптомы или протекают бессимптомно.
- Для ВГА и ВГВ существуют вакцины.
- Инфекции ВГВ и ВГС могут перейти в хронические с риском развития цирроза и рака печени.

ГЛАВА 114

Инфекции мочевого тракта

- *Escherichia coli* является причиной большинства педиатрических инфекций мочевого тракта.
- Маленьким детям показано проведение ультразвукового исследования для выявления рубцевания, рефлюкса и врожденных аномалий почек.
- Диагноз инфекции мочевого тракта (ИМТ) требует положительного результата посева мочи.
- Диагноз ИМТ подтверждается тестами на лейкоцитарную эстеразу и нитриты в моче.
- Неспецифический вагинит часто является причиной вульвовагинита у девочек до полового созревания.

ГЛАВА 115

Вульвовагинит

- **Бактериальный вагиноз** представляет собой нарушение нормальной влагалищной флоры с уменьшением количества лактобактерий и избыточным ростом других организмов.
- Неспецифический вагинит часто является причиной вульвовагинита у девочек до полового созревания.

ГЛАВА 116

Инфекции, передаваемые половым путем

- Существует проблема антибиотикорезистентности *Neisseria gonorrhoeae*. Амбулаторное лечение гонококкового уретрита или эндоцервицита должно включать однократную внутримышечную дозу цефтриаксона в сочетании с единичной пероральной дозой азитромицина 1г для лечения потенциальной коинфекции *Chlamydia trachomatis* и предотвращения резистентности *Neisseria gonorrhoeae*.
- Хламидиоз является наиболее частой диагностируемой бактериальной инфекцией, передаваемой половым, путем у подростков, и причиной большинства случаев негонококкового уретрита и цервицита.
- Хламидийный цервицит часто протекает бессимптомно.

ГЛАВА 117

Остеомиелит

- *Staphylococcus aureus* является самой частой бактериальной причиной остеомиелита и определяет выбор антибиотиков для лечения.
- Наиболее чувствительным методом диагностики остеомиелита является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая выявляет повреждения на ранней стадии болезни.
- Противостафилококковые препараты (нафциллин, оксациллин или цефазолин) являются предпочтительной эмпирической терапией остеомиелита в регионах с низкой распространенностью метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

ГЛАВА 118

Инфекционный артрит

- *Staphylococcus aureus* является самой частой бактериальной причиной септического артрита и определяет выбор антибиотиков для лечения.
- Диагностические методы выявления септического артрита включают аспирацию суставной жидкости для анализа клеточного состава, окрашивания по Граму и посева.
- Противостафилококковые препараты (нафциллин, оксациллин или цефазолин) являются предпочтительной эмпирической терапией септического артирита в регионах с низкой распространенностью метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

ГЛАВА 119

Глазные инфекции

- Все новорожденные должны получать профилактику офтальмии новорожденных, обычно это эритромициновая мазь 0,5%, которая предотвращает гонококковую, но не хламидийную инфекцию.
- Хламидийный конъюнктивит новорожденных лечится пероральными антибиотиками для предотвращения пневмонии, вызываемой хламидиями.
- Неонатальный гонококковый конъюнктивит лечится цефтриаксоном (внутривенно и внутримышечно).
- Конъюнктивит и кератит у пациентов, которые используют контактные линзы, может быть вызван псевдомонадами.

ГЛАВА 120

Инфекции у лиц с нарушениями иммунитета

- Лихорадка с нейтропенией даже в отсутствии других симптомов требует быстрой и тщательной оценки и назначения эмпирической антибиотикотерапии.
- Лихорадка часто является единственным признаком серьезных инфекций у людей с иммунодефицитом.
- Болезненность в области прямой кишки или боль при дефекации могут указывать на перианальный абсцесс.
- Место выхода центрального венозного катетера и его подкожная траектория должны тщательно осматриваться; и кровь на анализ необходимо брать из каждого просвета для обнаружения возможной инфекции.
- Пневмония, синусит и бактериемия являются наиболее распространенными инфекциями у пациентов с лихорадкой и нейтропенией.

ГЛАВА 121

Инфекции, связанные с медицинскими устройствами

- Основными осложнениями при использовании медицинских устройств, таких как центральные венозные катетеры, вентрикуло-перитонеальные шунты и мочевые катетеры являются инфекции (инфекции, связанные с лечением).
- Антимикробный «замок» может использоваться для более эффективного лечения и предотвращения инфекций катетеров.

ГЛАВА 122

Зоонозы и трансмиссивные болезни

- Болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi*) — самая частая в США болезнь, переносимая клещами.
- Ранее начало лечения мигрирующей эритемы почти всегда предотвращает прогрессирование болезни Лайма до поздних стадий. Самой частой причиной рецидива или отсутствия ответа на терапию является неправильно поставленный диагноз.
- Эрлихиоз и анаплазмоз проявляются как пятнистая лихорадка Скалистых Гор.
- Пятнистая лихорадка Скалистых Гор является серьезным, угрожающим жизни заболеванием с уровнем смертности без лечения — 20–80%.
- Геморрагическая лихорадка Денге наблюдается у пациентов, инфицированных вирусом Денге.

ГЛАВА 123

Паразитарные заболевания

- Химиопрофилактика малярии необходима всем, кто совершает поездки в тропические страны.
- Малярия характеризуется фебрильными пароксизмами.
- Отдаленные рецидивы малярии случаются из-за персистирующей инфекции печени организмами *Plasmodium vivax* или *Plasmodium ovale*.

ГЛАВА 124

Туберкулез

- Диагноз инфекции *Mycobacterium tuberculosis* может быть затруднен. Детям до 5 лет проводится кожный туберкулиновый тест (КТТ), более старшим детям — КТТ или тест высвобождения гамма-интерферона (IGRA). Оба могут быть отрицательными в период острой инфекции.
- Легочный туберкулез характеризуется легочными инфильтратами и хилярной аденопатией.
- Вовлечение костей и головного мозга происходит при гематогенном распространении инфекции после первичного легочного туберкулеза.
- Реактивация туберкулеза может происходить у подростков и пациентов, получающих лечение кортикостероидами или антителами к фактору некроза опухолей.

ГЛАВА 125

Вирус иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита

- Вертикальная трансмиссия ВИЧ от матери к ребенку сейчас в США является довольно редкой благодаря эффективным профилактическим мерам, включающим ранний диагноз ВИЧ-инфекции у матери, лечение во время беременности и родов, постнатальную профилактику новорожденных и отказ от грудного вскармливания.
- Перинатальное инфицирование ВИЧ характеризуется неспособностью к процветанию, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, паротитом, диареей и оппортунистическими инфекциями.
- Сексуально активные подростки являются основной группой риска заражения ВИЧ.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Уоррен П. Бишоп | Дон Р. Эбеч

ГЛАВА 126

Оценка состояния пищеварительной системы

АНАМНЕЗ

После установления основных желудочно-кишечных (ЖК) симптомов необходимо определить момент их начала и дальнейшее развитие (улучшение, отсутствие изменений, ухудшение). Характеристика признаков и симптомов должна помочь установить факторы, провоцирующие, или наоборот, облегчающие симптомы; время появления, частоту и длительность симптомов; связь с приемом пищи и дефекацией; сопутствующие признаки (лихорадка, потеря веса). Другие ключевые моменты анамнеза включают контакты (семья, школа, домашние животные), путешествия, внешние воздействия и влияние болезни на ребенка (пропуск школьных занятий, потеря веса).

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

На основании истории болезни можно предположить диагноз и определить дальнейшее направление обследования, которое должно включать полный осмотр тела и осмотр брюшной полости. Некишечные заболевания могут вызвать симптомы со стороны ЖКТ (например, рвота при фарингите, вызванном стрептококком группы А; боль в животе при нижнедолевой пневмонии). Обследование должно начинаться с внешнего осмотра живота на предмет вздутия, синяков, изменения цвета кожных покровов, выступающих вен, желтухи, наличия хирургических шрамов или стомы. Аномальные кишечные звуки (тон или интенсивность) могут свидетельствовать об обструкции кишечника. Пальпируя живот, врач должен отметить болезненность (гримасы боли), рефлекторное напряжение мышц и иррадиацию боли. Пальпация может выявить увеличение печени или селезенки, а также скопление кала или объемные массы. При выявлении органомегалии необходимо провести измерения (мерной лентой), отметив аномальную твердость или контур. Ректальное исследование для выявления трещин, мягких бородавок, абсцессов или свищей проводится, если анамнез позволяет предположить у ребенка запор, ЖК кровотечение, боли в животе, хроническую диарею или заподозрить воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Ректальное пальцевое исследование включает оценку анального сфинктера, размера и эластичности анального канала, состояния просвета прямой кишки, выявление болезненности, масс и каловых пробок. Следует провести анализ кала на скрытую кровь.

СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Полный анализ крови дает информацию о наличии воспаления (количество лейкоцитов, тромбоцитов), недоедании, кровотечении (гемоглобин, объем эритроцитов, количество ретикулоцитов) и инфекции (количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, наличие токсических грануляций). Анализы сывороточных электролитов, азота мочевины крови и креатинина помогают определить водный статус организма. Уровни общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы позволяют выявить повреждения гепатоцитов, а уровни гамма-глутамилтрансферазы или щелочной фосфатазы — повреждения желчных протоков. **Синтетическую функцию печени** можно оценить по уровню факторов коагуляции, протромбиновому времени и уровню альбумина. Анализы панкреатических ферментов (амилаза, липаза) дают представление о степени повреждения поджелудочной железы или наличии воспаления. Анализ мочи позволяет оценить дегидратацию и установить возможный источник потери белка.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Радиология

Обычное рентгеновское исследование для подтверждения каловых пробок при наличии запора и энкопреза необязательно, поскольку физикальный осмотр достаточен для подтверждения диагноза.

Эндоскопия

Эндоскопия позволяет непосредственно заглянуть внутрь кишечника. Детские гастроэнтерологи используют видеоэндоскопы даже у очень маленьких детей. **Беспроводная капсульная эндоскопия** (рис. 126.1) позволяет увидеть повреждения тех участков кишечника, которые недостижимы для обычного эндоскопа.

Консультация детского гастроэнтеролога по поводу проведения эндоскопии необходима при подозрении на воспаление пищевода или желудка, не отвечающее на медикаментозную терапию; для подтверждения диагноза эозинофильного эзофагита или целиакии, для оценки ЖК

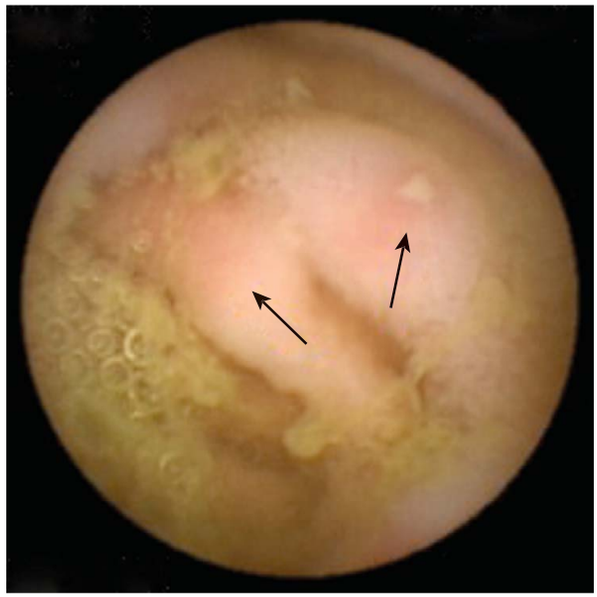


РИС. 126.1 Беспроводная капсульная эндоскопия. Афтозные язвы (*стрелки*) в тощей кишке, указывающие на болезнь Крона, у пациента с отрицательными результатами верхней эндоскопии и колоноскопии

кровотечения или вероятного ВЗК или скрининга для выявления полипов. Кроме того, опытный эндоскопист может удалить инородные тела из пищевода или желудка и ввести питательные трубки.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Боль в животе

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе

Общая информация

Боль в животе может быть результатом травмы внутрибрюшных органов или лежащих выше соматических структур в брюшной стенке или результатом экстраабдоминальных заболеваний. **Висцеральная боль** возникает, когда вегетативные нервы в кишечнике выявляют повреждение, передавая болевой импульс через немиелинизированные волокна. Боль неопределенная, тупая, медленно развивающаяся и плохо локализованная. Разнообразные стимулы, включая нормальную перистальтику и различные внутрипросветные химические и осмотические состояния, могут до некоторой степени активировать эти волокна. Независимо от стимула, висцеральная боль ощущается, только когда преодолен порог интенсивности или длительности активации. Низкая степень активации может привести к неболезненным, но дискомфортным ощущениям, тогда как более интенсивная стимуляция этих волокон провоцирует боль. Ощущения, вызванные гиперактивацией, могут быть основой некоторых видов абдоминальной боли, таких как **функциональная абдоминальная боль** и **синдром раздраженного кишечника (СРК)**.

В отличие от висцеральной боли, **соматическая боль** является результатом повреждения вышележащих структур. Соматические структуры включают париетальную брюшину, фасции, мышцы и кожу брюшной стенки. В отличие от боли в результате повреждения висцеральных органов, соматические ноцицептивные волокна являются миелинизированными и способны к быстрой передаче хорошо локализованных болевых стимулов. Когда внутрибрюшные процессы вызывают воспаление или повреждение париетальной брюшины или структур кишечной стенки, слабо локализованная висцеральная боль становится четко локализованной соматической болью. Например, при остром аппендиците первоначальная активация висцеральных ноцицептивных волокон вызывает плохо локализованный дискомфорт в средней части живота. Когда воспалительный процесс распространяется на вышележащую париетальную брюшину, боль становится сильной и локализуется в правом нижнем квадранте. Это называется **сомато-париетальной болью**.

Иррадиирующая боль представляет собой болевые ощущения в области тела, отдаленной от истинного источника боли. Локализацию иррадиирующей боли можно предсказать на основе висцерального очага повреждения. Боль в желудке отдает в эпигастральную и загрудинную область, а боль в печени и поджелудочной железе — в эпигастрий. Боль в желчном пузыре часто иррадиирует в область под правой лопаткой. Соматические пути, стимулируемые висцеральными афферентами тонкого кишечника, приводят к боли в области вокруг пупка, а повреждение толстой кишки вызывает иррадиирующую боль в подпупочной области.

Острая абдоминальная боль

Отличительные черты

Острая боль в животе может быть признаком опасного внутрибрюшного процесса (например, аппендицита или обструкции кишечника) или может иметь внекишечный источник (например, нижнедолевая пневмония или камень в мочевых путях). Не все эпизоды острой абдоминальной боли требуют немедленного вмешательства. Аппендицит и заворот кишки, например, должны быть исключены в первую очередь. На самом деле лишь немногим пациентам с острой болью в животе требуется срочная хирургическая помощь, однако их необходимо выделить среди тех, кто может лечиться консервативно.

Первоначальная диагностическая оценка

Таблица 126.1 описывает диагностический подход в случае острой боли в животе у детей. События, характеризующиеся внезапным началом, такие как выход камня, перфорация или инфаркт органа брюшной полости, приводят к **резкому возникновению боли**. Постепенное развитие боли характерно для инфекционных или воспалительных причин, например аппендицита или ВЗК.

При острой абдоминальной боли выполняется стандартный набор лабораторных тестов (таблица 126.1). Рентгеновское исследование брюшной полости может выявить кишечную обструкцию, каловый камень или нефролитиаз. Ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография (КТ) позволяет визуализировать аппендикс для уточнения диагноза аппендицита. Если при первоначаль-

ТАБЛИЦА 126.1	Диагностический подход к острой боли в животе
АНАМНЕЗ	
Начало	Внезапное или постепенное, предшествующие события, связь с приемом пищи, травмы в анамнезе
Характер боли	Острая или тупая, коликообразная, постоянная, ощущение жжения
Локализация	Эпигастрий, область вокруг пупка, генерализованная, правый или левый нижний квадрант, изменения локализации со временем
Сопутствующие симптомы	Лихорадка, рвота (с желчью?), диарея (с кровью?), вздутие живота
Внекишечные симптомы	Кашель, одышка, дизурия, частые позывы на мочеиспускание, боль в боку
Развитие симптомов	Ухудшение или улучшение, изменение характера или локализации боли, усиливающие или смягчающие факторы, дата последней менструации
ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР	
Общий вид	Рост, статус питания, общий вид, признаки обезвоживания, степень дискомфорта, положение тела
Абдоминальный осмотр	Болезненность при пальпации, вздутие, кишечные звуки, ригидность, защитный рефлекс, пальпируемые массы
Гениталии	Торсия яичек, грыжа, воспаление органов таза, внематочная беременность
Окружающие структуры	Дыхательные звуки, влажные или сухие хрипы, болезненность в боку, болезненность структур брюшной стенки, ребер, реберно-хрящевых суставов
Ректальное исследование	Перианальные повреждения, стриктуры, болезненность, каловые пробки, кровь
ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Полный анализ крови, СРБ, СОЭ	Признаки инфекции или воспаления
АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин	Заболевания печени, желчных протоков
Амилаза, липаза	Панкреатит
Анализ мочи	Инфекции мочевого тракта; кровь, вызванная движением камня, травмой или обструкцией
Тест на беременность (девочки-подростки)	Внематочная беременность
РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Рентгенограммы лежа и стоя	Обструкция кишечника, копролит в аппендиксе, свободный воздух в брюшинной полости, камни в почках, запор, массы
Компьютерная томография	Внутрибрюшной или тазовый абсцесс, аппендицит, болезнь Крона, панкреатит, желчные камни, почечные камни
Клизма с барием	Инвагинация, мальротация
УЗИ	Желчные камни, аппендицит, инвагинация, панкреатит, почечные камни
Эндоскопия	Колит
Верхняя эндоскопия	Подозрение на язву желудка или двенадцатиперстной кишки, эзофагит

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, УЗИ — ультразвуковое исследование.

ной оценке есть подозрения на инвагинацию, для диагностики и лечения может использоваться бариевая или пневматическая клизма (см. главу 129).

Дифференциальный диагноз

В таблице 126.2 приведен дифференциальный диагноз для острой боли в животе у детей. Важнейшей задачей является

ТАБЛИЦА 126.2	Дифференциальный диагноз острой боли в животе
ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ	
Дуоденальная гематома	
Разрыв селезенки	
Перфорация органов брюшной полости	
Травматический панкреатит	
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ	
Запор*	
Синдром раздраженного кишечника*	
Дисменорея*	
Боль в межменструальный период (овуляция)*	
Младенческая колика*	
Абдоминальная мигрень*	
ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ	
Аппендицит*	
Вирусный или бактериальный гастроэнтерит/аденит*	
Абсцесс	
Спонтанный бактериальный перитонит	
Воспалительное заболевание органов таза	
Холецистит	
Инфекции мочевого тракта*	
Пневмония	
Бактериальный тифлит	
Гепатит	
ГЕНИТАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ	
Торсия (перекрут) яичек	
Торсия яичников	
Разрыв овариальной кисты	
Внематочная беременность	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ	
Кризис при серповидно-клеточной болезни*	
Семейная средиземноморская лихорадка	
Порфирия	
Наследственный ангионевротический отек	
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ	
Диабетический кетоацидоз	
Болезнь Фабри	
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ	
Воспалительное заболевание кишечника	
Васкулит	
Пурпура Геноха — Шенлейна*	
Панкреатит	
ОБСТРУКТИВНЫЕ ПРИЧИНЫ	
Инвагинация*	
Мальротация с заворотом	
Илеус (кишечная непроходимость)*	

ТАБЛИЦА **126.2**	Дифференциальный диагноз острой боли в животе *(окончание)*
Ущемленная грыжа	
Послеоперационные спайки	
Эквивалент мекониевого илеуса (кистозный фиброз)	
Дупликационная киста	
Врожденная стриктура	
БИЛИАРНЫЙ ТРАКТ	
Желчный камень	
Водянка желчного пузыря	
Дискинезия желчных путей	
ПЕПТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ	
Язва желудка или двенадцатиперстной кишки	
Гастрит*	
Эзофагит	
ПОЧЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ	
Почечный камень	
Гидронефроз/обструкция мочеточниково-лоханочного соединения	

* Часто.

исключение чрезвычайных хирургических ситуаций. Основные проблемы у маленьких детей включают заворот кишки, ущемленную грыжу, врожденные аномалии и инвагинацию. У старших детей и подростков более частой причиной является аппендицит. Острый хирургический живот включает признаки перитонита: болезненность, ригидность брюшной стенки, защитный рефлекс и отсутствие или снижение кишечных звуков. Важные характеристики боли, включая начало, локализацию, иррадиацию и характер, отмечены в таблице 126.3.

Функциональная боль в животе и синдром раздраженного кишечника



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Рвота

Рецидивирующая боль в животе является распространенной проблемой, которой страдают более 10% детей. Пик приходится на возраст от 7 до 12 лет. Хотя дифференциальный

ТАБЛИЦА 126.3 Отличительные черты абдоминальной боли у детей

ЗАБОЛЕВАНИЯ	НАЧАЛО БОЛИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ИРРАДИАЦИЯ	ХАРАКТЕР	КОММЕНТАРИИ
Функциональные: синдром раздраженного кишечника	Рецидивы	Околопупочная область, селезеночный и печеночный изгибы	Нет	Тупая, спастическая, перемежающаяся, длительность 2 часа	Стрессовая ситуация в семье, фобия школы; диарея и запор, гиперчувствительность к боли при вздутии
Пищеводный рефлюкс	Рецидивы; после еды, перед сном	Подгрудинная	Грудная клетка	Жжение	Кислый вкус во рту; синдром Сандифера
Язва двенадцатиперстной кишки	Рецидивы; до еды, ночью	Эпигастрий	Спина	Сильное жжение, грызущая боль	Облегчение при приеме пищи, молока, антацидов; важен семейный анамнез; желудочно-кишечное кровотечение
Панкреатит	Острое	Эпигастрий, гипогастрий	Спина	Постоянная, острая, сверлящая	Тошнота, рвота, выраженная болезненность
Кишечная обструкция	Острое или постепенное	Околопупочная область — низ живота	Спина	Чередование колик и безболезненных периодов	Вздутие, запор, рвота с желчью, усиленные кишечные звуки
Аппендицит	Острое	Околопупочная область, эпигастрий, локализуется в нижнем правом квадранте	Спина или таз при ретроцекальном аппендиците	Острая, стойкая	Тошнота, рвота, местная болезненность, ± лихорадка; избегание движений
Дивертикул Меккеля	Рецидивы	Околопупочная область — низ живота	Нет	Острая	Кровь в стуле, отсутствие боли, если нет инвагинации, дивертикулита или перфорации
Воспалительное заболевание кишечника	Рецидивы	Зависит от вовлеченного участка		Тупая, спастическая, тенезм	Лихорадка, потеря веса ± кровь в стуле (гематохезия)
Инвагинация	Острое	Околопупочная область — низ живота	Нет	Спастическая, с безболезненными периодами	Защитная поза с подтянутыми к животу коленями; стул, по виду похожий на желе из красной смородины; летаргия
Непереносимость лактозы	Рецидивы при употреблении молочных продуктов	Низ живота	Нет	Спастическая	Вздутие, газообразование, диарея
Мочекаменная болезнь	Острое, внезапное	Спина	Пах	Сильная, колико-образная	Гематурия
Пиелонефрит	Острое, внезапное	Спина	Нет	От тупой до острой	Лихорадка, реберно-хрящевая болезненность, частое мочеиспускание, рвота
Холецистит и холелитиаз	Острое	Правый верхний квадрант	Правое плечо	Сильная, колико-образная	Гемолиз ± желтуха, тошнота, рвота

Модифицировано из: *Andreoli TE, Carpenter CJ, Plum F, et al.: Cecil Essentials of Medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1986.*

ТАБЛИЦА 126.4	Дифференциальный диагноз рецидивирующей абдоминальной боли
Функциональная абдоминальная боль*	
Синдром раздраженного кишечника*	
Хронический панкреатит	
Камни в желчном пузыре	
Пептическая болезнь	
Язва двенадцатиперстной кишки	
Язва желудка	
Эзофагит	
Непереносимость лактозы*	
Мальабсорбция фруктозы	
Воспалительное заболевание кишечника*	
Болезнь Крона	
Язвенный колит	
Запор*	
Обструктивная уропатия	
Врожденные мальформации кишечника	
Мальротация	
Дупликационная киста	
Стриктура или дополнительная складка	
Целиакия*	
Абдоминальная мигрень	
Эозинофильный эзофагит*	

* Часто.

диагноз рецидивирующей боли в животе достаточно широк (таблица 126.4), большинство детей не имеет серьезных (или даже идентифицируемых) заболеваний, вызывающих боль.

Дифференциальный диагноз

Дети с **функциональной абдоминальной болью** обычно испытывают болевые эпизоды почти ежедневно. Боль не связана с приемом пищи, не уходит после дефекации и часто ассоциируется с тревожностью и тенденцией к перфекционизму. Симптомы обычно являются результатом стресса в школе или новой социальной ситуации. Боль часто выражена по утрам и может мешать посещению школьных занятий. **Синдром раздраженного кишечника** (**СРК**) является вариантом функциональной абдоминальной боли; его начало, как правило, совпадает с изменением частоты или консистенции стула; характер дефекации варьирует от диареи до запора; облегчение боли наступает после дефекации. Симптомы СРК связаны с кишечной перистальтикой. В обоих случаях боль обычно сопровождается отказом идти в школу, выпрашиванием подарков, беспокойством по поводу воображаемых причин, невозможностью справляться с ситуацией и разрушением отношений с ровесниками (таблица 126.5).

Отличительные черты

Необходимо отличать функциональную боль/СРК от более серьезных причин. Предупредительные знаки основных заболеваний приведены в таблице 126.6. Если они присутствуют, необходимо провести дальнейшее обследование. Некоторые лабораторные тесты целесообразно провести даже в отсутствие предупредительных знаков. Первоначальная оценка, рекомендованная в таблице 126.7, представляет со-

ТАБЛИЦА 126.5	Римские критерии III для педиатрических функциональных желудочно-кишечных синдромов
A. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЕТСКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ	
Включают все следующие признаки*. 1. Эпизодическая или длительная боль в животе 2. Недостаточные критерии для других функциональных ЖК заболеваний 3. Нет данных о воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических процессах, объясняющих данные симптомы	
* Критерии выполняются по меньшей мере 1 раз в неделю в течение не менее 2 месяцев до постановки диагноза	
B. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ДЕТСКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ	
Функциональная абдоминальная боль по крайней мере 25% времени плюс один или более из следующих критериев*. 1. Некоторое снижение ежедневных функций 2. Дополнительные соматические симптомы, такие как головная боль, боль в конечностях, проблемы со сном	
* Критерии выполняются по меньшей мере 1 раз в неделю в течение не менее 2 месяцев до постановки диагноза	
C. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА	
Включают все следующие признаки*. 1. Дискомфорт в животе (неприятные ощущения, не описываемые как боль) или боль, ассоциирующаяся с двумя или более из следующего по крайней мере 25% времени: а) проходит после дефекации б) начало связано с изменением частоты стула в) начало связано с изменением характера (вида) стула 2. Нет данных о воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических процессах, объясняющих данные симптомы	
* Критерии выполняются по меньшей мере 1 раз в неделю в течение не менее 2 месяцев до постановки диагноза	
D. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ МИГРЕНИ	
Включают все следующие признаки*. 1. Пароксизмальные эпизоды интенсивной, острой околопупочной боли, длящейся 1 час и более 2. Периоды обычного состояния здоровья, продолжающиеся недели или месяцы 3. Боль мешает нормальной деятельности 4. Боль ассоциируется с двумя или более из следующих признаков: а) анорексия б) тошнота в) рвота г) головная боль д) светобоязнь е) бледность 5. Нет данных о воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических процессах, объясняющих данные симптомы	
* Критерии выполняются два или более раз в предшествующие 12 месяцев	
E. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТЫ	
Включают все следующие признаки. 1. Два или более периодов интенсивной тошноты или упорной рвоты или позывов на рвоту, длящихся несколько часов или дней 2. Возвращение к обычному состоянию здоровья на несколько недель или месяцев	
F. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАРЕЯ	
Включает все следующие признаки. 1. Рецидивирующий безболезненный объемный неоформленный стул три или более раз в день ежедневно 2. Симптомы длятся более 4 недель 3. Начало симптомов — в возрасте от 6 до 36 месяцев 4. Дефекация происходит во время бодрствования 5. При нормальном питании не наблюдается неспособности к процветанию	

С любезного разрешения Римского фонда.

ТАБЛИЦА **126.6**	Предупредительные знаки, свидетельствующие о серьезном заболевании, проявляющемся рецидивирующей болью в животе
Рвота	
Данные лабораторных скрининговых исследований (анемия, гипоальбуминемия, маркеры воспаления)	
Лихорадка	
Рвота с желчью	
Нарушения роста	
Боль, мешающая сну	
Потеря веса	
Локализация боли в отдалении от пупочной области	
Кровь в стуле или рвотных массах	
Задержка полового созревания	
Ночная диарея	
Дисфагия	
Артрит	
Перианальные заболевания	
Воспалительное заболевание кишечника, целиакия или язвенная болезнь в семейном анамнезе	

ТАБЛИЦА **126.7**	Предлагаемая оценка рецидивирующей боли в животе
ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА	**ПОСЛЕДУЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ***
Полный анамнез и физикальный осмотр	КТ органов брюшной полости и таза с пероральным, ректальным и внутривенным контрастом
Спросить о наличии «предупредительных знаков» (таблица 126.6)	
Определить степень функциональных нарушений (например, пропуск школы)	Серологические тесты на целиакию — антитела к эндомизию, антитела к тканевой трансглутаминазе
Полный анализ крови	
Скорость оседания эритроцитов	Бариевые исследования верхнего ЖКТ и тонкого кишечника
Амилаза, липаза	
Анализ мочи	Эндоскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки
УЗИ органов брюшной полости — печень, желчные протоки, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки, мочеточники	Колоноскопия
Попробовать 3-дневную безлактозную диету	

* Можно использовать несколько методов при наличии предупредительных знаков, аномальных результатов лабораторных тестов, необычных или стойких симптомов.
Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КТ — компьютерная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование.

бой разумный подход, позволяющий избежать ненужных тестов и обеспечивающий достаточную чувствительность для выявления наиболее серьезных заболеваний. В ожидании результатов лабораторных тестов и УЗИ 3-дневная безлактозная диета может помочь выявить непереносимость лактозы. Если результаты тестов в норме и отсутствуют предупредительные знаки серьезных заболеваний, дальнейшие исследования нецелесообразны. Если предупредительные знаки присутствуют, симптомы прогрессируют или результаты лабораторных тестов указывают на определенный диагноз, исследования необходимо продолжить.

Лечение рецидивирующей боли в животе

Ребенок, которому позволяют не посещать школу из-за боли, получает подкрепление в виде освобождения от домашних обязанностей и не участвует в социальной жизни. Это повышает тревожность и увеличивает длительность симптомов. Чтобы разрушить этот порочный круг, ребенку с функциональной абдоминальной болью необходимо помочь немедленно **вернуться к нормальной активности**. Вместо того чтобы отпускать ребенка домой с занятий из-за боли, следует позволить ему делать небольшие перерывы, пока боль не утихнет. Ребенка и родителей следует также предупредить, что при возвращении в школу после отсутствия боли могут усилиться, поскольку волнение способствует нарушению перистальтики и увеличивает восприимчивость к боли. Может помочь медикаментозная терапия. Добавки, содержащие пищевые волокна, помогают справиться с симптомами СРК. Могут быть полезны также пробиотики и мятное масло. При сильных и стойких болях могут быть назначены амитриптилин или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также когнитивно-поведенческая терапия. Если тревожность или проблемы в социальной жизни не удается устранить, необходима консультация психиатра.

Рвота



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Рвота

Рвота — это скоординированная, последовательная серия событий, ведущая к мощной рефлекторной эвакуации желудочного содержимого через рот. Рвота является распространенной проблемой у детей и имеет множество причин. Рвоту следует отличать от **регургитации** содержимого желудка, также известной как гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), халазия, или срыгивание. Хотя конечный результат рвоты и регургитации одинаков, они имеют совершенно разные характеристики. Рвоте обычно предшествует тошнота и сильные рвотные позывы. Регургитация, наоборот, происходит без усилий и не сопровождается тошнотой.

Дифференциальный диагноз

У новорожденных с истинной рвотой следует подозревать врожденные обструктивные аномалии. Аллергические реакции на молочные смеси в первые два месяца жизни могут проявляться рвотой. **Младенческий ГЭР** (срыгивание) встречается у большинства младенцев, может быть довольно объемным, однако не сопровождается усилиями и не влияет на самочувствие ребенка. Пилорический стеноз развивается в первые месяцы жизни и характеризуется стабильным ухудшением состояния и интенсивной рвотой немедленно после кормления. Перед приступом рвоты часто заметно увеличение желудка, иногда с видимой перистальтикой. Пилорический стеноз чаще встречается у мальчиков, при этом

возможен положительный семейный анамнез. Следует иметь в виду и другие обструктивные аномалии: дупликационную кисту кишечника, атрезию, наличие перепонок (мембран), мальротацию среднего отдела тонкой кишки. У младенцев с рвотой могут присутствовать метаболические нарушения (органические ацидемии, галактоземия, дефекты цикла мочевины, адреногенитальные синдромы). У более старших детей с острой рвотой можно заподозрить вирусное заболевание или пищевое отравление. Рвота может быть вызвана инфекционными заболеваниями, такими как стрептококковый фарингит, инфекции мочевого тракта и средний отит. Причины хронической рвоты могут быть связаны с центральной нервной системой (повышенное внутричерепное давление, мигрень). Этиология рецидивирующей рвоты включает **синдром циклической рвоты** и мигрень. Если рвота сопровождается болью в животе и содержит желчь, следует немедленно оценить возможность кишечной обструкции, пептических нарушений или аппендицита.

Отличительные черты

В таблице 126.8 приведены распространенные диагнозы, которые следует рассматривать, и их характерные особенности. Учитывая частоту вирусного гастроэнтерита как возможной причины, важно обратить внимание на необычные черты, которые могут указывать на другую этиологию. Вирусный гастроэнтерит обычно не связан с выраженной болью в животе или головной болью и не рецидивирует через короткие интервалы.

ТАБЛИЦА 126.8 Дифференциальный диагноз и характерные особенности рвоты

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
Вирусный гастроэнтерит	Лихорадка, диарея, внезапное начало, отсутствие боли
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Рвота без усилий, предшествующей тошноты; хроническая
Гепатит	Желтуха, контакты в анамнезе
Не желудочно-кишечные инфекции	
Средний отит	Лихорадка, боль в ухе
Инфекции мочевого тракта	Дизурия, необычный запах мочи, частые позывы, недержание
Пневмония	Кашель, лихорадка, дискомфорт в груди
Аллергия	
Непереносимость молока или соевого белка (младенцы)	Рвота связана с определенной молочной смесью или пищей, кровь в стуле
Другая пищевая аллергия (более старшие дети)	
Пептическая язва или гастрит	Боль в эпигастрии, рвота с кровью или рвота кофейной гущей, боль облегчается антацидами
Аппендицит	Лихорадка, боль мигрирует в правый нижний квадрант, болезненность при пальпации
Панкреатит	Сильная боль в эпигастрии
Анатомическая обструкция	
Атрезия кишечника	Отмечается у новорожденных, рвота обычно с желчью, полигидрамнион
Мальротация среднего отдела кишечника	Боль, рвота с желчью, желудочно-кишечное кровотечение, шок
Инвагинация	Спастическая боль, летаргия, рвота, стул в виде смородинового желе, иногда пальпируемая масса
Дупликационные кисты	Колики, пальпируемая масса
Пилорический стеноз	Рвота без желчи, после еды, возраст < 4 мес., голодание, прогрессирующая потеря веса
Бактериальный гастроэнтерит	Лихорадка, часто диарея с кровью
Центральная нервная система	
Гидроцефалия	Крупная голова, измененный ментальный статус, выступающие роднички
Менингит	Лихорадка, ригидность шеи
Синдром мигрени	Приступы нерегулярные, облегчаются сном, головные боли
Синдром циклической рвоты	Симптомы похожи на мигрень, обычно без головной боли
Опухоль мозга	Рвота по утрам, прогрессирует со временем, головная боль, диплопия
Болезнь движения (укачивание)	Связана с поездками на транспорте
Лабиринтит	Головокружение
Метаболические нарушения	Ранний дебют, ухудшение при катаболизме или контакте с субстратом
Беременность	Утренняя тошнота, половая жизнь в анамнезе, прекращение менструаций
Медикаментозная реакция или побочный эффект лекарства	Увеличение дозы или прием нового препарата
Химиотерапия рака	Временная рвота, связанная с приемом химиопрепаратов
Эозинофильный эзофагит	Возможна дисфагия или боль в животе

Физикальный осмотр должен включать оценку гидратации, в том числе скорость повторного наполнения капилляров, влажность слизистых оболочек и тургор кожи (см. главу 38). Следует выслушать грудную клетку на предмет хрипов или других признаков вовлечения легких. Тщательный осмотр живота должен включать оценку вздутия, органомегалии, кишечных звуков, болезненности и защитного рефлекса. Следует также провести ректальное исследование и оценить необходимость анализа кала на скрытую кровь.

Лабораторные исследования должны включать оценку сывороточных электролитов, функциональные тесты почек, полный анализ крови, анализ амилазы, липазы и печеночных ферментов. Дополнительные анализы могут потребоваться, если есть основания предполагать определенный диагноз. УЗИ помогает выявить пилорический стеноз, камни в желчном пузыре, в почках, гидронефроз, билиарную обструкцию, панкреатит, мальротацию, инвагинацию, и другие анатомические аномалии. КТ используют для исключения аппендицита или оценки структур, которые плохо визуализируются на УЗИ. Исследования с барием могут выявить обструкцию или воспаление кишечника и могут также использоваться для лечения, например бариевые клизмы при инвагинации (см. главу 129).

Лечение должно быть направлено как на последствия, так и на причины рвоты. Обезвоживание лечится восполнением жидкости. В большинстве случаев используются пероральные растворы, содержащие электролиты, но может потребоваться и внутривенное введение жидкости. Коррекция электролитных нарушений осуществляется за счет подбора соответствующих растворов. Если возможно, следует устранить причины, вызывающие рвоту.

Использование **противорвотных препаратов** является спорным моментом. Эти препараты не следует назначать, пока не выяснена причина рвоты, а после выяснения причины — только при тяжелых симптомах. Антихолинергические (например, скополамин) и антигистаминные средства (дименгидринат) полезны для профилактики и лечения укачивания в транспорте. Препараты, блокирующие рецепторы серотонина 5-HT_3 (ондансетрон и гранисетрон) часто используются при вирусном гастроэнтерите и могут повысить толерантность к пероральной регидратации. Они также полезны при рвоте, вызванной химиотерапией, часто в сочетании с дексаметазоном. Противорвотные средства противопоказаны при чрезвычайных хирургических ситуациях или если возможно лечение основной причины, вызывающей рвоту. Коррекция обезвоживания, кетоза и ацидоза помогает уменьшить рвоту у большинства пациентов с вирусным гастроэнтеритом.

Острая и хроническая диарея



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Диарея

Диарея является основной причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире. Смерть от диареи редко встречается в развитых странах, но распространена в развивающихся. **Острая диарея** является серьезной проблемой в сочетании с недоеданием или в отсутствии доступной медицинской помощи (см. главу 30). В Северной Америке острая диарея имеет в основном вирусные причины и является самокупирующейся, не требующей специальных диагностических исследований и лечения. Бактериальные возбудители вызывают более серьезные заболевания, которые обычно связаны с массовыми пищевыми отравлениями или плохими санитарными условиями. Бактериальный энтерит следует подозревать при наличии **дизентерии** (лихорадка и кровь в стуле) и тяжелых симптомов. Эти инфекции диагностируются посевом стула и другими тестами, выявляющими возбудителя. Хроническая диарея продолжается более 2 недель и может быть вызвана целым рядом причин, включая как серьезные заболевания, так и доброкачественные состояния, которые бывает трудно диагностировать.

Родители используют слово «диарея» для описания жидкого или водянистого стула, частой дефекации или стула большого объема. Запор с последующим недержанием может быть ошибочно принят за диарею. Более точное определение диареи — избыточный ежедневный жидкий стул объемом > 10 мл/ кг массы тела в день. Консистенция, объем и частота стула помогают охарактеризовать эпизод диареи.

Дифференциальный диагноз

Диарея может классифицироваться в зависимости от этиологии и физиологического механизма (секреторная или осмотическая). Этиологические агенты включают вирусы, бактерии и их токсины, химические вещества, паразитов; вещества, вызывающие мальабсорбцию и воспаление. В таблице 126.9 приведены распространенные причины диареи у детей. **Секреторная диарея** развивается, когда слизистая оболочка кишечника непосредственно секретирует жидкость и электролиты в стул и является результатом воспаления (например, ВЗК или химические стимулы). Секреция стимулируется медиаторами воспаления и различными гормонами, такими как вазоактивный кишечный пептид, продуцируемый нейроэндокринной опухолью. Холера является примером секреторной диареи, стимулируемой энтеротоксином холерного вибриона, который повышает уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в энтероцитах, что приводит к секреции жидкости в просвет тонкой кишки.

Осмотическая диарея развивается после мальабсорбции вещества, которое «вытягивает» воду в просвет кишечника. Классическим примером является диарея при непереносимости лактозы. Осмотическая диарея также приводит к генерализованному нарушению пищеварения, которое наблюдается, например при недостаточности панкреатических ферментов или при травме кишечника. Некоторые неабсорбируемые слабительные, такие как полиэтиленгликоль или магнезия (магниевое молоко), также могут вызвать осмотическую диарею. Ферментация неабсорбированных веществ (например, лактозы) вызывает газообразование, колики и кислый стул. Распространенной причиной хронического жидкого стула у маленьких детей является **функциональная диарея**, или **хроническая неспецифическая детская диарея**. Эта диарея характеризуется частым водянистым стулом; при этом у ребенка наблюдается нормаль-

ТАБЛИЦА 126.9 Дифференциальный диагноз диареи

	МЛАДЕНЦЫ	ДЕТИ	ПОДРОСТКИ
ОСТРАЯ ДИАРЕЯ			
Часто	Гастроэнтерит* Системные инфекции Прием антибиотиков (?)	Гастроэнтерит* Пищевое отравление Системные инфекции Прием антибиотиков	Гастроэнтерит* Пищевое отравление Прием антибиотиков
Редко	Первичный дефицит дисахаридазы Токсический колит Гиршпрунга Адреногенитальный синдром		Гипертиреоз
ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ			
Часто	Постинфекционный вторичный дефицит лактазы Непереносимость белка коровьего молока/сои Хроническая неспецифическая детская диарея Целиакия Кистозный фиброз Энтеропатия при СПИДе	Постинфекционный вторичный дефицит лактазы Синдром раздраженного кишечника Целиакия Непереносимость лактозы Жиардиаз Воспалительное заболевание кишечника	Синдром раздраженного кишечника Воспалительное заболевание кишечника Непереносимость лактозы Жиардиаз Злоупотребление слабительными (нервная анорексия) Целиакия
Редко	Первичные иммунные нарушения Семейная атрофия кишечных ворсинок (?) Секреторная опухоль Врожденная хлоридорея Энтеропатический акродерматит Лимфангиэктазия Абеталипопротеинемия Эозинофильный гастроэнтерит Синдром короткой кишки Аутоиммунная энтеропатия/IPEX-подобные расстройства Симуляция	Приобретенные иммунные нарушения Секреторная опухоль Псевдообструкция Симуляция Энтеропатия при СПИДе	Секреторная опухоль Первичная опухоль кишечника Энтеропатия при СПИДе

* Гастроэнтерит включает вирусные (ротавирус, норовирус, астровирус) и бактериальные (сальмонелла, шигелла, *Escherichia coli, Clostridium difficile, Yersinia, Campylobacter,* другие) причины.
Сокращения: СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, IPEX — Х-сцепленная иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия.

ный рост и прибавка веса. Причиной является избыточное потребление подслащенных жидкостей, превышающее способность кишечника абсорбировать дисахариды. Улучшение обычно наступает при сокращении потребления сладких напитков и изменения состава питья.

Отличительные черты



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Диарея

Стул является изоосмотическим даже при осмотической диарее из-за относительно свободного обмена воды через слизистую оболочку кишечника. Осмоли, присутствующие в стуле, представляют собой смесь электролитов и других осмотически активных веществ. Чтобы определить, является ли диарея осмотической или секреторной, вычисляется **осмотическая разница**.

$$\text{Осмотическая разница} = 290 - 2([Na^+] + [K^+])$$

Если допустить, что стул является изоосмотическим (осмолярность 290 мОсм/л), измеряемое количество натрия и калия (и связанных с ними анионов, составляющих эквивалентное количество) создает основную осмоляльность. Секреторная диарея характеризуется осмотической разницей менее 50. Значение существенно больше 50 свидетельствует об осмотической диарее и указывает на то, что неабсорбированные вещества, иные, чем электролиты, ответственны за фекальную осмолярность.

Еще один способ отличить осмотическую диарею от секреторной состоит в прекращении кормления (у стационарных пациентов, получающих внутривенные жидкости). Если диарея полностью прекращается при соблюдении правила nothing by mouth (ничего через рот), она является осмотической. У ребенка с секреторной диареей массивный выход стула продолжится. Ни один из методов классификации диареи не является совершенным, поскольку обычно диарейные заболевания представляют собой сочетание секреторного и осмотического компонентов. Вирусный энтерит повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывая мальабсорбцию и осмотическую диарею. Связанное с этим воспаление приводит к высвобождению медиаторов, вызывающих избыточную секрецию жидкости. У ребенка с вирусным энтеритом при соблюдении правила nothing by mouth может уменьшиться объем стула, но секреторная диарея сохранится до разрешения воспаления.

Анамнез должен включать информацию о начале диареи, количестве дефекаций, характере и объеме стула, наличии других симптомов, таких как кровь в стуле, лихорадка и потеря веса. Следует задокументировать сведения о недав-

них путешествиях и контактах, рационе питания, а также принимаемых препаратах. Необходимо отметить факторы, усугубляющие или облегчающие симптомы. **Физикальный осмотр** должен быть тщательным; следует отметить вздутие живота, болезненность, характер кишечных звуков, присутствие крови в стуле или объемные фекальные массы при ректальном исследовании, а также тонус анального сфинктера.

Лабораторные тесты включают посев стула и полный анализ крови, если подозревается бактериальный энтерит. Если диарея развивается после курса антибиотиков, следует сделать анализ на токсин *Clostridium difficile*; если стул выглядит маслянистым или жирным, анализ содержания жира в кале и фекальной эластазы может указать на панкреатическую недостаточность. При подозрении на конкретное заболевание следует провести специальные тесты (например, тесты на антитела при целиакии, колоноскопию при подозрении на язвенный колит). Пробное ограничение лактозы в рационе в течение нескольких дней или водородный тест выдыхаемого воздуха помогают выявить непереносимость лактозы.

Запор и энкопрез

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Запор

Запор является распространенной проблемой у детей. Родители могут быть обеспокоены перенапряжением ребенка при дефекации, слишком плотной консистенцией или большим диаметром стула, снижением частоты дефекации, боязнью акта дефекации со стороны ребенка или сочетанием этих признаков. Врачи определяют **запор** как два или менее стула за неделю или твердый стул в виде шариков в течение не менее двух недель. Распространенным видом запора является **функциональный запор**, который характеризуется дефекацией два или менее раз в неделю, намеренным удержанием стула и редким болезненным выходом стула большого диаметра. Дети с функциональным запором часто принимают «удерживающую» позу (стоя или сидя с напряженными прямыми или скрещенными ногами); у них может наблюдаться недержание кала, вызванное подтеканием удерживаемого стула (**энкопрез**).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз приведен в таблице 126.10. **Функциональный запор** часто развивается во время приучения к туалету, когда ребенок отказывается сидеть на горшке или ходить во взрослый туалет. Удерживаемый стул со временем становится плотным и увеличивается в объеме, вызывая боль при дефекации. Это способствует тому, что ребенок старается избежать дефекации и усугубляет запор.

Болезнь Гиршпрунга характеризуется задержкой выхода мекония у новорожденных, вздутием живота, рвотой, время от времени подъемом температуры и стулом с неприятным запахом. Это заболевание вызвано неспособностью ганглионарных клеток мигрировать в дистальный отдел толстой кишки, что приводит к спазму и функциональной обструкции аганглионарного сегмента. Только у 6% новорожденных с болезнью Гиршпрунга меконий выводится в течение первых 24 часов жизни по сравнению с 95% здоровых младенцев. У большинства больных детей быстро развиваются симптомы энтероколита или обструкции. У таких детей стул не бывает большого объема из-за ректальных спазмов, и для них не характерен энкопрез. Другие причины запора включают аномалии спинного мозга, гипотиреоз, прием лекарств, кистозный фиброз и аноректальные мальформации (таблица 126.10). К запору могут привести различные системные заболевания, влияющие на метаболизм или мышечную функцию. Дети с нарушениями развития имеют склонность к запору из-за сниженной способности справляться с туалетными процедурами и плохого контроля мышц тазового дна во время дефекации, а также в результате недостаточного осознания потребности в дефекации.

Отличительные черты

Таблица 126.10 включает типичные характеристики наиболее распространенных причин запора. Врожденные мальформации обычно вызывают симптомы уже с рождения. Функциональный запор преобладает среди диагнозов у пациентов более старшего возраста. Запор у более старших детей часто возникает с началом посещения школы, где свободное и приватное посещение туалета может быть ограничено. Прием некоторых препаратов, особенно опиатов и некоторых психотропных средств, также может ассоциироваться с запором.

Для некоторых необычных причин запора существуют специальные диагностические тесты. Исследование с помощью бариевой клизмы может выявить суженный аганглионарный дистальный участок толстой кишки и расширенный проксимальный, что указывает на болезнь Гиршпрунга. Ректальная аспирационная биопсия подтверждает отсутствие ганглионарных клеток в подслизистых нервных сплетениях прямой кишки с гипертрофией нервных волокон. Недостаточное расслабление внутреннего анального сфинктера при болезни Гиршпрунга может быть выявлено с помощью аноректальной манометрии. Гипотиреоз диагностируется с помощью функциональных тестов щитовидной железы. Аноректальные мальформации легко выявляются при ректальном исследовании. Кистозный фиброз (мекониевый илеус) диагностируется с помощью теста на хлориды пота или теста на мутации гена *CFTR* (см. главу 137). Большинство детей имеют функциональный запор, и лабораторные тесты не выявляют никаких аномалий. Ректальное исследование может выявить нормальный или сниженный тонус анального сфинктера (из-за перерастяжения вследствие прохождения стула большого диаметра). Часто присутствуют каловые пробки, но сразу же после дефекации исследование выявляет чрезмерно расширенную пустую прямую кишку.

Оценка и лечение функционального запора

В большинстве случаев анамнез соответствует функциональному запору, т. е. не содержит сведений о неонатальном запоре, активных попытках удержания кала или редком объемном стуле с пачканием белья. Таким пациентам не требуется никаких исследований, кроме физикального осмотра.

ТАБЛИЦА 126.10 Распространенные причины запора и их характерные особенности

Причины запора	Клинические особенности
Болезнь Гиршпрунга	*Анамнез:* отсутствие стула в первые 24 часа жизни; вздутие живота, рвота, симптомы энтероколита (лихорадка, зловонный стул, мегаколон). Отсутствие объемного стула и энкопреза *Осмотр:* подтянутый анальный сфинктер, пустая сжатая прямая кишка. Возможна резкая реактивная дефекация после того, как врач убирает палец из прямой кишки *Лабораторные исследования:* отсутствие ганглионарных клеток в образце материала, полученного при ректальной аспирационной биопсии, отсутствие расслабления внутреннего анального сфинктера; переходная зона от суженного дистального сегмента толстой кишки к расширенному проксимальному при бариевой ирригоскопии
Функциональный запор	*Анамнез:* отсутствие неонатального запора, начало запоров связано с приучением к горшку, стул большого диаметра; поза «удержания»; возможен энкопрез *Осмотр:* нормальный или сниженный тонус анального сфинктера; расширенный ректальный свод; каловые пробки; пачкание белья; пальпируемые каловые массы в левом нижнем квадранте *Лабораторные исследования:* отсутствие аномалий; расширенный дистальный отдел кишки при бариевой ирригоскопии
Аноректальные мальформации и мальформации толстой кишки Анальный стеноз Смещение анального отверстия кпереди Неперфорированный анус Стриктуры толстой кишки	*Анамнез:* запор с рождения из-за анатомической аномалии *Осмотр:* аноректальные аномалии легко обнаруживаются при ректальном исследовании Смещение анального отверстия кпереди — в основном у девочек, нормальный по форме анус расположен близко к заднему концу влагалища *Лабораторные исследования:* аномалии при бариевой ирригоскопии
Мультисистемные заболевания Мышечная дистрофия Кистозный фиброз Сахарный диабет Задержка развития Целиакия	*Анамнез:* наличие других симптомов или диагнозов *Осмотр:* могут присутствовать специфические аномалии, связанные с основным диагнозом *Лабораторные исследования:* тесты, направленные на подтверждение основного диагноза
Аномалии спинного мозга Менингомиелоцеле Синдром натянутого спинного мозга Сакральная тератома или липома	*Анамнез:* отек или обнажение нервной ткани в области поясницы; недержание мочи в анамнезе *Осмотр:* расслабленный анальный сфинктер из-за нарушения иннервации, видимые или пальпируемые дефекты в области поясницы (обычно, но не всегда) *Лабораторные исследования:* на рентгенограмме часто видны аномалии скелета; МРТ выявляет аномалии спинного мозга
Препараты Наркотики Психотропные средства	*Анамнез:* препараты или вещества, вызывающие запор (опиаты, отравление свинцом) *Осмотр:* черты напоминают функциональный запор *Лабораторные исследования:* специальные тесты отсутствуют

Маленьким детям с болезненной дефекацией часто необходим продолжительный курс лечения для смягчения стула, чтобы избавить их от страха перед этим процессом. Ребенка необходимо высаживать на горшок на несколько минут утром после пробуждения и сразу же после приема пищи, когда толстая кишка наиболее активна и дефекация проходит легче. Использование положительного подкрепления после приема лекарства или посещения туалета эффективно у маленьких детей. Слабительные средства должны быть безопасными и приятными на вкус, но их использование не должно превращаться в привычку. Полиэтиленгликоль или магниевое молоко (магнезия) являются наиболее часто назначаемыми препаратами.

Желудочно-кишечное кровотечение



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Желудочно-кишечное кровотечение

Желудочно-кишечные кровотечения являются чрезвычайной ситуацией при значительной кровопотере, но даже небольшое количество крови в стуле или рвотных массах должно насторожить врача. Подход к пациенту с кровотечением должен включать подтверждение наличия крови в выделениях, количественную оценку кровопотери, стабилизацию внутрисосудистого объема крови пациента, локализацию источника и надлежащее лечение причины кровотечения. При массивном кровотечении важны адекватные реанимационные мероприятия с восполнением потерь жидкости и компонентов крови, которые необходимо осуществить до проведения дальнейшего диагностического тестирования.

Дифференциальный диагноз

Желудочно-кишечное кровотечение имеет различные причины в разном возрасте (таблица 126.11).

Отличительные черты

Вещества красного цвета, присутствующие в пище, напитках и лекарственных препаратах (например, в цефдинире), иногда могут быть ошибочно приняты за кровь. Тест на скрытую кровь проводят, когда есть сомнения в диагнозе.

Источник крови, обнаруживаемой в стуле, может находиться вне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Осмотр ротовой полости, ноздрей, легких, сведения о кашле в анамнезе необходимы, чтобы установить, не могла ли кровь из этих органов попасть в рвотные массы. Источником крови в туалете или на подгузнике могут быть органы мочево-

ТАБЛИЦА 126.11 Причины и отличительные особенности желудочно-кишечного кровотечения

ВОЗРАСТ	ТИП КРОВОТЕЧЕНИЯ	ХАРАКТЕРИСТИКИ
НОВОРОЖДЕННЫЕ		
Проглоченная материнская кровь*	Рвота с кровью или ректальное кровотечение, объемное	Взрослый гемоглобин в анализе крови, трещины на сосках у матери
Пептическая болезнь	Рвота с кровью, количество варьирует	Кровь в желудке при лаваже
Коагулопатия	Рвота с кровью или ректальное кровотечение, синяки, другие кровотечения	Домашние роды (отсутствие витамина К)
Аллергический колит*	Полоски слизи с кровью в стуле	Эозинофилы в кале и в слизистой оболочке прямой кишки
Некротизирующий энтероколит	Ректальное кровотечение	Болезненный вздутый живот, тяжелое общее состояние
Дупликационная киста	Рвота с кровью	Кистозные образования в брюшной полости при визуализационных исследованиях
Заворот кишки	Рвота с кровью, гематохезия	Острый болезненный, вздутый живот
МЛАДЕНЦЫ — ДЕТИ ДО 2 ЛЕТ		
Пептическая болезнь	Обычно рвота с кровью, возможно ректальное кровотечение	Боль в эпигастрии, рвота «кофейной гущей»
Варикоз вен пищевода	Рвота с кровью	Болезнь печени по данным анамнеза или исследований
Инвагинация*	Ректальное кровотечение	Спастическая боль, вздутие, массы
Дивертикул Меккеля*	Ректальное кровотечение	Массивное кровотечение, ярко-красная кровь, отсутствие боли
Бактериальный энтерит*	Ректальное кровотечение	Диарея с кровью, лихорадка
Повреждение НПВП	Обычно рвота с кровью, возможно ректальное кровотечение	Боль в эпигастрии, рвота «кофейной гущей»
СТАРШЕ 2 ЛЕТ		
Пептическая болезнь	См. выше	См. выше
Варикоз вен пищевода	См. выше	См. выше
Повреждение НПВП*	См. выше	См. выше
Воспалительное заболевание кишечника	Обычно ректальное кровотечение	Спастическая боль, плохой набор веса, диарея
Бактериальный энтерит*	См. выше	См. выше
Псевдомембранозный колит	Ректальное кровотечение	Прием антибиотиков в анамнезе, диарея с кровью
Ювенильный полип	Ректальное кровотечение	Безболезненное небольшое кровотечение, ярко-красная кровь в стуле
Дивертикул Меккеля*	См. выше	См. выше
Узелковая лимфоидная гиперплазия	Ректальное кровотечение	Полоски крови в стуле, отсутствие других симптомов
Синдром Мэллори — Вейса*	Рвота с кровью	Ярко-красная кровь или рвота «кофейной гущей» после тошноты
Гемолитический уремический синдром	Ректальное кровотечение	Тромбоцитопения, анемия, уремия
Геморрой	Ректальное кровотечение	Расширенные наружные вены, кровь на туалетной бумаге

* Часто.
Сокращение: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

го тракта, влагалище или даже сильный пеленочный дерматит. Если источник находится в ЖКТ, важно установить его локализацию в верхнем отделе или дистальнее связки Трейтца. Кровь в рвотных массах означает проксимальный источник. Ректальное кровотечение может иметь любую кишечную локализацию. Темные кровяные сгустки в стуле или мелена означают кровотечение в верхней части ЖКТ; яркая красная кровь в кале появляется при кровотечении в нижнем отделе толстой кишки. При подозрении на кровотечение из верхних отделов ЖКТ можно получить через назогастральный зонд аспират желудочного содержимого для подтверждения источника кровотечения.

Локализацию и гемодинамическое значение кровотечения можно установить на основании анамнеза и осмотра. Родители могут помочь оценить кровопотерю количественно. Следует спросить о симптомах, сопровождающих кровотечение. Важной является оценка витальных признаков, включая ортостатические изменения при массивном кровотечении, пульс, скорость повторного заполнения капилляров и бледность слизистых оболочек. Если есть показания,

ТАБЛИЦА 126.12	Оценка желудочно-кишечного кровотечения
ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	Сканирование для выявления дивертикула Меккеля
Все пациенты	Брыжеечная артериограмма
Полный анализ крови, количество тромбоцитов	Видеокапсульная эндоскопия
Коагуляционные тесты: протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время	**ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
Функциональные тесты печени: АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин	**Все пациенты**
Тест на скрытую кровь в стуле или рвотных массах	Абдоминальная рентгенография
Группа крови и резус-фактор	**Оценка рвоты с кровью**
Оценка диареи с кровью	Исследование верхних отделов ЖКТ с барием, если эндоскопия недоступна
Посев стула, токсин *Clostridium difficile*	**Оценка кровотечения с болью и рвотой (обструкция кишечника)**
Сигмоскопия или колоноскопия	Абдоминальная рентгенография
КТ с контрастом	Пневматическая или контрастная клизма
Оценка ректального кровотечения при оформленном стуле	Серия исследований верхних отделов ЖКТ
Наружное и пальцевое ректальное исследование	
Сигмоскопия или колоноскопия	

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КТ — компьютерная томография.

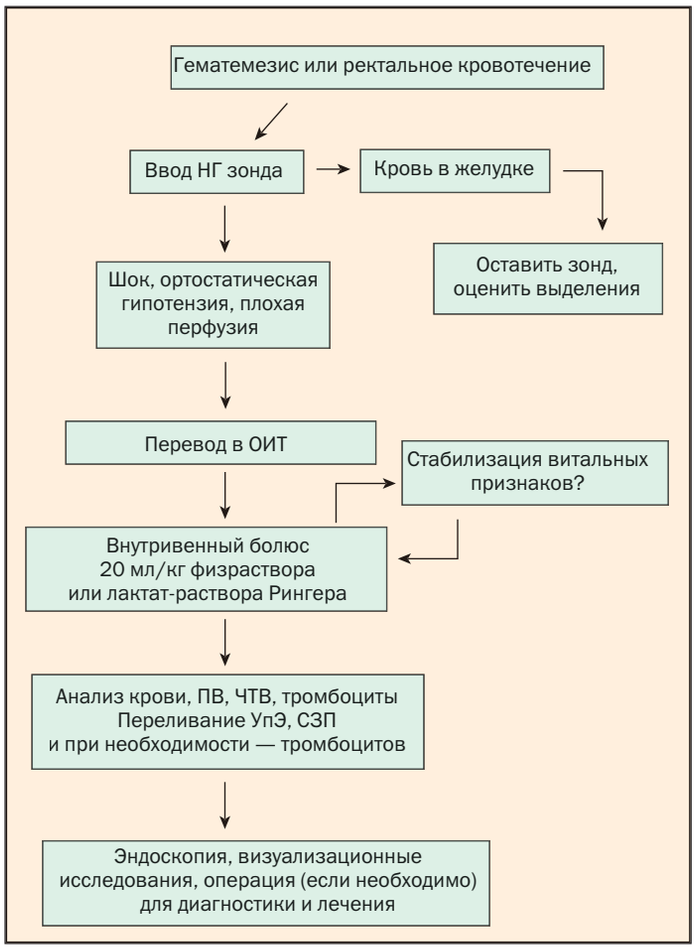


РИС. 126.2 Первоначальные мероприятия при желудочно-кишечном кровотечении.
Сокращения: НГ — назогастральный, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ПВ — протромбиновое время, СЗП — свежезамороженная плазма, УпЭ — упакованные эритроциты, ЧТВ — частичное тромбопластиновое время.

проводят лабораторные и визуализационные исследования (таблица 126.12).

Лечение

Лечение кровотечения из ЖКТ начинается с оценки и быстрой стабилизации состояния пациента; далее следует серия необходимых диагностических тестов. После выявления причины назначается адекватная терапия. Во многих случаях кровопотеря небольшая и реанимация не требуется. Детям со значительной кровопотерей в первую очередь проводится реанимация ABC (*англ.* airways, breathing, circulation — воздухоносные пути, дыхание, циркуляция) (см. главы 38 и 40). При массивной рвоте с кровью необходима кислородная поддержка и защита дыхательных путей с помощью эндотрахеальной трубки. Может потребоваться болюсное введение жидкости и упакованных эритроцитов внутривенно через иглу с широким просветом. Необходима частая оценка состояния больного до тех пор, пока не будет достигнута физиологическая стабилизация (рис. 126.2).

ГЛАВА 127

Ротовая полость

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПОЛОСТЬ РТА

Лекарственные препараты, принимаемые при различных заболеваниях, могут вызвать аномалии ротовой полости. Препараты с холинергическим действием уменьшают продукцию слюны и повышают риск зубного кариеса и паротита. Тетрациклины, принимаемые до прорезывания постоянных зубов, окрашивают зубную эмаль. Повышенное содержание фтора в витаминных препаратах и в питьевой воде может привести к пятнам на зубах. Гипертрофия десен

может быть вызвана циклоспоринами, фенитоином и блокаторами кальциевых каналов.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) вызывает значительную эрозию эмали и кариес. Неонатальная гипербилирубинемия может привести к обесцвечиванию молочных зубов. Почечная недостаточность ассоциируется с пятнами на эмали постоянных зубов. Врожденный сифилис вызывает аномальную форму зубов, особенно резцов и моляров. Целиакия приводит к дефектам эмали. Болезнь Крона связана с афтозными язвами в ротовой полости. Аномальная пигментация губ и слизистой оболочки щек наблюдается при синдроме Пейтца — Егерса и болезни Аддисона. Кандидоз характерен для детей с иммунодефицитом и диабетом. Лейкемические инфильтраты приводят к гиперплазии и кровоточивости десен; лечение неопластических заболеваний может вызвать тяжелый мукозит. Некоторые опухоли, включая лимфому, могут выглядеть как защечные массы.

Несовершенный остеогенез связан с аномалиями дентина и риском развития кариеса. У детей с *эктодермальной дисплазией* зубы обычно неправильной формы или отсутствуют. Синдромы Пьера Робена и Стиклера связаны с микрогнатией и расщелиной нёба. Нарушения, приводящие к дисморфизмам лица, существенным образом влияют на формирование прикуса и функцию нижней челюсти. Примеры включают мандибуло-фациальный дизостоз, синдром Крузона, заболевания, связанные с карликовостью, и т. д.

МОЛОЧНЫЕ И ПЕРВИЧНЫЕ ЗУБЫ

Большинство детей рождается без зубов. *Натальные зубы* присутствуют при рождении, обычно они бывают сверхкомплектными и слабо закреплены. Как правило, лечение не требуется, однако если они вызывают неудобства при кормлении или повреждают язык, зубной врач может их удалить. В таблице 127.1 представлен возраст прорезывания нормальных **молочных зубов**. Нижние центральные резцы обычно прорезываются первыми, за ними — верхние центральные резцы, боковые резцы, первые моляры и премоляры. Задержка появления зубов может быть вызвана гипопитуитаризмом, гипотиреозом, остеопетрозом, болезнью Гоше, синдромом Дауна, клейдокраниальной дисплазией и рахитом. Молочные зубы начинают заменяться постоянными примерно в возрасте 6 лет. Последовательность подобна появлению молочных зубов.

ТАБЛИЦА 127.1 Возраст прорезывания молочных и постоянных зубов

	МОЛОЧНЫЕ, ВОЗРАСТ (МЕС.)		ПОСТОЯННЫЕ, ВОЗРАСТ (ЛЕТ)	
ТИП ЗУБОВ	**ВЕРХНИЕ**	**НИЖНИЕ**	**ВЕРХНИЕ**	**НИЖНИЕ**
Центральные резцы	6 ± 2	7 ± 2	7–8	6–7
Боковые резцы	9 ± 2	7 ± 2	8–9	7–8
Клыки	18 ± 2	16 ± 2	11–12	9–10
Первые премоляры	—	—	10–11	10–12
Вторые премоляры	—	—	10–12	11–12
Первые моляры	14 ± 2	12 ± 2	6–7	6–7
Вторые моляры	24 ± 2	20 ± 2	12–13	11–13
Третьи моляры	—	—	17–21	17–21

ЗУБНОЙ КАРИЕС

Этиология

Зубной кариес, который в быту называют дуплами, развивается в результате взаимодействия между зубной эмалью, углеводами, поступающими с пищей, и флорой ротовой полости. Аномалии и гипоплазия эмали являются факторами, предрасполагающими к кариесу. Бактерии (*Streptococcus mutans*), которые колонизируют зубы, выживают при низком pH и вырабатывают кислоту во время ферментации углеводов, являются причиной кариеса. Важнейшую роль играет рацион питания. Классическим примером является так называемый **бутылочный кариес**. Он развивается, когда ребенку позволяют подолгу держать во рту бутылочку с молоком или сладким напитком, особенно во время сна. В этом случае бактерии имеют постоянный субстрат для выработки кислоты и разрушают зубы, особенно верхние резцы. Липкая сладкая пища, например конфеты, оказывают аналогичное действие.

Эпидемиология и лечение

Риск кариеса связан с недостатком гигиены зубов и низким социоэкономическим статусом и, следовательно, является самым высоким в развивающихся странах. Бутылочный кариес наблюдается у 50–70% детей в семьях с низкими доходом. Лечение кариеса связано с восстановительной хирургией. Кариозная часть зуба удаляется и ставится пломба из пластика или серебряной амальгамы. При серьезном повреждении может потребоваться установка коронки; если зуб невозможно спасти, его удаляют. Без лечения кариес приводит к воспалению и инфекции зубной пульпы и окружающей зубную ячейку костной ткани, что, в свою очередь, ведет к абсцессу и инфекциям лицевой области.

Профилактика

Профилактика бутылочного кариеса состоит в правильном использовании бутылочки и избегании сладкой пищи. Гигиена ротовой пости дает некоторую защиту, однако маленькие дети (до 8 лет) не могут самостоятельно правильно чистить зубы, и им требуется помощь родителей. Фторирование воды до концентраций 1 ppm (1 мг/кг) эффективно предотвращает зубной кариес. Если используется не водопроводная вода (например, колодезная), необходимо определить содержание в ней фтора, прежде чем назначить фторидные добавки. Если ребенок проводит часть дня вне дома, прежде чем прописывать добавки, необходимо учесть общую концентрацию фтора во всех используемых источниках воды. Избыточное содержание фтора может вызвать флюороз, косметический эффект белых меловых пятен и коричневое окрашивание зубов.

Американская академия педиатрии рекомендует использование фторидного лака каждые 3–6 месяцев у всех детей, начиная с появления первых зубов. Фторидные лаки пред-

ставляют собой концентрированные фторсодержащие препараты, которые приклеиваются к зубам при контакте со слюной. Они наносятся на зубы с помощью маленькой щетки после высушивания зуба ватным тампоном и обладают длительным защитным эффектом.

РАСЩЕЛИНА ГУБЫ И НЁБА

Эпидемиология

Расщелина губы и нёба (отдельно или совместно) встречается примерно у 1 из 700 новорожденных. Она более распространена у детей азиатского происхождения (1 : 500), и реже встречается у африканцев (1 : 2500). Патология может представлять собой расщепление мягкого нёба или губы с или без расщепления твердого нёба. Расщелина нёба связана с высоким риском других врожденных мальформаций. Сочетание расщелины губы и нёба чаще встречается у представителей мужского пола.

Этиология

Расщелина губы связана с гипоплазией мезенхимальных тканей с последующим отсутствием их слияния. Патология имеет выраженный генетический компонент; риск является наивысшим при ее наличии у родственников первой линии. У монозиготных близнецов конкордантность составляет только 60%, что свидетельствует о влиянии других негеномных факторов. Влияние некоторых внешних факторов во время беременности также увеличивает риск; к ним относятся лекарственные препараты (фенитоин, вальпроевая кислота, талидомид), злоупотребление табаком и алкоголем, диоксины и другие гербициды, а также, возможно, высота над уровнем моря. Расщелина губы и нёба связана с хромосомными и нехромосомными синдромами и специфическими семейными генными мутациями.

Клинические проявления и лечение

Расщелина губы может быть односторонней или двусторонней и может быть связана с расщелиной нёба и дефектами альвеолярного гребня и прорезывания зубов. Дефекты нёба создают возможность сообщения между носовой и ротовой полостью, приводя к проблемам с речью и кормлением. Лечение включает использование специальных бутылочек и приспособлений для сосания, позволяющих прикрыть нёбную щель; в тяжелых случаях используют гастростомию. Хирургическая коррекция расщелины губы обычно проводится до возраста 3 месяцев, хирургическое закрытие нёбной расщелины — до возраста 1 года. Недостающие зубы протезируются. Обычно после хирургической операции достигается хороший косметический эффект, однако результат зависит от степени дефекта.

Осложнения

В результате расщелины нёба речь становится гнусавой. Хирургическое лечение эффективно, однако не всегда может обеспечить полное восстановление функции нёба. Могут помочь занятия с логопедом, в серьезных случаях требуются специальные приспособления для речи. Распространен средний отит, а также дефекты зубов и альвеолярного гребня.

МОЛОЧНИЦА

Эпидемиология

Инфекция ротоглотки грибами *Candida albicans*, или молочница, часто встречается у новорожденных. Грибок может попасть в организм младенца из родовых путей или из окружающей среды. Персистирующая инфекция распространена у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, как результат колонизации или инфекции материнских сосков. Молочница иногда встречается у более старших детей и может быть признаком иммунодефицита или результатом использования антибиотиков широкого спектра или ингаляционных стероидов, а также сахарного диабета.

Клинические проявления

Молочница представляет собой легко обнаруживаемые на слизистой оболочке рта белые пятна, которые иногда выглядят как «пушистый» налет. Их невозможно удалить языком, и слизистая под ними воспаленная и легко травмируемая. Диагноз клинический, но может быть подтвержден посевом или исследованием мазка с гидроксидом калия. Орофарингеальный кандидоз может быть болезненным (особенно в сочетании с эзофагитом) и может мешать кормлению.

Лечение

Молочница лечится топическим нистатином или азолевыми противогрибковыми препаратами, например флуконазолом. Если соски у матери инфицированы и причиняют боль, она также должна получать лечение. Поскольку молочница у новорожденных часто является самокупирующейся, лечение следует назначать только в упорных и тяжелых случаях.

ГЛАВА 128
Пищевод и желудок

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС

Этиология и эпидемиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Хрипы
Боль в животе
Рвота
Желудочно-кишечное кровотечение

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) определяется как непроизвольное ретроградное движение содержимого желудка в пищевод или ротоглотку. У младенцев ГЭР не всегда является аномалией. **Физиологический ГЭР** (срыгивание) является нормой у младенцев до возраста 8–12 месяцев. Почти половина младенцев срыгивает в возрасте от 2 до 4 месяцев. Младенцы соответствуют критериям физиологического ГЭР, если это не нарушает питание и у них нет признаков респираторных осложнений или эзофагита. Фак-

торы, способствующие ГЭР у младенцев, включают жидкую пищу; горизонтальное положение тела при кормлении; короткий, узкий пищевод; маленький, плохо растяжимый желудок; частые кормления с относительно большим объемом пищи; незрелость нижнего пищеводного сфинктера. По мере роста младенцы больше времени проводят в вертикальном положении, потребляют больше твердой пищи; у них удлиняется и расширяется пищевод, растягивается желудок; у них также снижается потребность в калориях на единицу веса тела. В результате большинство детей перестают срыгивать к возрасту 9–12 месяцев.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) развивается, если ГЭР вызывает беспокоящие симптомы или связан с такими осложнениями, как задержка роста, боль или затрудненное дыхание. ГЭРБ развивается у небольшого числа детей, однако часто является причиной беспокойного поведения ребенка. ГЭРБ страдают менее 5% детей старше младенческого возраста. У более старших детей нормальные защитные механизмы против ГЭРБ включают антеградную перистальтику пищевода, тонические сокращения нижнего пищеводного сфинктера и геометрию пищеводно-желудочного соединения. Аномалии, вызывающие ГЭР у детей старшего возраста и взрослых, включают сниженный тонус нижнего пищеводного сфинктера, его временное расслабление, эзофагит (который нарушает перистальтику пищевода), повышенное внутрибрюшное давление, кашель, нарушения дыхания (астма, кистозный фиброз) и грыжу пищеводного отверстия.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Охриплость
Хрипы
Боль в животе
«Неспособность к процветанию»

Наличие ГЭР у младенцев легко определяется по срыгиванию. Более старшие дети обычно повторно заглатывают заброшенное желудочное содержимое, поэтому ГЭР можно выявить по сопутствующим симптомам, таким как изжога, кашель, боль в эпигастрии, дисфагия, хрипы, аспирационная пневмония, хриплый голос, «неспособность к процветанию», частая икота или отрыжка. При тяжелом эзофагите лабораторные анализы могут показать анемию и гипоальбуминемию как следствие пищеводного кровотечения и воспаления.

Если в результате кислого рефлюкса развивается эзофагит, перистальтика пищевода и функция нижнего пищеводного сфинктера еще больше страдают, способствуя развитию порочного круга.

Лабораторные и визуализационные исследования

Диагноз часто ставится на основе клинической картины с классической регургитацией и отсутствием осложнений. Диагностические исследования показаны, если симптомы персистируют или развиваются осложнения, или если другие симптомы указывают на возможность ГЭР даже при отсутствии регургитации. У детей с рецидивирующей пневмонией, хроническим кашлем или приступами апноэ без видимой рвоты может присутствовать скрытый ГЭР. **Исследование верхних отделов ЖКТ с барием** помогает исключить обструкцию пилорического отверстия, мальротацию и другие анатомические аномалии, способствующие ГЭР. Из-за короткого времени исследования отрицательные результаты рентгенографии с барием не позволяют исключить ГЭР, а положительные не всегда подтверждают его, поскольку небольшой рефлюкс несколько раз в день является нормой. **Суточный мониторинг pH пищевода** с использованием зонда, вводимого через нос в дистальную часть пищевода, позволяет постоянно контролировать pH в этой области с помощью pH-метра. Данные записываются в течение 24 часов, затем анализируется количество и суточный паттерн эпизодов кислого рефлюкса. **Мониторинг пищеводного импеданса** фиксирует миграцию богатого электролитами желудочного сока в пищевод. **Эндоскопия** полезна для оценки состояния пищевода, пищеводных стриктур и анатомических аномалий.

Лечение

Если ребенок в других отношениях здоров, лечение не требуется. Младенцам с осложнениями ГЭР могут быть назначены блокаторы H_2 или ингибиторы протонной помпы (таблица 128.1), но они не играют особой роли при неосложненном ГЭР и/или беспокойном поведении ребенка. Прокинетические препараты, такие как метоклопрамид, иногда помогают, ускоряя опорожнение желудка и повышая тонус нижнего пищеводного сфинктера, однако они редко бывают эффективными и могут вызвать осложнения. Если тяжелые симптомы сохраняются несмотря на лечение или присутствует угрожающая жизни аспирация, может потребоваться хирургическое вмешательство. Фундопликационные процедуры, такие как фундопликация по Ниссену, направлены на укрепление антирефлюксной анатомии нижнего пищеводного сфинктера. Детям с тяжелыми неврологическими дефектами, которые не могут питаться через пероральный или желудочный зонд, может помочь питательная еюностомия в качестве альтернативы фундопликации. Более старшим детям рекомендуется отказ от курения, снижение веса, изменение рациона (сокращение потребления кофеина, газированных напитков, жирных продуктов), отказ от приема пищи перед сном или физическими упражнениями. Однако терапия ингибиторами протонной помпы более эффективна и способствует облегчению симптомов и поддержанию здоровья.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

Этиология и эпидемиология

Это хроническое иммуно-опосредованое заболевание характеризуется инфильтрацией эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Полагают, что триггером является не IgE-опосредованная аллергическая реакция на пищу или аллергены в воздухе. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) может иметь семейную предрасположенность, однако специфический ген не выявлен. Распространенность заболевания растет и сейчас составляет более 4 случаев на 10 000 детей. Заболевание преобладает у мальчиков и пациентов с атопическими заболеваниями.

ТАБЛИЦА 128.1 Лечение гастроэзофагеального рефлюкса

ТЕРАПИЯ	КОММЕНТАРИИ
КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ	
Полотенце на плече кормящего	Дешево, эффективно; используется только при физиологическом рефлюксе
Более густая пища	Снижает количество эпизодов, повышает питательность
Более частые кормления с меньшим объемом	Помогает в некоторых случаях; с осторожностью, чтобы избежать недокармливания
Избегание табачного дыма или алкоголя	Всегда полезно, уменьшает симптомы рефлюкса
Отказ от кофеина	Дешево, помогает в некоторых случаях
Постуральная терапия — вертикальное положение	Положение лежа на животе с приподнятой головной частью колыбели или кроватки помогает, но неприменимо у младенцев из-за риска внезапной младенческой смерти
Снижение веса (если показано)	Увеличение массы тела (особенно абдоминальной жировой ткани) повышает внутрибрюшное давление и способствует рефлюксу
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ	
Ингибиторы протонной помпы	Эффективны при изжоге и эзофагите
Антагонисты H_2-рецепторов	Снижают изжогу, менее эффективны при эзофагите
Метоклопрамид	Усиливает опорожнение желудка и тонус нижнего пищеводного сфинктера; реальная польза минимальна
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	
Фундопликация по Ниссену или другая фундопликационная процедура	При угрожающих жизни состояниях, неэффективности нехирургических методов
Питательная еюностомия	Полезна для детей, которым необходимо питание через зонд; устраняет возможность ГЭРБ

Сокращение: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Клинические проявления

Клиническая картина ЭоЭ варьирует в зависимости от возраста. У маленьких детей он может проявляться отказом от приема пищи, рвотой и «неспособностью к процветанию». У детей школьного возраста может присутствовать неопределенная боль в животе и рвота. У подростков и взрослых отмечается дисфагия и задержка пищи. Эти симптомы обусловлены воспалительным ответом в пищеводе, который вызывает отек и снижает пищеводную перистальтику.

Лабораторные и визуализационные исследования

Диагноз требует взятия биопсии из пищевода на разных уровнях с помощью гибкого эндоскопа. Более 15 эозинофилов в поле зрения при исследовании под микроскопом с высоким разрешением подтверждают диагноз (рис. 128.1). Лечение высокими дозами ингибиторов протонной помпы или оценка кислого рефлюкса с помощью pH-метра рекомендуется для исключения возможности серьезного кислотного повреждения пищевода. При эндоскопическом исследовании пищевод может иметь нормальный вид, но иногда эндоскопия выявляет борозды или концентрические кольца (трахеализацию) на слизистой оболочке пищевода или эозинофильные абсцессы (рис. 128.2). Рентгенография с барием может обнаружить у пациентов с острым заболеванием неэвакуированную пищу, а у пациентов с хроническим заболеванием — пищеводные стриктуры.

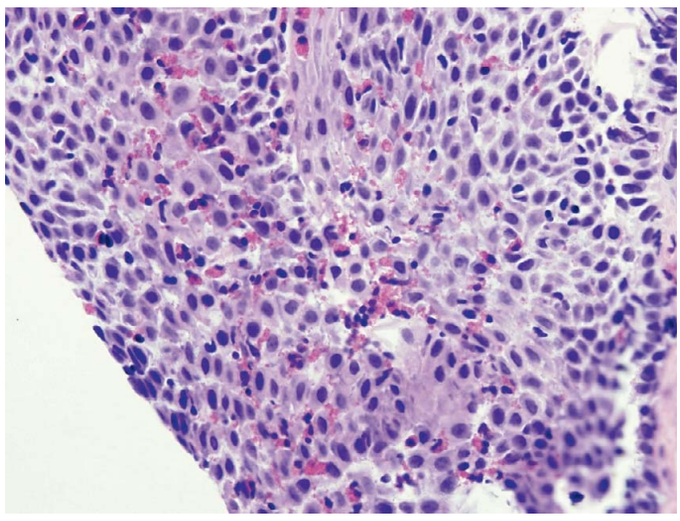


РИС. 128.1 Гистологический образец, демонстрирующий эозинофильный эзофагит. Большое количество эозинофилов в *lamina propria*



РИС. 128.2 Эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита. Белые пятна на поверхности представляют собой скопления эозинофилов (эозинофильные абсцессы). Видны также линейные борозды

Лечение и прогноз

Следует исключить контакты с известными провоцирующими факторами. Установить их может быть трудно, поскольку обычные аллергологические пробы (кожный тест, радиоаллергосорбентный [RAST] тест, ImmunoCAP) выявляют только IgE-опосредованную аллергию. Аппликационный накожный тест (патч-тест) может быть более надежным, но он не стандартизирован и могут возникнуть сложности с его проведением. Один из подходов подразумевает исключение коровьего молока, сои, пшеницы, яиц, арахиса и рыбы/морепродуктов из рациона («диета с исключением 6 продуктов»), поскольку они являются наиболее распространенными пищевыми антигенами. Повторная эндоскопия необходима для документирования эффективности такой диеты. Элементная диета применяется и является эффективной, но часто требует либо назогастрального зонда, либо гастростомии из-за «несъедобности» такой пищи.

Системные глюкокортикоиды могут уменьшить симптомы, но их длительное использование не поощряется из-за возможных осложнений. Проглатываемые «топические» глюкокортикоиды (флутиказон), вводимые через дозирующий ингалятор или смешанные в виде кашицы (будесонид), продемонстрировали некоторую пользу. Наиболее частыми побочными эффектами являются кандидозный эзофагит или молочница ротовой полости.

Эндоскопия может использоваться для эвакуации пищевых пробок или расширения пищеводных стриктур, которые являются следствием ЭоЭ. Прогноз в большинстве случаев неизвестен. Симптомы имеют тенденцию то обостряться, то ослабевать.

Осложнения

Из-за трудности кормления у детей наблюдается потеря веса и «неспособность к процветанию» (Failure to Thrive). Пищевые пробки являются частой жалобой у более старших детей и могут потребовать эндоскопического удаления. Хроническое воспаление пищевода предрасполагает к стриктурам и, возможно, дисплазии.

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА И ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЙ СВИЩ

Этиология и эпидемиология

Пищевод и трахея развиваются в непосредственной близости друг от друга в течение 4–6-й недели фетальной жизни. Дефекты мезенхимы, разделяющей эти две структуры, приводят к образованию трахеопищеводного свища (ТПС), который часто ассоциируется с другими аномалиями (почек, сердца, позвоночника, конечностей). Этот дефект встречается с частотой 1 случай на 3000 живорождений. ТПС не считается генетическим дефектом.

Клинические проявления

Наиболее распространенной формой ТПС является атрезия пищевода; ТПС «Н-типа» без атрезии встречается редко, так же, как и атрезия пищевода без ТПС (рис. 128.3). Связанные с этим дефекты включают ассоциацию **VACTERL** — аномалии позвоночника (70%), анальную атрезию (неперфорированный анус) (50%), пороки сердца (30%), **ТПС** (70%), аномалии почек (50%) и конечностей (полидактилия, дефекты предплечья, отсутствие большого пальца руки, синдактилия) (70%). Часто присутствует пуповина с одной артерией. У младенцев с атрезией пищевода в анамнезе обычно есть полигидрамнион; характерны слюнотечение, пузыри из слизи и слюны из носа и изо рта. Такие пациенты предрасположены к аспирационной пневмонии. При подозрении на ТПС первое кормление следует отложить до проведения диагностических исследований.

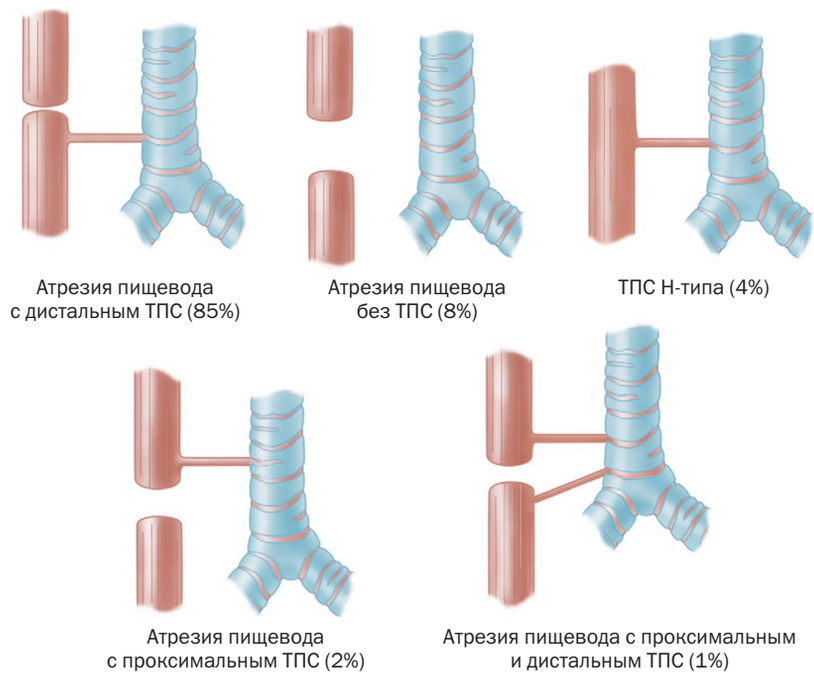


РИС. 128.3 Различные типы трахеопищеводного свища (ТПС) с указанием относительной частоты

Лабораторные и визуализационные исследования

Простейшим тестом на наличие ТПС является осторожная попытка ввести трубку 10F (или больше) в желудок через рот. Ввод трубки блокируется на уровне атрезии. Рентгенограмма грудной клетки показывает загиб трубки в пищеводном кармане. Через трубку может нагнетаться воздух, чтобы очертить размеры кармана. Барий не следует использовать из-за риска аспирации, однако небольшое количество разведенного водой контраста можно осторожно ввести, а затем всосать обратно после того, как дефект будет визуализирован.

Лечение и прогноз

ТПС лечится хирургически. Свищ разделяется и лигируется; концы пищевода сближаются и сшиваются. В некоторых случаях первичный анастомоз не может быть выполнен из-за большого расстояния между проксимальной и дистальной частью пищевода. Для лечения этой проблемы используются различные методы, включая подтягивание вверх желудка, удлинение пищевода с помощью миотомии или откладывание операции по созданию анастомоза на период роста с обеспечением постоянного отсасывания содержимого верхнего кармана.

Осложнения

Хирургически реконструированный пищевод не является нормальным и не обеспечивает достаточную перистальтику, а также создает условия для ГЭР, стриктур в области анастомоза, рецидивов свища и подтекания. Трахея также не является нормальной; возможны трахеомаляция и хрипы.

ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА В ПИЩЕВОДЕ

Этиология и эпидемиология

Маленькие дети часто кладут в рот посторонние предметы. Проглоченный предмет может застрять в пищеводе на уровне грудного входа или нижнего сфинктера. Чаще всего дети проглатывают монеты. Мелкие монеты могут безопасно попасть в желудок, где они редко вызывают симптомы. Другие инородные тела, попадающие в пищевод, могут включать определенную пищу, мелкие игрушки или их части, дисковые батарейки и другие бытовые предметы небольшого размера. Дети с пищеводной атрезией в анамнезе или со слабой пищеводной перистальтикой из-за ГЭР или ЭоЭ более склонны к пищевым пробкам, которые редко отмечаются при нормальном пищеводе.

Клинические проявления

У некоторых детей симптомы могут отсутствовать, но в большинстве случаев отмечается слюнотечение, отказ от пищи, дискомфорт в груди. Более старшие дети могут показать ту область в груди, где они ощущают застрявший предмет. Респираторные симптомы обычно минимальны, но могут включать кашель или хрипы, особенно если пищевод полностью заблокирован проглоченным объектом, например крупным куском мяса, который давит на трахею.

Диагноз

При подозрении на проглоченное инородное тело необходим рентген грудной клетки и брюшной полости. Металлические объекты при этом легко визуализируются. Предмет из пластика заметен, если ребенку дать выпить небольшое количество разведенного рентгеноконтрастного вещества, хотя эндоскопия, вероятно, является более безопасным и точным методом исследования.

Лечение

В большинстве случаев для удаления застрявших в пищеводе инородных предметов требуется эндоскопия. При этом используются различные устройства в зависимости от размера и формы предмета, а также его локализации. Монеты обычно захватываются щипцами специальной формы; можно использовать также сетки, сачки и петли. При удалении объектов, которые могут угрожать поступлению воздуха в дыхательные пути, эндоскопическая операция выполняется вместе с эндотрахеальной интубацией и под общей анестезией. Удаление не требуется, если проглоченный предмет имеет небольшой размер и достиг желудка, поскольку при этом он, скорее всего, выйдет естественным путем без осложнений. Эндоскопия является неотложной, если проглоченный предмет вызывает симптомы, если это дисковая батарейка в пищеводе или несколько мелких магнитов в верхнем отделе кишечника.

Осложнения

Острые предметы могут или поранить пищевод, или вызвать его перфорацию; гладкие предметы, долгое время находящиеся в пищеводе, могут привести к перфорации из-за образования язвы. Предметы, в состав которых входят коррозийные материалы, например монеты, содержащие цинк, или дисковые батарейки, могут значительно повредить ткань пищевода и привести к его перфорации. Магниты также могут привести к перфорации и образованию свища, если они оказываются в соседних петлях кишечника и притягиваются друг к другу.

ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ И МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ЯЗВЫ

Этиология и эпидемиология

У подростков такие травмы обычно являются результатом суицидальных попыток; у маленьких детей — результатом несчастного случая. Повреждающие агенты могут включать очистители для туалета, средства для мытья посуды, стиральные гели и отбеливатели. Некоторую защиту обеспечивают надежные крышки, которые не под силу открыть маленьким детям, однако они не устраняют проблему. Щелочные очистители для труб, особенно жидкие, вызывают наиболее тяжелые травмы, поскольку они легко проглатываются и быстро разжижают ткани. Ожоги, поражающие ткань на все толщину, образуются в течение нескольких секунд. Гранулированные продукты реже приводят к случайным травмам пищевода, поскольк-

ку они обжигают язык и губы, и дети выплевывают их, не проглотив. Менее едкие вещества, например средства для стирки, вызывают менее серьезные повреждения. **Медикаментозные язвы** образуются, когда определенные препараты (тетрациклины или нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП]) принимаются без достаточного количества жидкости, что способствует их более длительному контакту со слизистой оболочкой пищевода.

Клинические проявления

Ожоги едкими веществами вызывают мгновенную острую боль во рту. Ребенок кричит, выделяет слюну, пытается выплюнуть вещество и обычно тут же роняет контейнер. Ожоги губ и языка видны сразу же. Они указывают на возможность повреждения пищевода, хотя в некоторых случаях повреждение пищевода может произойти в отсутствие ожогов в ротовой полости. Симптомы не всегда присутствуют, поэтому при подозрении на ожог едкими веществами необходима эндоскопия. Медикаментозные язвы вызывают сильную боль в груди и часто выраженную одинофагию (боль при глотании) и дисфагию.

Лабораторные и визуализационные исследования

Рентген грудной клетки выполняется для исключения аспирации и выявления воздуха в средостении. До проведения эндоскопии ребенка необходимо госпитализировать и обеспечить внутривенное введение жидкости. Истинная степень ожога может быть неочевидна при немедленном эндоскопическом исследовании, однако откладывать эндоскопию нельзя из-за увеличения риска перфорации. Большинство эндоскопистов выполняют процедуру сразу же после повреждения, как только состояние пациента стабилизировано. Необходимо определить степень ожога и тяжесть повреждения. Риск последующей стриктуры пищевода зависит от степени ожога и от того, является ли он круговым.

Лечение

Назогастральный зонд аккуратно вводится во время первоначальной эндоскопии для обеспечения питания и стентирования пищевода. Системные стероиды, как было установлено, не снижают риска образования стриктур. При подозрении на инфекцию назначают антибиотики широкого спектра действия.

Осложнения

Если образуются стриктуры пищевода, это обычно происходит в течение 1–2 месяцев после травмы; лечение включает эндоскопическую дилатацию. Во время дилатации существует риск перфорации. При тяжелом поражении пищевода может потребоваться хирургическая реконструкция с использованием желудка или кишечника.

ПИЛОРИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ

Этиология и эпидемиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота

Пилорический стеноз является приобретенной патологией, вызванной гипертрофией и спазмом пилорической мышцы, что приводит к обструкции пилорической полости. Частота составляет 6–8 случаев на 1000 живорождений; у мальчиков стеноз встречается в 5 раз чаще, чем у девочек и более характерен для перворожденных детей. Причины неизвестны.

Клинические проявления

У младенцев с пилорическим стенозом рвота обычно начинается в первую неделю жизни, но может появиться и позже. Со временем она становится более частой и сильной. Рвота отличается от срыгивания, поскольку происходит с усилием и часто «фонтаном». Рвотные массы никогда не содержат желчи, поскольку выход из желудка закрыт. Эта особенность отличает пилорический стеноз от большинства других обструктивных заболеваний у детей. Младенцы обычно сначала едят с жадностью, но с развитием недоедания и дегидратации становятся сонливыми. Желудок увеличивается в размере из-за задержки пищи и секретов, и часто бывают видны желудочные **перистальтические волны** в левом верхнем квадранте. Гипертрофированный привратник в форме оливы может пальпироваться. По мере прогрессирования заболевания очень небольшое количество пищи может пройти через пилорическое отверстие; ребенок худеет, у него развивается дегидратация.

Лабораторные и визуализационные исследования



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Алкалемия

Частая рвота желудочным содержимым приводит к потере соляной кислоты, поэтому классическим лабораторным признаком является **гипохлоремический, гипокалиемический метаболический алкалоз** с повышенным содержанием азота мочевины крови (BUN) вследствие дегидратации. Может присутствовать желтуха с неконъюгированной гипербилирубинемией. Рентгенограмма обычно показывает сильно увеличенный желудок и минимальное присутствие (или отсутствие) газов в кишечнике (рис. 128.4). Ультразвуковое исследование может выявить удлиненный и утолщенный привратник (рис. 128.5). Исследование с барием полезно, если есть сомнения в диагнозе. Оно демонстрирует «признак струны», являющийся результатом прохождения бария по удлиненному, суженному пилорическому каналу.

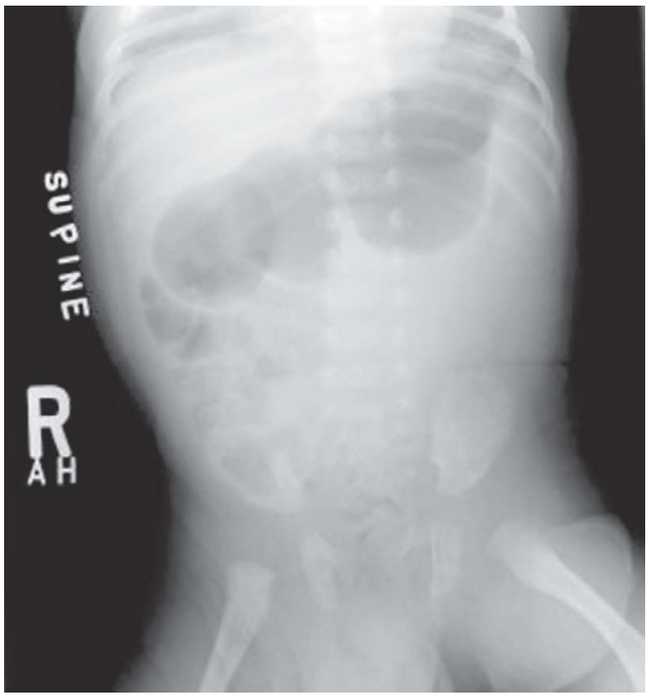


РИС. 128.4 Пилорический стеноз. Огромный заполненный газом желудок, выступающий за среднюю линию, и минимальное наличие газов в кишечнике. (Любезно предоставлено доктором Уорреном Бишопом [Warren Bishop, MD].)

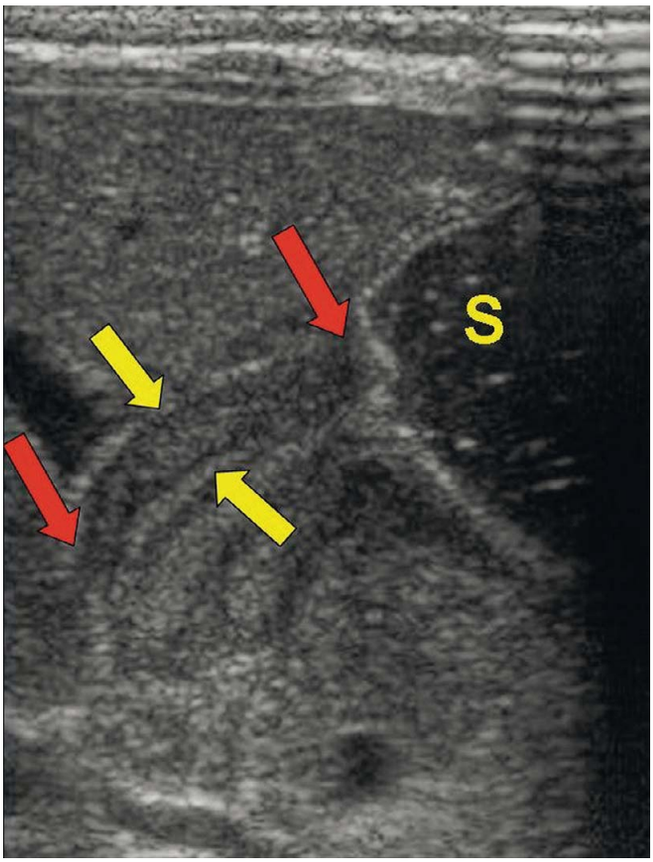


РИС. 128.5 Ультразвуковая картина пилорического стеноза у младенца. Увеличенный, заполненный жидкостью желудок (S) с удлиненным, утолщенным привратником. Длина привратника отмечена красными стрелками, толщина стенки — желтыми стрелками

Лечение

Лечение пилорического стеноза включает восполнение потерь жидкости и электролитов и проведение хирургической пилоромиотомии. Перед проведением операции необходима коррекция обезвоживания и гипохлоремического алкалоза, которая обычно проводится с помощью болюсной дозы нормального физраствора и последующей инфузии физраствора с половинной от нормы концентрацией, содержащего 5% декстрозы и хлорида калия (после выхода мочи). При пилоромиотомии (которая часто выполняется лапароскопически) пилорическая мышца разрезается продольно, чтобы устранить констрикцию.

ПЕПТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Этиология и эпидемиология

Кислотное повреждение может затронуть пищевод, желудок и двенадцатиперстную кишку. В таблице 128.12 представлены факторы риска развития пептической язвенной болезни у детей. Бактерия ***Helicobacter pylori*** ответственна за более чем половину случаев язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослых. У детей роль *H. pylori* в развитии язвенной болезни хоть и значительна, но не так велика. Факторы риска заражения *H. pylori* включают низкий социально-экономический уровень и плохие санитарные условия, поэтому инфекция более распространена в развивающихся странах. **Неязвенная диспепсия** включает симптомы, развивающиеся в верхней части живота (боль, вздутие, тошнота, быстрое насыщение), в отсутствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Неязвенная диспепсия не связана с инфекцией *H. pylori*. ГЭР (см. главу 128) позволяет кислотному содержимому желудка повреждать пищевод, приводя к **эзофагиту**. Эзофагит характеризуется жжением в загрудинной и эпигастральной области и лучше всего выявляется на эндоскопии. Он может варьировать от минимального (покраснение и микроскопическое воспаление на биопсии) до поверхностной эрозии и в итоге образования язвы.

Клинические проявления

Типичные симптомы язвенной болезни приведены в таблице 128.3. Частое ощущение жжения в эпигастрии и загрудинной области свидетельствует о возможном эзофагите.

ТАБЛИЦА 128.2	Факторы риска развития пептической язвенной болезни
Инфекция *Helicobacter pylori*	
Препараты и вещества	
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	
Табак	
Бисфосфонаты	
Калиевые добавки	
Семейный анамнез	
Сепсис	
Травма головы	
Ожоговая травма	
Гипотензия	

При дуоденальной язве боль обычно возникает через несколько часов после еды и часто будит пациентов ночью. Прием пищи облегчает боль. Язва желудка отличается от дуоденальной тем, что еда обычно усугубляет боль, что приводит к потере веса. Оба вида язвы могут вызвать желудочно-кишечное кровотечение. Многие пациенты испытывают облегчение симптомов после приема антацидов или блокаторов кислоты.

Лабораторные и визуализационные исследования

Для диагностики может использоваться эндоскопия. Применение эмпирической терапии блокаторами H_2 или ингибиторами протонной помпы возможно, но может отсрочить постановку диагноза, например инфекции *H. pylori*. У пациентов с хронической болью в эпигастрии необходимо исключить такие диагнозы, как воспалительное заболевание кишечника, анатомические аномалии (мальротации), панкреатит, желчнокаменная болезнь, проведя соответствующие исследования (см. главу 126 и таблицу 128.3).

Тестирование на *H. pylori* выполняется с помощью исследования биопсийного материала во время эндоскопии; используют уреазный тест или присутствие организма в гистологическом образце. При невозможности проведения эндоскопии инфекцию можно достаточно точно выявить неинвазивными методами, такими как исследование кала на антиген *H. pylori* и ^{13}C-уреазный дыхательный тест.

ТАБЛИЦА 128.3 Пептические расстройства: симптомы и клинические исследования

СИНДРОМ И СВЯЗАННЫЕ С НИМ СИМПТОМЫ	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЭЗОФАГИТ	
Боль за грудиной или в эпигастрии Ощущение жжения Регургитация Дисфагия, одинофагия	Эндоскопия Пробное использование агентов, блокирующих выделение кислоты Исследование pH
НЕЯЗВЕННАЯ ДИСПЕПСИЯ	
Боль в верхней части живота Ощущение наполненности желудка Вздутие Тошнота	Эндоскопия Пробное использование агентов, блокирующих выделение кислоты Исследование верхних отделов ЖКТ до связки Трейтца для исключения мальротации Анализ крови, СОЭ, анализ амилазы и липазы, УЗИ брюшной полости
ПЕПТИЧЕСКАЯ ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ	
Тревожные симптомы Потеря веса Рвота с кровью Мелена, гем-положительный стул Хроническая рвота Микроцитарная анемия Ночные боли Другие симптомы — как при эзофагите и неязвенной диспепсии	Эндоскопия — обязательна при тревожных симптомах Тест на *H. pylori* Анализ крови, СОЭ, анализ амилазы и липазы, УЗИ брюшной полости

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Лечение

Если выявлена связь язвы с инфекцией *H. pylori*, используют комбинированную терапию: омепразол-кларитромицин-метронидазол, омепразол-амоксициллин-кларитромицин или омепразол-амоксициллин-метронидазол, два раза в день в течение 1–2 недель. При необходимости используются другие ингибиторы протонной помпы. Соединения висмута эффективны против *H. pylori,* поэтому можно рассмотреть их назначение. В Северной Америке доступен только субсалицилат висмута, однако его использование может быть связано с синдромом Рейе и потенциальной токсичностью салицилатов. Тетрациклины применяются при лечении взрослых, однако их следует избегать у детей до 8 лет. В отсутствие инфекции *H. pylori*, эзофагит и пептическая язвенная болезнь лечатся ингибиторами протонной помпы, которые связаны с лучшими показателями излечения, чем антагонисты рецепторов H_2. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки заживают через 4–8 недель у 80% пациентов. Оптимальные результаты лечения эзофагита ингибиторами протонной помпы достигаются через 4–5 месяцев.

СИНДРОМ ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТЫ

Этиология и эпидемиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Рвота

Синдром циклической рвоты (СЦР) характеризуется периодическими эпизодами длительной тошноты и рвоты, которые чередуются с периодами нормального самочувствия. Синдром может развиться в любом возрасте, но чаще диагностируется у детей предшкольного и школьного возраста. Он считается вариантом мигрени; у многих пациентов мигрень присутствует в семейном анамнезе, и у некоторых детей с СЦР в дальнейшем развиваются мигренозные головные боли. Факторами, провоцирующими приступы СЦР, могут стать вирусные инфекции, недостаток сна, стрессовые или волнующие события (праздники, дни рождения, каникулы), физические перегрузки и менструации.

Клинические проявления

Эпизод может начаться в любое время, но чаще это происходит в утренние часы. Эпизоды похожи один на другой по времени начала и продолжительности. Повторяющая рвота длится от нескольких часов до нескольких дней. Пациенты также испытывают боли в животе, головные боли, может присутствовать диарея. Пациенты обычно бледные, беспокойные и предпочитают оставаться одни. У некоторых развивается фото- или фонофобия.

Лабораторные и визуализационные исследования

Специальных тестов для СЦР не существует; диагноз ставится на основании истории болезни и исключения других причин. Дифференциальный диагноз включает мальротацию или пе-

ремежающийся заворот кишки, обструкцию мочеточниково-лоханочного соединения, эозинофильный эзофагит, внутричерепные опухоли и метаболические нарушения. Римские диагностические критерии III представлены в таблице 126.5.

Лечение

При острых эпизодах поддерживающая терапия включает адекватное количество жидкости, пребывание в затемненном тихом помещении и прием противорвотных средств, таких как ондансетрон. В дополнение может использоваться абортивная терапия противомигренозными средствами (НПВП и триптаны). Пациентам с частыми и длительными эпизодами показана профилактическая терапия ципрогептадином, трициклическими антидепрессантами, бета-блокаторами или топираматом.

ГЛАВА 129
Кишечный тракт

МАЛЬРОТАЦИЯ

Этиология и эпидемиология

В период ранней внутриутробной жизни средний отдел кишечника соединен с желточным мешком и выступает наружу в пуповину. Начиная с 10-й недели гестации кишечник возвращается в брюшную полость и поворачивается против часовой стрелки вокруг верхней брыжеечной артерии, пока слепая кишка не окажется в правом нижнем квадранте. Двенадцатиперстная кишка располагается позади артерии и заканчивается на уровне **связки Трейтца** в левом верхнем квадранте. Корень брыжейки прикрепляется к задней стенке брюшной полости на широком участке от слепой кишки до связки Трейтца (рис. 129.1A). При незавершенном или неправильном повороте кишечника возникает дефект, называемый мальротацией. Неполная ротация происходит, когда слепая кишка останавливается около правого верхнего квадранта, а двенадцатиперстная кишка не заходит за брыжеечную артерию; в результате корень брыжейки становится очень узким (рис. 129.1B), что повышает риск заворота кишки, который приводит к кишечной обструкции или окклюзии брыжеечной артерии и кишечному инфаркту (рис. 129.2). Часто при неправильном прикреплении брыжейки происходит сдавливание двенадцатиперстной кишки слепой кишкой или эмбриональными тяжами Лэдда, что приводит к ее частичной обструкции.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Рвота
Желудочно-кишечное кровотечение

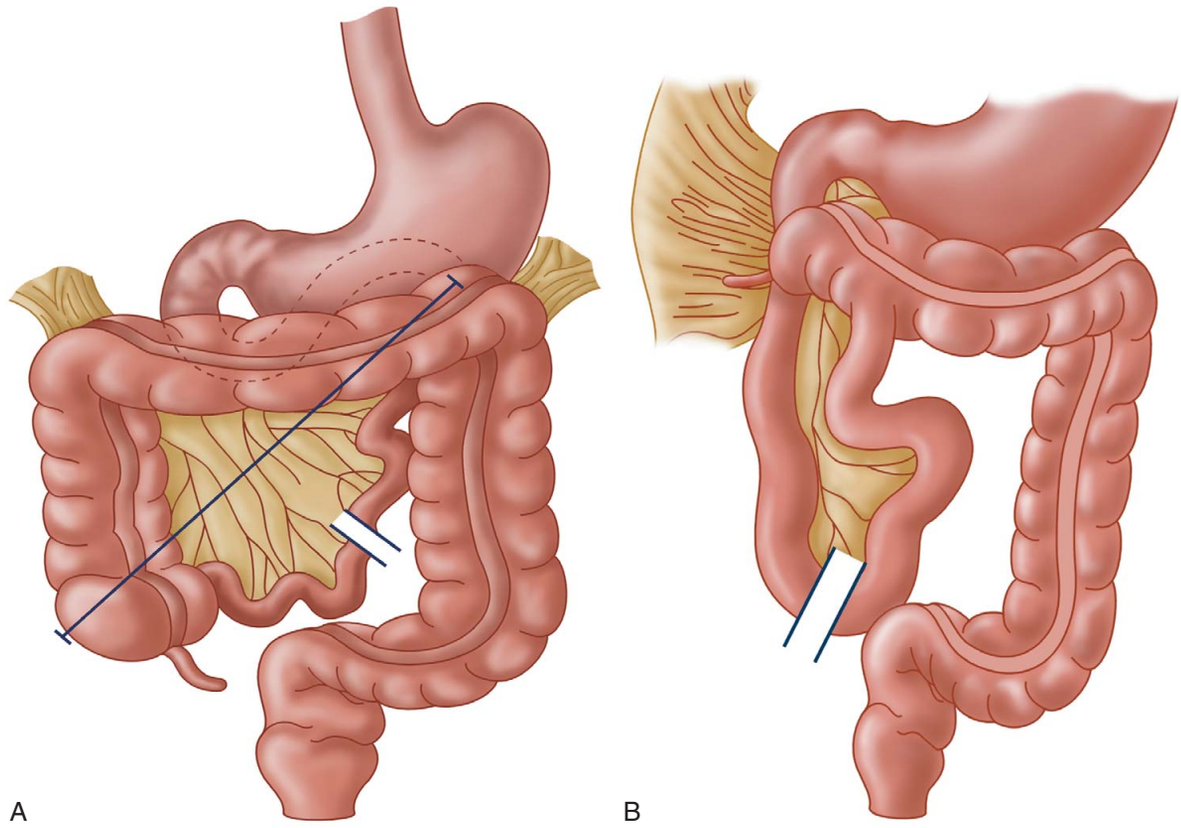


РИС. 129.1 (A) Нормальная ротация средней кишки: брыжейка прикреплена по длинной оси (линия). **(B)** Мальротация средней кишки: узкий корень брыжейки предрасполагает к завороту; тяжи Лэдда, идущие от аномально высоко расположенной слепой кишки, пережимают двенадцатиперстную кишку. (Источник: Donellan WJ, ed. Abdominal Surgery of Infancy and Childhood. Luxemburg: Harwood Academic; 1996:43/6, 43/8.)

Около 60% детей с мальротацией имеют симптомы рвоты с желчью в первый месяц жизни. У остальных 40% симптомы появляются позже в младенческом или детском возрасте. Первоначально рвота может быть вызвана давлением тяжей Лэдда без заворота кишки. При развитии заворота венозный дренаж кишечника нарушается; застой крови приводит к ишемии, боли, болезненности при надавливании и часто к появлению крови в рвотных массах и стуле. В кишечнике развивается ишемический некроз, у ребенка может отмечаться сепсис. Врач должен всегда рассматривать возможность заворота у пациента с рвотой, беспокойством или болью в животе.

Лабораторные и визуализационные исследования

Обычная рентгенография брюшной полости показывает наличие обструкции. Ультразвуковое исследование показывает мальротацию. Рентгенографическая серия верхних отделов ЖКТ может выявить отсутствие типичной дуоденальной «С-петли» с расположением двенадцатиперстной кишки на правой стороне брюшной полости. Аномальное расположение слепой кишки на последующих снимках или при исследовании с бариевой клизмой подтверждает диагноз. Данные лабораторных анализов неспецифические и демонстрируют признаки дегидратации, потери электролитов или сепсиса. Снижение количества тромбоцитов является типичным показателем ишемии кишечника.

Лечение

Лечение хирургическое. Операция заключается в устранении заворота, разделении тяжей Лэдда и других аномальных стяжек. Брыжейка расправляется вдоль задней стенки брюшной полости смещением слепой кишки влево. Для удержания нормального положения кишки можно использовать швы, однако послеоперационные спайки обычно удерживают брыжейку на месте, что устраняет риск повторного заворота. Некротический участок кишки иссекается, что иногда приводит к развитию синдрома короткой кишки.

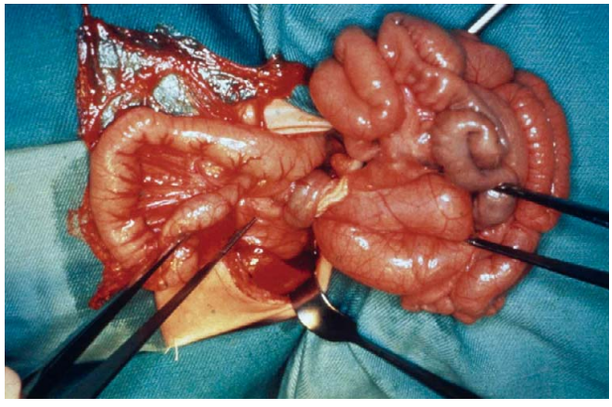


РИС. 129.2 Мальротация с заворотом. Средняя кишка закручена вокруг брыжейки, при этом виден темный ишемический участок кишки. (С любезного согласия доктора Роберта Сопера [Robert Soper, MD].)

АТРЕЗИЯ КИШЕЧНИКА

Этиология и эпидемиология

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Рвота

Врожденная частичная или полная блокада кишечника является пороком развития, который встречается с частотой 1 : 1500 живорождений. Атрезия имеет несколько форм (рис. 129.3). Один или более сегментов кишечника могут полностью отсутствовать; могут присутствовать разные степени обструкции, вызванные наличием перепонок или стенозом; может развиться облитерация просвета, когда участок кишки заменяется гипоплазированной трубой в виде тяжа. Конечным результатом является расширение вышележащей кишки и сужение дистальной неиспользуемой части. Если обструкция полная или высокой степени, рвота с желчью и вздутый живот заметны вскоре после рождения. В менее тяжелых случаях, например при кишечных перепонках в виде «ветроуказателя» (резко сужающегося конуса), обструкция частичная и симптомы менее выражены. Атрезия двенадцатиперстной кишки более чем в половине случаев сопровождается другими аномалиями. Синдром Дауна является наиболее частым ассоциированным заболеванием, однако дуоденальная атрезия может быть связана также с аномалиями желчных путей, сердца, почек и позвоночника. Атрезия тощей и подвздошной кишки может наблюдаться при мекониевом илеусе, связанном с кистозным фиброзом.

Клинические проявления

Пациенты с кишечной атрезией обычно имеют многоводие в анамнезе, вздутый живот; в неонатальный период присутствует рвота с желчью. При наличии перфорации могут развиться перитонит и сепсис.

Лабораторные и визуализационные исследования

Рентгенография может установить локализацию атрезии и наличие перфорации, например свободный воздух или кальцификаты, характерные для мекониевого перитонита. Дуоденальная атрезия сопровождается признаком «двойного пузыря» (*англ.* double-bubble) (наличие газа в желудке и увеличенная проксимальная двенадцатиперстная кишка) при отсутствии газа в дистальной части кишечника. Атрезия дистального кишечника характеризуется более длинными сегментами расширенной, наполненной воздухом кишки. Исследования с контрастом полезны, если обычная рентгенография недостаточна. Атрезия может быть осложнением мекониевого илеуса, связанного с кистозным фиброзом. Лабораторные исследования для выявления кистозного фиброза (см. главу 137) показаны в случае атрезии тонкой кишки. Анализы крови, сывороточных электролитов, печеночных ферментов и амилазы позволяют выявить обезвоживание, панкреатит и другие осложнения.

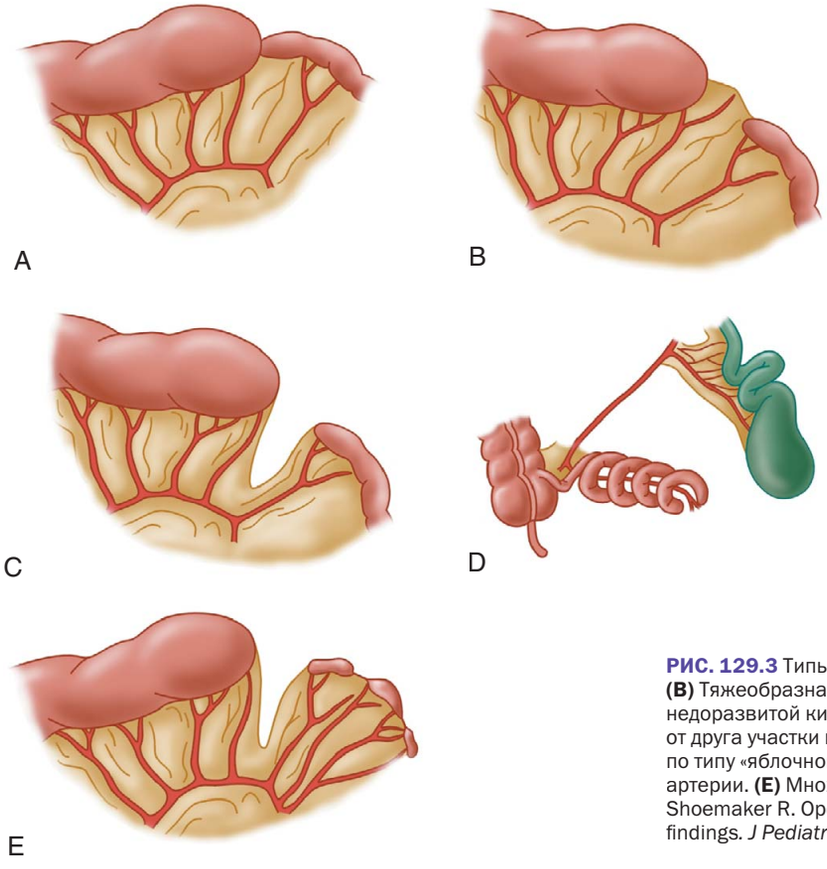


РИС. 129.3 Типы атрезии кишечника. **(A)** Кишечная перепонка. **(B)** Тяжеобразная атрезия (проксимальный и дистальный участки соединены недоразвитой кишкой, не имеющей просвета). **(C)** Изолированные друг от друга участки кишки с V-образным дефектом брыжейки. **(D)** Атрезия по типу «яблочной кожуры» с живой кишкой, обвитой вокруг маргинальной артерии. **(E)** Множественные атрезии. (Источник: Grosfeld JL, Ballantine TVN, Shoemaker R. Operative management of intestinal atresia based on pathologic findings. *J Pediatr Surg.* 1979; 14: 368–375.)

Лечение

Лечение атрезии кишечника хирургическое, однако перед операцией необходима адекватная гемодинамическая стабилизация пациента. Следует назначить внутривенное введение жидкости, назогастральную аспирацию и антибиотики широкого спектра действия.

ДРУГИЕ ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Гастрошизис — это расположенный сбоку от пупка дефект брюшной стенки, через который петли кишечника выпячиваются наружу. В отличие от омфалоцеле, кишечник не закрыт брюшиной или амниотической пленкой. В результате длительного контакта с амниотической жидкостью выпавшие кишечные петли покрываются толстым слоем экссудата («кожурой»). Гастрошизис не связан с внекишечными аномалиями, но часто ассоциируется с атрезией кишечника. После хирургической коррекции дефекта возвращение нормального функционирования кишечника может быть медленным и требует длительного периода парентерального питания у младенцев с длинными сегментами атрезии (синдром короткой кишки) и у младенцев с толстым покрытием выпавших петель кишечника.

Омфалоцеле — это дефект брюшной стенки в области пупка; причиной является неспособность кишечных петель вернуться в брюшную полость во время внутриутробного развития. Петли кишечника остаются внутри пупочного канатика и покрыты брюшиной и амниотической пленкой. Это дефект ассоциируется с другими врожденными аномалиями, в частности с пороками сердца, синдромом Беквита — Видемана и кишечными патологиями. Лечение включает хирургическое закрытие, которое иногда проводят в несколько этапов, если грыжа слишком велика для маленького размера брюшной полости.

Аноректальные мальформации, включая неперфорированный анус (и варианты этого порока), являются эмбриологическими дефектами, которые выявляются при рождении и представляют собой отсутствие нормального анального отверстия. Диагностическая оценка включает наблюдение за выходом мекония, который может эвакуироваться через уретру или промежностный свищ. При растяжении мочеиспускательного канала ставится мочевой катетер. При низко расположенном дефекте свищевое отверстие, через которое дренируется меконий, расположено в промежности. Низко расположенные повреждения обычно ассоциируются с образованием свищей между кишечником и мочевым пузырем, влагалищем или уретрой. Рентгенография в латеральной проекции показывает уровень дефекта и скопление газа в мочевом пузыре, вызванное наличием свища. Первоначальное лечение включает создание колостомы для отведения фекальных масс с последующей реконструктивной операцией. При высоко расположенных дефектах внутренний сфинктер обычно нефункционален, поэтому после восстановления ануса трудно добиться удержания кала. Всем детям с неперфорированным анусом требует магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника из-за высокого риска синдрома фиксированного (натянутого) спинного мозга. Часто присутствует урологическая дисфункция, которая также требует оценки.

Болезнь Гиршпрунга представляет собой дефект перистальтики, вызванный неспособностью предшественников ганглионарных клеток мигрировать в дистальный отдел кишечника в период внутриутробного развития. Аганглионарный дистальный сегмент лишен нормальной перистальтики и нефункционален из-за спазма. В 75% случаев пораженный сегмент ограничен прямой и сигмовидной кишкой; вовлечение всей толстой кишки встречается у 8% пациентов. Редко аганглионарным является длинный сегмент тонкой кишки. «Сверхкороткий» сегмент включает только несколько сантиметров дистальной прямой кишки. У 95% здоровых новорожденных спонтанная дефекация происходит в первые 24 часа после рождения; у 95% новорожденных с болезнью Гиршпрунга этого не происходит. Симптомы обструкции дистального отдела кишечника включают вздутие живота и рвоту с желчью. Если диагноз ставится с опозданием, у ребенка может развиться **энтероколит**, который ассоциируется с высокой смертностью. Диагноз ставится на основе внешнего осмотра и одного или нескольких диагностических тестов. В большинстве случаев у пациентов раздут живот. Пальцевое ректальное исследование выявляет пустую прямую кишку, которая сжимается вокруг пальца осматривающего, создавая впечатление удлиненного сфинктера. После удаления пальца часто происходит реактивный выброс удерживаемого стула. Для постановки диагноза требуется **глубокая ректальная биопсия**; образец ткани прямой кишки получают хирургически или с помощью инструмента для аспирационной биопсии. Отсутствие ганглионарных клеток в подслизистом нервном сплетении в сочетании с гиперплазией нервного ствола подтверждает диагноз. **Ирригоскопия с барием** и **аноректальная манометрия** могут использоваться до проведения биопсии, однако эти методы могут дать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Лечение хирургическое. Если кишечник сильно расширен или воспален, первоначально выполняется колостомия над аганглионарным сегментом, затем через несколько недель выполняется реконструктивная операция по одной из нескольких существующих методик. Трансназальная резекция аганглионарного сегмента и создание колоректального анастомоза позволяет избежать лапаротомической операции. Эта процедура используется в неосложненных случаях, когда болезнь ограничена ректосигмовидным участком.

Дивертикул Меккеля представляет собой остаток фетального омфало-мезентериального протока. Это мешковидное выпячивание дистальной подвздошной кишки встречается у 1–2% населения. Хотя в большинстве случаев дивертикул является бессимптомным на протяжении всей жизни, иногда он может стать причиной массивного безболезненного кровотечения. Эктопическая желудочная ткань внутри дивертикула вызывает изъязвление слизистой оболочки соседних областей подвздошной кишки. Дивертикул Меккеля может быть ведущей точкой (*англ.* lead point) при инвагинации кишечника или предрасполагать к завороту соседнего участка кишки вокруг снабжающих кровеносных сосудов. Дивертикулит можно легко принять за аппендицит. Диагноз в большинстве случаев ставится при помощи радиоизотопного сканирования с технецием (Меккелево сканирование), которое выявляет участок слизистой оболочки, продуцирующий кислоту. Поскольку не все дивертикулы бывают видны, можно дополнительно использовать ультразвуковое исследование, энтероклизис (высокую клизму) или видеокапсульную эндоскопию. При обоснованных подозрениях на дивертикул Меккеля оправдано хирургическое или лапароскопическое исследование. Лечение состоит в хирургическом удалении дивертикула.

ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА

Этиология и эпидемиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Диарея
Лихорадка и сыпь
Задержка полового развития

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) чаще всего диагностируется на втором десятилетии жизни. Оно включает болезнь Крона (БК), которая может затрагивать любую часть кишечника и язвенный колит (ЯК), который касается только толстой кишки. Частота ВЗК растет, особенно в развитых странах, по причинам, которые не совсем ясны. ВЗК чаще встречается в северных широтах, не характерно для тропических стран и стран третьего мира. Болезнь распространена среди евреев и некоторых других этнических групп. Генетические факторы играют заметную роль, и риск существенно повышается при положительном семейном анамнезе. Наличие родственников первой степени с ВЗК повышает риск заболевания в 30 раз. Предрасположенность связана с некоторыми подтипами человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA); анализ также показывает наличие других множественных локусов на нескольких хромосомах, предрасполагающих к ВЗК. Внешние факторы (пока не идентифицированные), по-видимому, также играют роль, поскольку у монозиготных близнецов часто отсутствует конкордантность. Были высказаны предположения относительно рациона питания и инфекций, однако пока они не получили подтверждения. Курение увеличивает риск и тяжесть болезни Крона и снижает риск язвенного колита.

Клинические проявления зависят от пораженного участка. ЯК поражает только толстую кишку, в то время как БК может поражать весь пищеварительный тракт от ротовой полости до ануса. **Колит** при обоих заболеваниях вызывает диарею, кровь и слизь в стуле, ложные позывы на дефекацию, тенезм и ощущение неполного опорожнения кишечника. При тяжелом колите ребенок часто просыпается ночью, чтобы сходить в туалет. **Токсический мегаколон** является угрожающим жизни осложнением, которое характеризуется лихорадкой, вздутием и болью в животе, чрезмерно расширенной толстой кишкой, анемией и низкими уровнями сывороточного альбумина из-за потерь белка со стулом. Симптомы колита всегда присутствуют при ЯК и позволяют диагностировать болезнь на ранней стадии. Внекишечные проявления язвенного колита иногда встречаются и могут включать склерозирующий холангит, артрит, увеит и гангренозную пиодермию (таблица 129.1).

ТАБЛИЦА 129.1 Сравнение болезни Крона и язвенного колита

ПРИЗНАК	БОЛЕЗНЬ КРОНА	ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ
Недомогание, лихорадка, потеря веса	Часто	Иногда
Ректальное кровотечение	Иногда	Обычно
Абдоминальные массы	Часто	Редко
Боль в животе	Часто	Часто
Перианальные заболевания	Часто	Редко
Вовлечение подвздошной кишки	Часто	Никогда (ретроградный илеит)
Стриктуры	Часто	Не характерны
Свищи	Часто	Очень редко
Сегментарные поражения	Часто	Отсутствует
Вовлечение кишечной стенки	Обычно	Отсутствуют
Крипт-абсцессы	Варьируют	Обычно
Кишечные гранулемы	Часто	Редко присутствуют
Риск развития рака*	Повышен	Значительно повышен
Узловатая эритема	Часто	Менее распространена
Язвы в ротовой полости	Часто	Редко
Остеопения в начале заболевания	Да	Нет
Аутоиммунный гепатит	Редко	Да
Склерозирующий холангит	Редко	Да

* Рак толстой кишки, холангиокарцинома, лимфома при болезни Крона.

При БК симптомы могут быть менее выражены. Вовлечение в патологический процесс **тонкой кишки** приводит к потере аппетита, спастическим болям после еды, замедлению роста, задержке полового развития, лихорадке, анемии и летаргии. Симптомы могут присутствовать в течение некоторого времени до постановки диагноза. Тяжелая форма БК с фиброзом может вызвать частичную или полную обструкцию тонкой кишки. Аномалии промежности, включая кожные выросты и свищи, являются еще одним признаком, отличающим БК от ЯК. Внекишечные проявления БК включают артрит, узловатую эритему, увеит и ирит.

Лабораторные и визуализационные исследования

Необходим клинический анализ крови, определение альбумина, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (таблица 129.2). Характерна анемия и повышенное содержание тромбоцитов. Анализ на аномальные сывороточные антитела может помочь в диагностике ВЗК и дифференциации колита при БК и ЯК. Можно рассмотреть проведение серологических тестов на ВЗК, однако они не рекомендуются для скрининга из-за низкой чувствительности. Повышенный фекальный кальпротектин и положительный тест на лактоферрин указывают на воспаление кишечника. Эти тесты имеют высокую отрицательную прогностическую ценность, но не специфичны для ВЗК.

ТАБЛИЦА 129.2 Диагностические исследования при воспалительном заболевании кишечника

ИССЛЕДОВАНИЕ	ИНТЕРПРЕТАЦИЯ
АНАЛИЗ КРОВИ	
Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой	Анемия, повышенное содержание тромбоцитов указывают на ВЗК
СОЭ	Повышена у многих, но не у всех пациентов с ВЗК
С-реактивный белок	Повышен у многих, но не у всех пациентов с ВЗК
Альбумин	Может быть понижен из-за фекальных потерь
Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (*англ.* ASCA)	Выявляются у 50% пациентов с БК и у немногих с ЯК
Атипичное перинуклеарное окрашивание АНЦА (*англ.* p-ANCA)	Выявляются у большинства пациентов с ЯК и у немногих с БК
Антитела к порину (белку) наружной мембраны С (*англ.* anti-OmpC)	Выявляются у некоторых пациентов с ЯК и БК; редко обнаруживаются у пациентов без ВЗК
Антифлагеллиновые антитела (*англ.* anti-C Bir1)	Выявляются у 50% пациентов с БК
ИССЛЕДОВАНИЯ СТУЛА	
Фекальный кальпротектин и лактоферрин	Повышены при ВЗК и помогают отличить ВЗК от функциональных расстройств
ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Серия рентгенограмм верхних отделов ЖКТ с захватом верхней части тонкой кишки	Позволяет выявить БК в подвздошной и тощей кишке
Компьютерная томография	Выявляет абсцессы, вовлечение тонкой кишки
Магнитно-резонансная энтерография	Выявляет утолщение кишечника, воспаление, стриктуры, абсцессы и свищи
ЭНДОСКОПИЯ	
Эндоскопия верхних отделов ЖКТ	Позволяет выявить БК в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке и получить образцы тканей для гистологического исследования
Колоноскопия	Выявляет наличие или отсутствие колита и БК в терминальной подвздошной кишке, позволяет получить образцы тканей для гистологического исследования
Видеокапсульная эндоскопия	Играет все большую роль в диагностике БК в тонкой кишке, более чувствительна, чем рентгенография верхних отделов ЖКТ

Сокращения: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЯК — язвенный колит.

Пациентам с подозрением на ВЗК рекомендуется проведение эндоскопии верхних отделов ЖКТ и колоноскопии. Результаты колоноскопии при ЯК включают диффузное сплошное поражение дистальной или всей толстой кишки с мелкими язвами и потерей гаустраций. Внутри пораженного участка нет островков здоровой ткани. БК характеризуется более крупными и глубокими линейными, разветвленными или афтозными язвами; при этом поражения носят

сегментарный, а не сплошной характер. Эндоскопия верхних отделов ЖКТ не может оценить состояние тощей и подвздошной кишки, однако более чувствительна, чем рентгеноконтрастные исследования, для выявления БК в проксимальном ЖКТ. Другие методы для выявления поражения тонкой кишки включают видеокапсульную эндоскопию, серию рентгеновских снимков верхнего ЖКТ с захватом тонкой кишки, компьютерную томографию (КТ), которая может выявить вовлечение тонкой кишки, а также абсцессы; и магнитно-резонансную энтерографию, преимуществом которой является отсутствие облучения пациента и высокая чувствительность для диагностики активной болезни.

Лечение

Язвенный колит

ЯК лечится аминосалицилатами, которые доставляют 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК) в дистальный кишечник. Из-за быстрой абсорбции чистая 5-АСК (мезаламин) должна быть упакована в капсулы или пилюли, покрытые оболочкой, а при лечении толстой кишки назначаться в виде суппозиториев. В других аминосалицилатах (сульфасалазин, олсалазин и балсалазид) используется 5-АСК, ковалентно связанная с молекулой-носителем. Сульфасалазин является наименее дорогим препаратом, однако вызывает побочные эффекты, связанные с его сульфапиридиновым компонентом. Если аминосалицитаты не обеспечивают адекватный контроль, для достижения ремиссии может потребоваться терапия стероидами. Если возможно, стероиды не следует использовать в качестве длительной терапии. Иммуносупрессоры, такие как 6-меркаптопурин и азатиоприн, позволяют снизить использование стероидов в сложных случаях. Более сильные иммуносупрессоры, такие как циклоспорин, или ингибиторы фактора некроза опухолей-альфа (TNF-α), такие как инфликсимаб, могут использоваться как терапия спасения при неэффективности других препаратов. Хирургическая колэктомия с илеоанальным анастомозом является опцией при отсутствии ответа на медикаментозную терапию или выбором пациента для прекращения хронических симптомов и снижения риска рака толстой кишки, который повышен при язвенном колите.

Болезнь Крона

Воспаление при БК обычно хуже поддается лечению аминосалицилатами; пероральные или внутривенные стероиды чаще вызывают ремиссию. Чтобы избежать многократных курсов терапии стероидами, иммуносупрессоры, обычно либо азатиоприн, либо как 6-меркаптопурин, либо метотрексат, часто назначаются вскоре после постановки диагноза. БК, трудно поддающаяся контролю, может лечиться препаратами, блокирующими действие TNF-α, такими как инфликсимаб или адализумаб. Другие антитела, подавляющие миграцию или действие лейкоцитов, такие как ведолизумаб, также перспективны. Строгий контроль энтерального питания эффективен в качестве терапии БК. Пациенты получают только смеси в течение нескольких месяцев, что помогает избежать терапии стероидами. Другие варианты диет, например специальная углеводная диета, продолжают изучаться в качестве возможного лечения. Как и при ЯК, иногда требуется хирургическое лечение, обычно при обструкции, абсцессах или тяжелых, некупируемых симптомах. Поскольку хирургическая операция при БК не является куративной, ее применение ограничено, и резекция кишки должна быть минимальной.

ЦЕЛИАКИЯ

Этиология и эпидемиология

Целиакия — это повреждение слизистой оболочки тонкой кишки поступающим с пищей **глютеном** (белковым компонентом), который содержится в злаках (пшеница, рожь, ячмень). В тяжелой форме целиакия вызывает мальабсорбцию и истощение. Доступность многих чувствительных и специфических серологических тестов позволила выявить многих пациентов с ранней стадией, легкой или латентной формой болезни, не имеющих (или почти не имеющих) симптомов со стороны ЖКТ. Распространенность болезни, по оценкам, составляет 1%, однако только небольшой процент пациентов имеет подтвержденный диагноз. Целиакия часто встречается в сочетании с диабетом 1-го типа, тиреоидитом, синдромом Тёрнера и трисомией 21.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Диарея
Задержка полового развития
«Неспособность к процветанию»

Симптомы могут появиться в любом возрасте при употреблении продуктов, содержащих глютен. Классические симптомы включают диарею, вздутие живота, «неспособность к процветанию», раздражительность, снижение аппетита и асцит, вызванный гипопротеинемией. У детей симптомы варьируют от минимальных до тяжелых, приводящих к истощению. Для некоторых пациентов характерен запор, вероятно, из-за небольшого количества поступающей пищи. Важными моментами являются оценка роста ребенка, состояния подкожной жировой клетчатки и степени вздутия живота. Целиакию следует подозревать во всех случаях хронических абдоминальных симптомов в сочетании с низкорослостью, плохим набором веса или задержкой полового развития. Внекишечные проявления включают остеопению, артрит или артралгию, атаксию, дефекты зубной эмали, повышенный уровень печеночных ферментов, герпетиформный дерматит и узловатую эритему.

Лабораторные и визуализационные исследования

Серологические маркеры включают IgA-антитела к эндомизию и тканевой трансглутаминазе. Поскольку для целиакии характерен дефицит IgA, для того чтобы тест был точным, необходимо определение общего IgA. В отсутствие дефицита IgA оба маркера имеют чувствительность и специфичность 95%. Эндоскопическая **биопсия тонкой кишки** необходима для подтверждения диагноза и должна выполняться на фоне употребления пациентом продуктов, содержащих

глютен. Биопсийные образцы показывают разную степень атрофии ворсинок (ворсинки короткие или отсутствуют), воспаление слизистой оболочки, гиперплазию крипт и увеличенное число интраэпителиальных лимфоцитов. Если есть сомнения в ответе на терапию, через несколько месяцев проводится повторная биопсия. Для исключения осложнений используют дополнительные лабораторные тесты, включая анализ крови, определение содержания кальция, фосфатов, витамина D, железа, общего белка, альбумина и печеночных ферментов. Легкий подъем трансаминаз является частым и обычно нормализуется при диетотерапии.

Лечение

Лечение состоит в полном исключении из рациона глютена. Необходима консультация с диетологом, специалистом по целиакии. Существуют группы поддержки, объединяющие пациентов с этой болезнью. Пациенты должны иметь список готовых продуктов, в состав которых может входить скрытый глютен. Крахмалсодержащие продукты, которые можно употреблять больным целиакией, включают рис, сою, тапиоку, гречку, картофель и (чистый) овес. Существует множество интернет-сайтов, которые помогают семьям с детьми, больными целиакией, справиться с радикальными изменениями в рационе питания. У большинства пациентов клиническое улучшение наблюдается через нескольких недель после начала лечения; у них отмечается повышение аппетита, улучшение самочувствия и прибавка в весе. Гистологические изменения отстают от клинического ответа; гистологическая картина нормализуется спустя несколько месяцев.

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ МОЛОЧНОГО И СОЕВОГО БЕЛКА (АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОЛИТ) (см. главу 34)

ИНВАГИНАЦИЯ

Этиология и эпидемиология

Инвагинация — это внедрение сегмента проксимальной кишки (инвагинат) в нижележащий сегмент (влагалище). Чаще всего инвагинация отмечается у детей 1–2 лет; в этой возрастной группе почти все случаи идиопатические. Вызванная вирусом лимфоидная гиперплазия может создать «ведущую точку» для инвагинации у таких детей. У более старших детей доля случаев, спровоцированных патологической ведущей точкой, возрастает. У маленьких детей встречается преимущественно **подвздошно-толстокишечная** инвагинация, при которой подвздошная кишка внедряется в толстую примерно на уровне илеоцекального клапана. При наличии патологических ведущих точек инвагинация может быть илео-илеальной, еюно-илеальной или еюно-еюнальной.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Желудочно-кишечное кровотечение
Раздражительный ребенок

У младенца с инвагинацией коликообразная боль в животе возникает внезапно; ребенок подтягивает колени к животу, кричит и бледнеет с каждой новой коликой каждые 15–20 минут, от еды отказывается. По мере прогрессирования инвагинации и увеличения времени обструкции кишечника появляется рвота с желчью, и растянутый, уставший кишечник успокаивается. Если инвагинат втягивается дальше и дальше в нижележащую кишку под действием перистальтики, он тянет с собой брыжейку, которая растягивается и сдавливается. Возникает препятствие для венозного оттока из инвагината, что ведет к отеку, просачиванию жидкости, нарушению кровообращения с кровотечением. В результате возникает перемещение жидкости в третье пространство, стул приобретает вид желе из красной смородины. Еще одним неожиданным признаком инвагинации является **летаргия**. Между эпизодами боли у ребенка появляется стеклянный взгляд, он впадает в состояние «грогги», создается впечатление, что он под действием седативного препарата. В правом верхнем квадранте или в эпигастрии может пальпироваться масса в виде колбаски, образованная распухшим инвагинированным сегментом.

Лабораторные и визуализационные исследования

Диагноз зависит от непосредственной визуализации внедрения одной части кишки в другую. Это может продемонстрировать ультразвуковое исследование брюшной полости. Если результат УЗИ положительный или неясный, показано использование воздушной клизмы или клизмы с контрастом под контролем флюороскопии. Этот метод полезен как для диагностики, так и для **лечения** инвагинации. Воздух и барий помогают быстро обнаружить место инвагинации и при использовании контролируемого давления полностью ее устраняют. Успех пневматической редукции инвагинации выше, чем гидростатической редукции с барием, и приближается к 90%, если симптомы присутствуют не более 24 часов. Воздушная клизма имеет еще одно преимущество перед бариевой: она позволяет производить дальнейшие радиологические исследования и не несет риска бариевого перитонита в случае перфорации кишки. Нехирургическая редукция не должна предприниматься, если пациент нестабилен или есть признаки уже образовавшейся перфорации или перитонита.

Лечение

Терапия должна начинаться с введения внутривенного катетера и назогастрального зонда. До радиологического вмешательства ребенку необходима адекватная **жидкостная реанимация** для коррекции обезвоживания, которое часто бывает тяжелым из-за рвоты и потерь жидкости в третьем пространстве. УЗИ может быть выполнено до окончания реанимации. Консультация хирурга необходима, поскольку его присутствие может потребоваться во время нехирургической редукции. Если пневматическая или гидростатическая редукция прошла успешно, ребенок должен остаться в больнице на ночь для наблюдения из-за возможности рецидива (риск 5–10%). Если редукция оказалась неполной, требуется экстренная операция. Хирург может попытать-

ся осторожно вправить инвагинат рукой, но, возможно, потребуется резекция вовлеченного участки кишки после неудачной радиологической редукции, особенно если присутствует выраженный отек, перфорация, патологическая «ведущая точка» (полип, дивертикул Меккеля) или некроз.

АППЕНДИЦИТ

Этиология и эпидемиология

Аппендицит является самой распространенной чрезвычайной хирургической ситуацией у детей. Распространенность аппендицита варьирует в зависимости от возраста, пик приходится на второе десятилетие жизни. Аппендицит начинается с обструкции просвета, чаще всего фекальными массами (копролит), однако обструкция при аппендиците может также быть следствием гиперплазии лимфоидной ткани, связанной с вирусной инфекцией, или в редких случаях — с присутствием неопластической ткани (карцинома аппендикса). Скопившиеся в результате обструкции бактерии пролиферируют и вторгаются в стенку аппендикса, вызывая воспаление и секрецию. Обструкция аппендикса приводит к его набуханию, нарушению кровоснабжения и, в итоге, к разрыву. Весь процесс протекает быстро; от начала симптомов до разрыва аппендикса обычно проходит около 48 часов.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Рвота

Классический аппендицит начинается с **висцеральной боли** в околопупочной области. Могут появиться тошнота и рвота, вызванные увеличением аппендикса. Когда воспалительный процесс начинает раздражать прилегающую к аппендиксу брюшину, активируются нервные волокна, вызывающие **соматическую боль**, которая локализуется в правом нижнем квадранте живота. Осмотр выявляет болезненность этого участка при пальпации. Вначале защитная реакция является произвольной, но затем прогрессирует до ригидности, а при разрыве аппендикса и перитоните болезненность развивается при внезапном ослаблении давления (*англ.* rebound tenderness). Эти классические симптомы могут отсутствовать у маленьких детей, или при ретроцекальном положении аппендикса, покрытого сальником, или при другой необычной локализации аппендикса. Существуют правила для диагностики аппендикса. По системе Альварадо/MANTRELS один балл дается за каждый из следующих пунктов: миграция боли в правый нижний квадрант, анорексия, тошнота/рвота, отраженная боль (при внезапном ослаблении давления), температура как минимум 37,3 °C, сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилов (75% и выше); два балла даются за болезненность при надавливании в правом нижнем квадранте и лейкоцитоз > 10 000/мкл. У детей с 4 баллами или ниже аппендицит маловероятен; результат 7 баллов и выше увеличивает вероятность аппендицита. После сбора анамнеза и физикального осмотра пациента доставляют в операционную. При наличии сомнений визуализационные исследования помогают исключить осложнения (абсцесс в правом нижнем квадранте, болезнь печени) и другие нарушения, например брыжеечный аденит или патологию яичников или фаллопиевых труб. Если результаты отрицательные, но сомнения остаются, ребенка необходимо госпитализировать для тщательного наблюдения и дальнейшего обследования.

Лабораторные и визуализационные исследования

Анамнез и физикальный осмотр часто достаточны для постановки диагноза, однако лабораторные и визуализационные исследования показаны, если нет полной уверенности (таблица 129.3). Количество лейкоцитов > 10 000/мкл выявляется у 89% пациентов с аппендицитом и у 93% пациентов с перфорированным аппендицитом, однако этому критерию соответствует 62% пациентов с абдоминальной болью без аппендицита. Анализ мочи делается для исключения инфекций мочевого тракта; рентгенография грудной клетки и органов мочевой системы (почки — мочеточники — мочевой пузырь) позволяет исключить нижнедолевую пневмонию, которая маскируется под абдоминальную боль. Содержание амилазы, липазы и печеночных ферментов измеряется для исключения заболеваний поджелудочной железы, печени и желчного пузыря. Обычная рентгенография брюшной полости может выявить кальфицированный копролит, который подтверждает диагноз. Если после этого в диагнозе остаются сомнения, проводят УЗИ или компьютерную томографию, которые позволяют визуализировать увеличенный толстостенный аппендикс с окружающей жидкостью. Диаметр более 6 мм считается диагностическим.

Лечение

Лечение обычно хирургическое. Лапароскопическая аппендэктомия является куративной, если выполняется до перфорации. При перфорации после хирургического лечения требуется курс внутривенных антибиотиков. Обычно используют антибиотики широкого спектра действия, чтобы охватить всю разнообразную кишечную флору. У пациентов с низким риском и неперфорированным аппендицитом возможен нехирургический подход, применяемый в некоторых

ТАБЛИЦА 129.3 Диагностические исследования при подозрении на аппендицит

ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ
Анализ крови, лейкоцитарная формула
Анализ мочи
Амилаза и липаза
АЛТ, АСТ, ГГТ
Рентгенография брюшной полости лежа и стоя
ПОСЛЕДУЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ*
Ультразвуковое исследование брюшной полости
Компьютерная томография

* Выполняются при сомнениях в диагнозе.
Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза.

медицинских центрах: пациенты получают высокие дозы антибиотиков широкого спектра внутривенно, находясь в больнице под наблюдением врача.

ГЛАВА 130

Заболевания печени

ХОЛЕСТАЗ

Этиология и эпидемиология

Холестаз определяется как замедленное движение желчи и характеризуется увеличением фракции конъюгированного, или прямого, билирубина. Это состояние необходимо отличать от физиологической неонатальной желтухи, при которой прямой билирубин никогда не повышается (см. главу 62). Неонатальная желтуха, вызванная неконъюгированной гипербилирубинемией, является результатом незрелости экскреторной функции гепатоцитов или гемолиза, который повышает продукцию билирубина. Повышенный прямой билирубин может сопровождать многие потенциально серьезные заболевания (рис. 130.1, таблица 130.1). Следует направить все внимание на быструю диагностику заболеваний, поддающихся лечению, но потенциально смертельных без немедленного вмешательства, таких как атрезия желчных протоков и метаболические нарушения (галактоземия и тирозинемия).

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха

Желтуха при **внепеченочной билиарной атрезии** (атрезии желчевыводящих путей) обычно неочевидна сразу после рождения, но развивается в первую или вторую неделю жизни. Причиной является то, что внепеченочные желчные протоки присутствуют при рождении, но затем разрушаются в результате идиопатического воспалительного процесса. За исключением желтухи признаки болезни у таких младенцев первоначально отсутствуют. Поражение печени быстро прогрессирует до цирроза; симптомы портальной гипертензии со спленомегалией, асцитом, атрофией мышц и плохим набором веса проявляются в течение первых нескольких месяцев жизни. Без успешного хирургического дренажа на ранней стадии болезни (в идеале до 2-месячного возраста), прогрессирование до печеночной недостаточности неизбежно.

При **неонатальном гепатите** ребенок выглядит больным, у него заметна желтуха и увеличена печень. Специфических диагностических тестов не существует. Если выполняется биопсия печени, она выявляет характерные гигантские гепатоциты. Следует исключить инфекцию цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и сифилис. Гепатобилиарная сцинтиграфия обычно демонстрирует низкую степень поглощения изотопов и, в итоге, их экскрецию в кишечник. Прогноз для таких младенцев в целом благоприятный; в большинстве случаев заболевание разрешается спонтанно.

При **дефиците α_1-антитрипсина** клиническая картина практически не отличается от неонатального гепатита. Только у 10–20% младенцев с этим генетическим дефектом проявляется неонатальный холестаз. У 20–30% таких младенцев развивается хроническое поражение печени, которое может привести к циррозу и печеночной недостаточности. Угрожающий жизни дефицит α_1-антитрипсина развивается только у 3–5% больных. Дефицит α_1-антитрипсина является основным метаболическим нарушением, требующим пересадки печени.

Синдром Алажиля характеризуется хроническим холестазом с уникальными данными биопсии, демонстрирующими *недостаточность желчных протоков* в портальной триаде. Ассоциированные аномалии при некоторых (синдромальных) типах включают периферический стеноз легочной артерии или другие сердечно-сосудистые аномалии; гипертелоризм; необычное лицо с глубоко посаженными глазами, выступающим лбом и заостренным подбородком; позвонки в форме бабочки и дефект глаз — задний эмбриотоксон. Степень холестаза варьирует, но обычно он сохраняется пожизненно и связан с гиперхолестеринемией и сильным зудом. Прогрессирование до терминальной стадии печеночной недостаточности встречается редко. Иногда выполняется трансплантация печени для облегчения острейшего, неконтролируемого зуда.

Лабораторные и визуализационные исследования

Лабораторный подход к диагностике новорожденного с холестатической желтухой представлен в таблице 130.2. Неинвазивные исследования помогают поставить быстрый диагноз. Быстрые визуализационные исследования выполняются для оценки билиарной обструкции и других анатомических дефектов, которые можно устранить хирургически. Если необходимо исключить билиарную атрезию или сделать прогноз заболевания, показана биопсия печени (рис. 130.2).

Лечение

Лечением внепеченочной билиарной атрезии является хирургическая **процедура Касаи**, при которой неразвитые фиброзные зачатки желчных протоков удаляются и создается анастомоз по Ру с петлей тощей кишки. Операция должна быть выполнена до того, как ребенку исполнится 3 месяца; в этом возрасте она наиболее успешна. Даже при своевременно проведенной операции многим детям впоследствии требуется пересадка печени. Некоторые метаболические причины неонатального холестаза лечатся диетой (галактоземия) или лекарственными препаратами (тирозенемия); всем пациентам требуется поддерживающая терапия. Она включает добавки жирорастворимых витаминов (витамина A, D, E и K) и смеси, содержащие триглицериды с цепями средней длины, которые могут абсорбироваться без мицелл, сформированных желчными кислотами. Холеретические средства, такие как урсодезоксихолевая кислота, могут увеличивать отток желчи при некоторых заболеваниях.

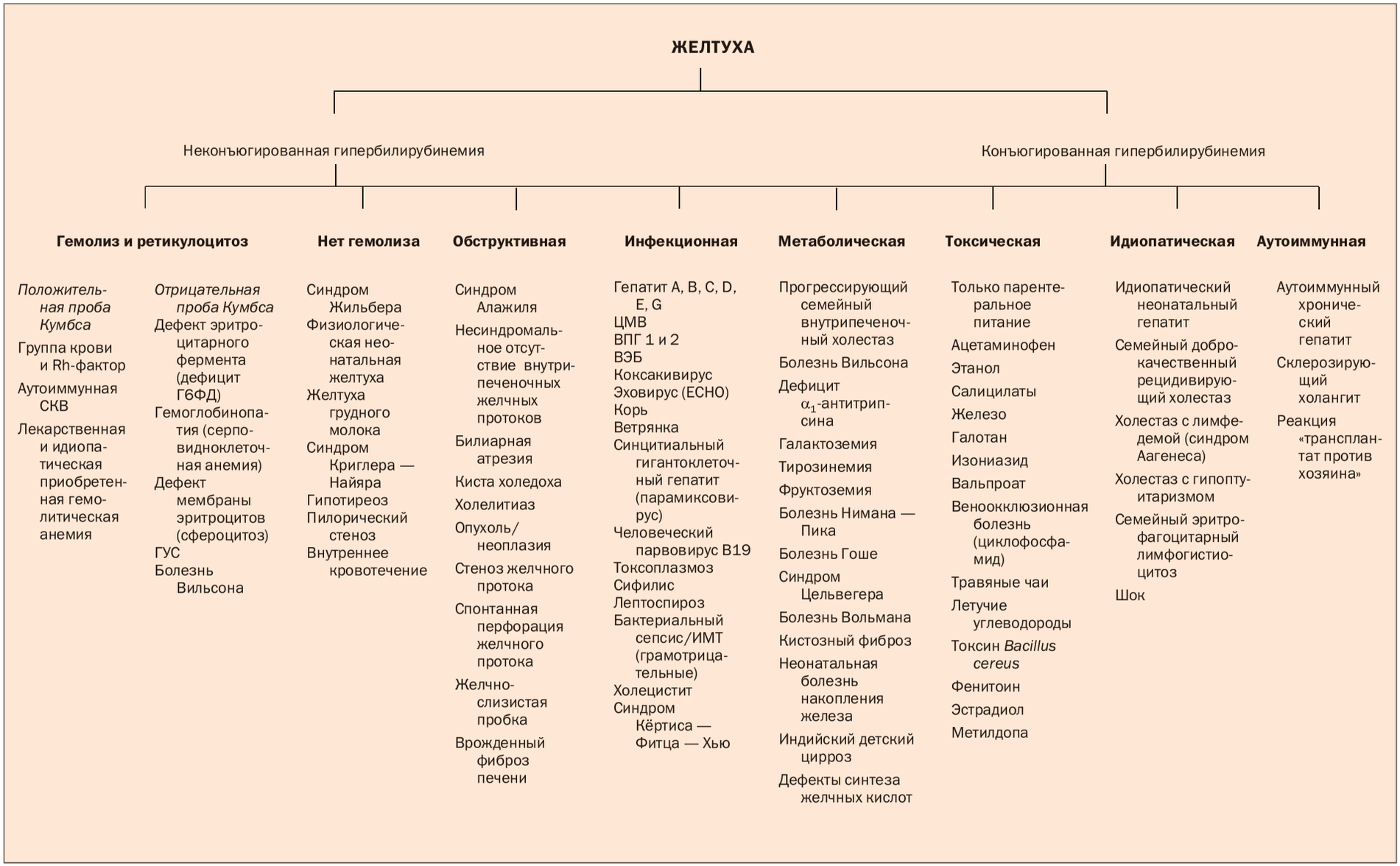


РИС. 130.1 Дифференциальный диагноз детской желтухи.
Сокращения: ВПГ — вирус простого герпеса, ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр, Г6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ГУС — гемолитический уремический синдром, ИМТ — инфекция мочевого тракта, СКВ — системная красная волчанка, ЦМВ — цитомегаловирус.

ТАБЛИЦА 130.1 Дифференциальный диагноз конъюгированной билирубинемии у младенцев

ОБСТРУКТИВНЫЕ/АНАТОМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	Болезнь Фарбера
Билиарная атрезия	Болезнь Нимана — Пика
Киста холедоха	Дефекты бета-окисления
Болезнь Кароли (кистозное расширение внутрипеченочных протоков)	Болезнь Гоше
Врожденный печеночный фиброз	**НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ**
Неонатальный склерозирующий холангит	**Первичные дефициты ферментов**
Стеноз желчных протоков	3β-гидрокси-Δ5-C27-стероид-дегидрогеназа/изомераза
Спонтанная перфорация желчного протока	Δ4-3-оксостероид-5β-редуктаза
Аномалии холедохо-панкреато-протокового соединения	Оксистерол-7α-гидроксилаза
Холетитиаз	**Вторичные**
Чрезмерно густая желчь или слизь	Синдром Цельвегера (цереброгепато-ренальный синдром)
Массы или новообразования	Младенческая болезнь Рефсума
ИНФЕКЦИИ	Синдром Смита — Лемли — Опитца
Бактериальный (грамотрицательный сепсис)	Другие ферментопатии
Инфекции мочевого тракта	Митохондриальные нарушения (респираторная цепь)
Листериоз	**Внутрипеченочный холестаз**
Сифилис	Синдром Алажиля (артериопеченочная дисплазия)
Токсоплазмоз	Несиндромальная недостаточность внутрипеченочных желчных протоков
Туберкулез	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз:
Цитомегаловирус	Тип 1: болезнь Байлера
Герпесвирусы (вирус простого герпеса, герпес-зостер, человеческий герпесвирус 6)	Тип 2: дефект насоса выведения желчных солей
Вирус краснухи	Тип 3: дефект канальцевого фосфолипидного транспортера
Вирус гепатита B	Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	Гренландский семейный холестаз (синдром Нильсена)
Коксакивирус	Североамериканский индейский цирроз
Эховирус	Наследственный холестаз с лимфедемой (синдром Аагенеса)
Парвовирус B19	**Связанные с токсинами или лекарствами**
Аденовирус	Холестаз, обусловленный исключительно парентеральным питанием
Корь	Хлоралгидрат
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	Домашние средства/траволечение
Дефицит α_1-антитрипсина	Веноокклюзионная болезнь
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	**Разные**
Дефицит цитрина	Идиопатический неонатальный гепатит
Неонатальный гемохроматоз (неонатальная болезнь накопления железа)	Аутоиммунная гемолитическая анемия с гигантоклеточным гепатитом
ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ	Шок или гипоперфузия (в том числе вследствие заболеваний сердца)
Пангипопитуитаризм	Обструкция кишечника
Гипотиреоз	Гистиоцитоз клеток Лангерганса
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ	Неонатальная красная волчанка
Галактоземия	Синдром Дубина — Джонсона
Наследственная непереносимость фруктозы (фруктоземия)	Североамериканский индейский детский цирроз
Болезнь накопления гликогена тип IV	Трисомии (18, 21)
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ	Врожденные нарушения гликозилирования
Тирозинемия	Синдром Кабуки
Гиперметионинемия	Синдром Донахью (лепреконизм)
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРОВ	Синдром артрогрипоза, холестатической пигментной болезни, почечной дисфункции
Болезнь Вольмана	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Болезнь накопления эфиров холестерина	

Модифицировано из: *Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff R, Sorrell MF, Maddrey WC, eds.* Schiff's Diseases of the Liver. *8th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1999:1370; Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds.* Liver Disease in Children. *2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 188.*

ТАБЛИЦА 130.2	Лабораторная и визуализационная оценка холестаза у новорожденных
ОЦЕНКА	**ОБОСНОВАНИЕ**
ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ	
Общий и прямой билирубин	Повышенная фракция прямого билирубина подтверждает холестаз
АСТ, АЛТ	Повреждения гепатоцитов
ГГТ	Повреждение/обструкция желчевыводящих путей
Эритроциты, галактоза-1-фосфат-уридилтрансфераза	Галактоземия
Уровень α_1-антитрипсина	Дефицит α_1-антитрипсина
Анализ и посев мочи	Инфекции мочевого тракта могут вызвать холестаз у новорожденных
Посев крови	Сепсис может вызвать холестаз
Сывороточные аминокислоты	Патологии аминокислот
Органические кислоты в моче	Органические ацидурии
Жирные кислоты с очень длинными цепями	Синдром Цельвегера, пероксисомные болезни
Профиль карнитина	Нарушения митохондриального окисления, окисления жирных кислот
Хлориды пота или анализ на мутации, вызывающие кистозный фиброз	Кистозный фиброз
Посев мочи на цитомегаловирус	Врожденная цитомегаловирусная инфекция
ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
УЗИ брюшной полости	Кисты холедоха, камни в желчном пузыре, массы, болезнь Кароли
ПОСЛЕДУЮЩИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Гепатобилиарная сцинтиграфия	Позволяет выявить билиарную атрезию
Гистопатология	
Чрескожная биопсия печени	Билиарная атрезия, идиопатический гигантоклеточный гепатит, дефицит α_1-антитрипсина

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, УЗИ — ультразвуковое исследование.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ (см. главу 113)

МОЛНИЕНОСНАЯ (ФУЛЬМИНАНТНАЯ) ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этиология и эпидемиология

Молниеносная (скоротечная, фульминантная) печеночная недостаточность определяется как тяжелая болезнь печени с развитием печеночной энцефалопатии в течение 8 недель после первоначальных симптомов в отсутствие хронического заболевания печени. Этиология включает вирусный гепатит, метаболические нарушения, аутоиммунный гепатит, ишемию, неопластические процессы и токсины (таблица 130.3).

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гепатомегалия

Печеночная недостаточность является мультисистемным заболеванием, связанным с комплексными взаимодействиями между печенью, почками, сосудистыми структурами, кишечником, центральной нервной системой и иммунной системой. Печеночная энцефалопатия характеризуется различной степенью нарушений (таблица 130.4). Дыхательные нарушения развиваются по мере увеличения печеночной недостаточ-

ТАБЛИЦА 130.3	Причины молниеносной печеночной недостаточности у детей
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ	
Неонатальный гемохроматоз	
Дефект электронно-транспортной цепи или другие митохондриальные дефекты	
Нарушения окисления жирных кислот	
Галактоземия	
Тирозинемия	
Наследственная непереносимость фруктозы	
Дефекты синтеза желчных кислот	
Болезнь Вильсона	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ	
Шок, гипотензия	
Врожденная сердечная недостаточность	
Синдром Бадда — Киари	
ИНФЕКЦИОННЫЕ	
Вирусы гепатита A и B	
Эховирус	
Коксакивирус	
Аденовирус	
Парвовирус	
Цитомегаловирус	
Сепсис	
Вирус простого герпеса	
НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ	
Острый лейкоз	
Лимфопролиферативная болезнь	
ТОКСИЧЕСКИЕ	
Ацетаминофен	
Вальпроевая кислота	
Фенитоин	
Изониазид	
Галотан	
Аманитовые грибы	
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ	
Аутоиммунный гепатит	
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	

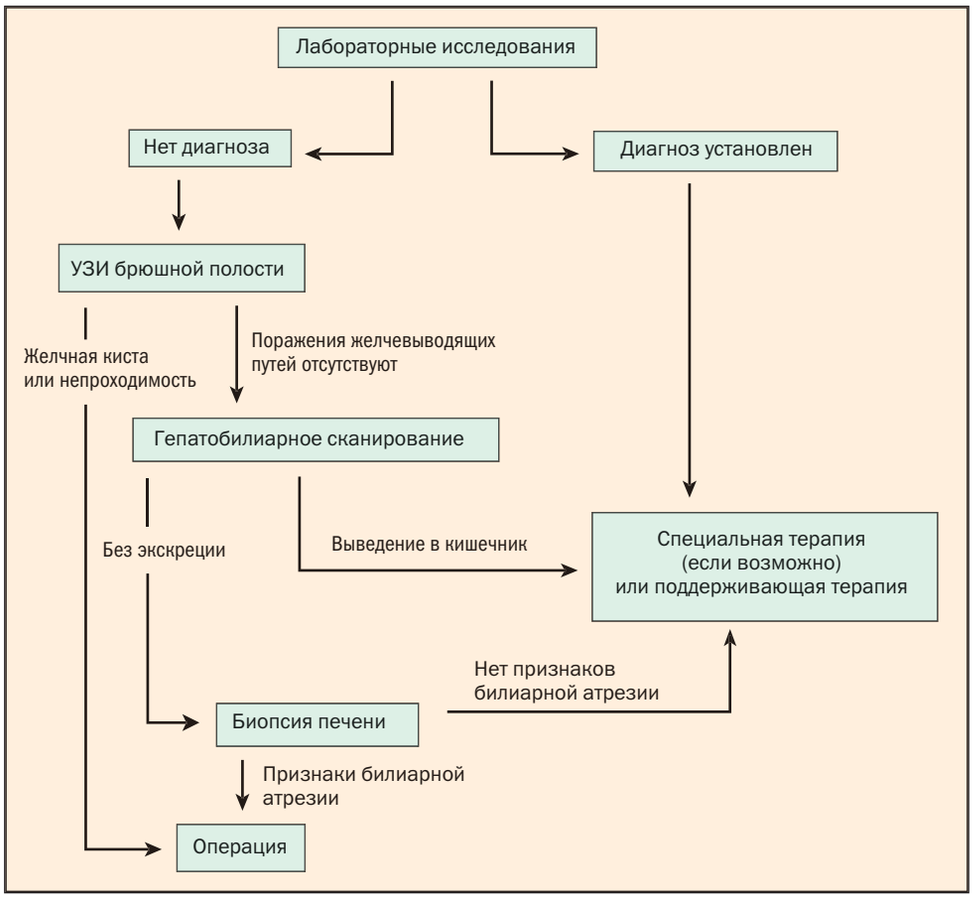


РИС. 130.2 Блок-схема для оценки неонатального холестаза

ности и требует вентиляционной поддержки уже на ранней стадии. Необходимо контролировать развитие гипогликемии, которая является результатом дефектного гликогенолиза и глюконеогенеза. Могут возникнуть нарушения почечной функции и почечная недостаточность, или **гепаторенальный синдром**. Этот синдром характеризуется сниженным выходом мочи, азотемией и низким содержанием натрия в моче. Асцит развивается вследствие гипоальбуминемии и нарушений регуляции водно-электролитного гомеостаза. Возникает повышенный риск инфекций, которые могут привести к смерти. Пищеводные варикозные узлы связаны с риском серьезного кровотечения, а гиперспленизм в результате портальной гипертензии приводит к тромбоцитопении.

Лабораторные и визуализационные исследования

Тест на свертываемость крови и сывороточный альбумин используются для оценки синтетической функции печени. Эти тесты часто неточны при переливании продуктов крови и факторов свертывания. Витамин К должен назначаться для максимизации способности печени синтезировать факторы II, VII, IX и X. Помимо измерения протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени, во многих медицинских центрах проводят серию измерений фактора V, который является чувствительным показателем синтетической функции. Следует также провести функциональные тесты почек, измерение электролитов, сывороточного аммония, а также анализы крови и мочи. При острой почечной недостаточности показана биопсия печени, для того чтобы оценить степень повреждения и вероятность восстановления. При наличии коагулопатии биопсия выполняется с использованием трансъяремного или хирургического доступа.

Лечение

Из-за угрозы жизни и сложности заболевания лечение осуществляется в отделении интенсивной терапии центров трансплантации печени. Лечение острой печеночной недостаточности поддерживающее; методом спасения жизни является пересадка печени. Поддерживающие меры приведены в таблице 130.5. По возможности корригируются метаболические нарушения, гипогликемия; осуществляется дыхательная поддержка; поддержка почечной функции; принимаются меры по минимизации печеночной энцефалопатии.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Этиология и эпидемиология

Хроническая болезнь печени в детском возрасте характеризуется развитием цирроза и его осложнений и прогрессированием до печеночной недостаточности. Причины могут быть врожденными или приобретенными. Основные врожденные нарушения, ведущие к хронической болезни

ТАБЛИЦА 130.4	Стадии печеночной энцефалопатии
СТАДИЯ I	
Бодрствование, тревожность	
Возбуждение, рассеянность	
Младенцы и маленькие дети — раздражительность, капризность	
Нормальные рефлексы	
Тремор, неразборчивый почерк	
Выполняет команды, соответствующие возрасту	
СТАДИЯ II	
Спутанность сознания и летаргия	
Драчливость или неадекватная эйфория	
Гиперактивные рефлексы	
Астериксис («порхающий» тремор)	
Целенаправленные движения сохранены, но может не выполнять команды	
СТАДИЯ III	
Ступор, но возможен выход из него	
Сонливость	
Несвязная речь	
Моторная реакция на боль	
Гиперрефлексия	
Гипервентиляция	
Астериксис	
СТАДИЯ IV	
Бессознательное состояние (неконтактен, не пробуждается)	
Отсутствие реакции или нецеленаправленная реакция на боль	
Гиперактивные рефлексы	
Нерегулярное дыхание	
Вялая реакция зрачков	
СТАДИЯ V	
Бессознательное состояние	
Гипоактивные рефлексы	
Вялый мышечный тонус	
Апноэ	
Фиксация зрачков	

печени, включают билиарную атрезию, тирозинемию, нелеченную галактоземию и дефицит α_1-антитрипсина. У более старших детей ведущими причинами являются гепатит B или C, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз и обструкция желчевыводящих путей в результате кист холедоха.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желудочно-кишечные кровотечения
Желтуха
Абдоминальные массы
Кровотечения

ТАБЛИЦА 130. 5	Лечение молниеносной печеночной недостаточности
Печеночная энцефалопатия	Избегать седативных средств Лактулоза через назогастральный зонд — начать с дозы 1–2 мл/кг/день, затем корректировать дозу до получения мягкого стула несколько раз в день Рифаксимин или неомицин Клизма при запоре Искусственная вентиляция на стадии III и IV
Коагулопатия	Свежезамороженная плазма только при активном кровотечении, частые анализы показателей свертываемости Переливание тромбоцитов, если показано
Гипогликемия	Внутривенная глюкоза с ≥ 10%-ным раствором декстрозы, электролиты по показаниям
Асцит	Ограничение жидкости до 50–60% от обычного Ограничение соли до 0,5–1 мЭкв/кг/день Мониторинг центрального венозного давления для поддержания адекватного внутрисосудистого объема (избегать почечной недостаточности)
Почечная недостаточность	Поддержание адекватного внутрисосудистого объема, добавление альбумина при необходимости Диуретики Вазоконстрикторы Диализ или гемофильтрация Обменное переливание крови Пересадка печени

Хроническая болезнь печени характеризуется последствиями портальной гипертензии, нарушением гепатоцеллюлярной функции и холестазом. Портальная гипертензия, вызванная циррозом, повышает риск желудочно-кишечного кровотечения, асцита и снижения печеночного кровотока. Кровь, поступающая в воротную вену из селезеночных и брыжеечных вен, направляется в коллатеральную циркуляцию в обход печени, увеличивая эти крошечные (коллатеральные) сосуды в пищеводе, желудке и брюшной полости. **Варикозные узлы в пищеводе** особенно подвержены разрыву, однако кровотечение может развиться из геморроидальных вен, разбухшей слизистой оболочки и венозных узлов желудка. **Асцит** развивается в результате просачивания ультрафильтрата с поверхности висцеральных органов под действием высокого давления и может инфицироваться (спонтанный бактериальный перитонит); асцит может быть массивным, причинять дискомфорт и нарушать дыхание. Селезенка увеличивается в результате нарушенного венозного оттока, что приводит к избыточному удалению тромбоцитов и лейкоцитов из циркуляции; это повышает риск кровотечения и инфекции.

Нарушения гепатоцеллюлярной функции связано с витамин-К-дефицитной коагулопатией; низким уровнем альбумина в сыворотке, повышенным содержанием аммония и **печеночной энцефалопатией**. Отведение портального кровотока от печени через коллатеральную циркуляцию усугубляет этот процесс. У ребенка развивается недомогание, он плохо ест, что ведет к мышечной слабости и другим последствиям.

Хронический холестаз вызывает неукротимый зуд и усугубление желтухи. Уменьшение экскреции желчных кислот нарушает абсорбцию жиров и жирорастворимых

ТАБЛИЦА 130.6 Лабораторные и визуализационные исследования при хронической болезни печени

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ	АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза
Уровень сывороточного α_1-антитрипсина	Общий и прямой билирубин
Фенотип α_1-антитрипсина (при низком уровне)	Сывороточный холиглицин или желчные кислоты
Сывороточный церулоплазмин	Сывороточный холестерин
Хлориды пота, генные тесты на кистозный фиброз (если есть подозрения)	УЗИ печени и желчных протоков
Тесты на другие заболевания (если есть клинические признаки/лабораторные данные)	Допплеровская ультрасонография печеночных сосудов*
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ	Магнитно-резонансная холангиография*
HBsAg	Магнитно-резонансная ангиография печеночных сосудов*
Вирусная ДНК гепатита B, HBeAg (если тест на HBsAg положительный)	Чрескожная или эндоскопическая холангиография*
Антитела к вирусу гепатита C	Биопсия печени*
Подтверждающий тест на антитела к гепатиту C (если первый тест положительный)	**АНАТОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**
	УЗИ печени, поджелудочной железы и билиарного дерева
Вирусная РНК гепатита C, генотип (если тест положительный)	При подозрении на билиарный процесс рассмотреть возможность магнитно-резонансной холангиографии или ЭРХПГ
АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ	
Антиядерные антитела	Биопсия печени — если требуется для диагноза или прогноза
Антитела к микросомам печени и почек	**ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА**
Антигладкомышечные антитела	Рост, вес, толщина кожной складки
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Уровень 25-гидроксивитамина D
Общий сывороточный IgG (обычно повышен)	Уровень витамина A
ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ И СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ	Уровень витамина E
Протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время	Протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время до и после назначения витамина K
Сывороточный аммоний	Сывороточный альбумин и преальбумин
Анализ крови с определением количества тромбоцитов	
Сывороточный альбумин	

* Если показано для получения специфической анатомической информации.
Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, HBeAg — ранний антиген гепатита B, HBsAg — поверхностный антиген гепатита B.

витаминов, что способствует снижению нутритивного статуса. Дефицит витамина K приводит к снижению продукции факторов свертывания II, VII, IX и X и повышает риск кровотечения. Дефицит витамина E вызывает гематологические и неврологические осложнения, если его не корригировать.

Лабораторные и визуализационные исследования

Лабораторные исследования включают тесты, направленные на выявление основного заболевания, и тесты, контролирующие состояние пациента. Ребенок, у которого признаки хронической болезни печени появились впервые, должен пройти стандартное обследование (таблица 130.6). Мониторинг должен включать коагулограмму, тесты сывороточных электролитов и почечной функции, полный анализ крови с определением количества тромбоцитов, трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы через определенные временные интервалы. Частота тестирования зависит от скорости прогрессирования болезни. Асцитическая жидкость должна исследоваться на инфекции с помощью посева и определения числа клеток; обычно концентрация альбумина в асцитической жидкости ниже, чем в сыворотке.

Лечение

Хроническая болезнь печени требует комплексного лечения. Поддерживающая терапия для каждой из многочисленных проблем, которые могут встретиться у таких пациентов, представлена в таблице 130.7. В конечном итоге выживание зависит от возможности трансплантации пациенту донорской печени. Если трансплантация невозможна или откладывается, пациент должен получать паллиативную терапию; можно рассмотреть установку портосистемных шунтов. Трансъяремный внутрипеченочный портосистемный шунт представляет собой расширяющийся стент, помещаемый между печеночной веной и ветвью воротной вены в пределах паренхимы печени. Эта процедура выполняется с помощью катетера, вводимого через яремную вену, и не является хирургической. Все портосистемные шунты увеличивают риск печеночной энцефалопатии.

ТАБЛИЦА 130.7 Лечение хронической болезни печени

ПРОБЛЕМА	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ	ЛЕЧЕНИЕ
ЖК варикозное кровотечение	Рвота с кровью, ректальное кровотечение, мелена, анемия	Анализ крови, коагулограмма, допплеровская ультрасонография, МР-ангиография, эндоскопия	Инфузия соматостатина (октреотида); лигирование варикозных вен или склеротерапия; пропранолол для снижения давления в портальной системе; блокаторы кислоты; ТВПШ или хирургический портосистемный шунт, если невозможна трансплантация
Асцит	Вздутие живота, сдвигающийся глухой звук и волна жидкости, нарушения дыхания, спонтанный бактериальный перитонит	УЗИ брюшной полости, диагностический парацентез, измерение альбумина в асцитической жидкости (+ сывороточный альбумин), количество клеток (лейкоцитов), посев жидкости в пробирках для посева крови	Ограничение натрия до 0,5–1 мЭкв/кг/день; ограничение жидкости, мониторинг почечной функции; лечение перитонита и портальной гипертензии Может потребоваться центральный портосистемный шунт
Нарушения питания	Мышечная атрофия, дефицит жирорастворимых витаминов, плохой набор веса, слабость	Коагулограмма, сывороточный альбумин, уровень 25-гидроксивитамина D; витамина E, витамина A	Добавки витаминов A, D, E и K (использовать водорастворимую форму); при необходимости дополнительное питание — назогастральное или парентеральное
Печеночная энцефалопатия	Раздражительность, спутанность сознания, летаргия, сонливость, кома	Сывороточный аммоний	Лактулоза перорально или через назогастральный зонд; избегать наркотиков и седативных средств; трансплантация печени

Сокращения: ЖК — желудочно-кишечный, МР — магнитно-резонансная, ТВПШ — трансъяремное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, УЗИ — ультразвуковое исследование.

ОТДЕЛЬНЫЕ ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Болезнь Вильсона



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха
Гепатомегалия
Непроизвольные движения
Гипокальциемия

Болезнь Вильсона характеризуется аномальным накоплением меди в печени, что приводит к повреждению гепатоцитов, дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) и гемолитической анемии. Это аутосомно-рецессивный признак, вызванный мутацией гена *ATP7B*. Кодируемый этим геном белок действует как АТФ-зависимый насос для выведения меди. **Диагноз** ставится на основании сниженных сывороточных уровней церулоплазмина, повышенной суточной экскреции меди с мочой, наличия колец Кайзера — Флейшера на радужной оболочке глаза, признаков гемолиза и повышенного содержания меди в печени. У любого из пациентов один или более этих признаков могут отсутствовать. **Клиническая картина** также варьирует, однако симптомы редко проявляются до 3-летнего возраста. Могут преобладать неврологические аномалии, включая тремор, снижение успеваемости в школе, ухудшение почерка, психиатрические проблемы. Анемия может быть первым замеченным симптомом. Печеночные симптомы включают желтуху, «паучьи» гемангиомы, портальную гипертензию и ее последствия, молниеносную печеночную недостаточность. **Лечение** состоит в назначении хелаторов меди (пеницилламин или триентин) и интервальном мониторинге экскреции меди в моче. Соли цинка часто заменяют хелирующие препараты, после того как терапия хелаторами успешно снижает запасы меди в организме. Адекватная терапия должна продолжаться пожизненно, чтобы предотвратить ухудшение функции печени и ЦНС.

Аутоиммунный гепатит

Иммуно-опосредованное повреждение печени может быть первичным или ассоциироваться с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника или системная красная волчанка. **Диагноз** ставится на основании повышения общего сывороточного IgG и наличия аутоантител, чаще всего антиядерных, антигладкомышечных и антител к микросомам печени и почек. Биопсия печени показывает наличие богатых плазматическими клетками портальных инфильтратов с частичным некрозом. Для **лечения** первоначально используют кортикостероиды, обычно с добавлением иммуносупрессоров после достижения ремиссии. Дозы стероидов постепенно уменьшают до минимально эффективных для снижения побочных эффектов. Многим пациентам требуется пожизненная иммуносупрессия, однако некоторые могут прекратить лечение через несколько лет и оставаться под медицинским наблюдением, чтобы избежать рецидивов.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется наличием макровезикулярных жировых изменений в гепатоцитах при биопсии. Могут присутствовать различные степени воспаления и фиброза. Заболевание встречается у детей, страдающих ожирением, иногда в сочетании с инсулинорезистентностью (диабет 2-го типа) и гиперлипидемией. Это заболевание можно подозревать у детей с выраженным ожирением с или без диабета 2-го типа, у которых повышены печеночные ферменты и нет другой идентифицируемой причины. Неалкогольная жировая болезнь печени может привести к значительным фиброзным изменениям. Лечение состоит в снижении веса и повышении физической активности. Некоторую пользу приносит витамин E. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и гиперлипидемию, а также стабильно снижать вес. Прогрессирование до терминальной печеночной недостаточности идет медленно.

ГЛАВА 131

Болезни поджелудочной железы

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этиология и эпидемиология

Причиной неадекватной пищеварительной функции поджелудочной железы в 95% случаев является **кистозный фиброз** (**муковисцидоз**) (см. главу 137). Дефект гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза — *CFTR* — приводит к выработке густых секретов в легких, кишечнике, поджелудочной железе и желчных протоках. Функция поджелудочной железы часто нарушается еще до рождения. Некоторые мутации приводят к менее серьезным нарушениям функции *CFTR* и более позднему началу легочного заболевания и панкреатической недостаточности. Реже причинами панкреатической недостаточности являются *синдром Швахмана — Даймонда* и *синдром Пирсона* в развитых странах и тяжелое истощение — в развивающихся странах.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

«Неспособность к процветанию»

Для детей с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы характерен частый (несколько раз в день), объемный, дурно пахнущий стул, в котором обычно присутствуют масляные и жировые вкрапления. Как правило, у них повышенный аппетит из-за массивной мальабсорбции жиров, сложных углеводов и белков. При несвоевременной диагностике и запоздалом лечении у таких детей неизменно отмечается «неспособность к процветанию» (*англ.* Failure to Thrive). Важно отличать детей с мальабсорбцией в результате дисфункции поджелудочной железы от пациентов с кишечными заболеваниями, нарушающими пищеварение и абсорбцию; поэтому при подозрении на панкреатическую недостаточность необходимы соответствующие лабораторные тесты для исключения таких заболеваний, как целиакия и воспалительное заболевание кишечника.

Лабораторные и визуализационные исследования

Тестирование панкреатической функции сложное. Прямое измерение концентрации ферментов в панкреатическом соке, полученном с помощью аспирации, не является рутинной процедурой, поскольку представляет технические трудности. Анализ кала обычно выявляет непереваренные жиры. Тест на фекальный жир дает количественную оценку абсорбции жиров (фекальное окрашивание суданом) или полуколичественное измерение (72-часовое определение фекального жира) нарушения пищеварения жиров. Еще один способ оценки функции поджелудочной железы — это определение наличия панкреатических ферментов в стуле. Наиболее точным из этих методов является измерение **фекальной эластазы-1** с помощью иммуноанализа. Сниженная концентрация этого фермента свидетельствует о недостаточности поджелудочной железы.

Лечение

Наиболее эффективной терапией является замещение недостающих панкреатических ферментов. Панкреатические ферменты выпускаются в виде капсул, содержащих кишечнорастворимые микросферы. Покрытие этих микросфер предохраняет их от растворения желудочной кислотой. Если ребенок не может глотать капсулы, их содержимое можно высыпать на ложку с мягкой пищей, например с яблочным пюре. Следует избегать чрезмерного использования ферментов, поскольку высокие дозы (> 6000 ЕД/кг/прием пищи) могут вызвать фиброз толстой кишки. У младенцев обычная доза составляет 2000–4000 ЕД липазы на 120 мл молочной смеси. Детям до 4 лет назначают дозу 1000 ЕД/кг/прием пищи. Более старшим детям достаточно 500 ЕД/кг/прием пищи. Доза может повышаться для контроля стеатореи, однако не следует превышать дозу 2500 ЕД/кг/прием пищи. Использование антагонистов рецепторов H_2 или ингибиторов протонной помпы может повысить эффективность панкреатических ферментов, усиливая их высвобождение из микросфер и снижая их инактивацию кислотой.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Этиология и эпидемиология

Экзокринная поджелудочная железа вырабатывает многочисленные протеолитические ферменты, включая трипсин, химотрипсин и карбоксипептидазу. Они продуцируются в виде неактивных проферментов для защиты поджелудочной железы от самопереваривания. Трипсин активируется энтерокиназой, ферментом кишечной щеточной каймы. После активации трипсин расщепляет другие протеолитические проферменты до их активного состояния. Ингибиторы протеазы, находящиеся в панкреатическом соке, ингибируют раннюю активацию трипсина; присутствие участков самопереваривания на молекуле трипсина запускает петлю обратной связи и инактивирует фермент. Панкреатит развивается, когда пищеварительные ферменты активируются внутри поджелудочной железы, вызывая ее повреждение. Факторы, провоцирующие острый панкреатит, отличаются у взрослых и детей. У взрослых большинство эпизодов связаны с употреблением алкоголя или желчными камнями. У детей большинство случаев являются идиопатическими или обусловлены приемом лекарственных препаратов. Некоторые случаи могут быть вызваны кистозным фиброзом, гипертриглицеридемией, желчным микролитиазом, травмами или вирусными инфекциями. В оставшихся случаях причинами становятся коллагеновые сосудистые заболевания и паразитарные инфестации (таблица 131.1).

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Рвота
Гипонатриемия
Гипокальциемия

ТАБЛИЦА **131.1**	Причины острого панкреатита у детей
ОБСТРУКТИВНЫЕ	
Холелитиаз или билиарный сладж	
Киста холедоха	
Разделенная поджелудочная железа (pancreas divisum)	
Аномалии соединения общего желчного и панкреатического протоков	
Кольцевая поджелудочная железа	
Обструкция фатеровой ампулы (масса, воспаление вследствие болезни Крона)	
Аскаридозная инфекция	
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ТОКСИНЫ	
L-аспарагиназа	
Вальпроевая кислота	
Азатиоприн и 6-меркаптопурин	
Диданозин	
Пентамидин	
Тетрациклин	
Опиоиды	
Мезаламин	
Сульфасалазин	
Алкоголь	
Каннабис	
СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Воспалительное заболевание кишечника	
Гемолитический уремический синдром	
Диабетический кетоацидоз	
Коллагеновая сосудистая болезнь	
Болезнь Кавасаки	
Шок	
Серповидноклеточная болезнь	
ИНФЕКЦИИ	
Сепсис	
Паротит	
Коксакивирус	
Цитомегаловирус	
Вирус варицелла-зостер	
Вирус простого герпеса	
Микоплазма	
Аскариды	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ	
Кистозный фиброз — мутации гена *CFTR*	
Наследственный панкреатит — мутации генов *SPINK, PRSS1* и *CTRC*	
ДРУГИЕ	
Травма	
Гиперлипидемия	
Гиперкальциемия	
Аутоиммунный панкреатит	

Острый панкреатит проявляется относительно быстрым началом боли, обычно в эпигастральной области. Боль может иррадиировать в спину и почти всегда усиливается после еды. Пациент часто двигается, чтобы найти комфортное положение. В большинстве случаев присутствует тошнота и рвота. Боль продолжительная, сильная и требует принятия анальгетиков. Тяжелый панкреатит приводит к кровотечению, проявляющемуся в виде экхимозов на боках (симптом Грея Тёрнера) или вокруг пупка (симптом Куллена). Разрыв малого панкреатического протока может привести к развитию псевдокисты, которая характеризуется сильной персистирующей болью, болезненностью при надавливании и пальпируемой массой. Некроз и скопление жидкости могут вызвать у пациентов с тяжелым панкреатитом инфекционные осложнения, поэтому врач не должен упускать из виду лихорадку и признаки сепсиса.

Лабораторные и визуализационные исследования

Диагноз острого панкреатита основан на присутствии двух из следующих трех критериев: боль в животе, по характеру и локализации соответствующая панкреатиту (обычно сильная боль в эпигастрии); уровни амилазы и/или липазы, более чем в три раза превышающие верхний предел нормы; и/или характерные признаки на визуализационном исследовании. Острый панкреатит не всегда легко диагностируется. Панкреатические ферменты высвобождаются в кровоток при повреждении поджелудочной железы, и неспецифическое увеличение уровня ферментов встречается довольно часто. По мере прогрессирования острого панкреатита уровень амилазы обычно снижается быстрее, чем уровень липазы, что позволяет использовать этот тест на поздней стадии заболевания.

Поскольку анализы уровня ферментов не обладают 100%-ной чувствительностью и специфичностью, в диагностике панкреатита важны визуализационные исследования. При остром панкреатите отек присутствует почти всегда, за исключением самых легких случаев. Ультразвук способен выявить отек и является обязательной частью диагностического подхода. Если вышележащий кишечный газ не позволяет четко визуализировать поджелудочную железу, используется компьютерная томография (КТ). КТ-сканирование выполняется с контрастом, вводимым перорально или внутривенно, для лучшей интерпретации результатов. УЗИ и КТ таже позволяют выявлять и отслеживать развитие **псевдокист** и расширение протоков вследствие обструкции. Другая важная причина использования визуализационных методов на ранней стадии состоит в исключении наличия желчных камней, поэтому необходимо визуализировать печень, желчный пузырь и общий желчный проток. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография может использоваться для выявления анатомических вариантов, способствующих развитию панкреатита.

Лечение

Доказанного специального лечения острого панкреатита не существует. Если выявлена причина, предрасполагающая к развитию панкреатита, например лекарственная реакция или камень, закупоривающий сфинктер Одди, лечение должно быть направлено на ее устранение. Жидкостная реанимация необходима из-за рвоты и потерь жидкости в третьем пространстве. Необходимо также обезболивание. Пероральное, назогастральное или назоеюнальное кормление может быть начато на ранней стадии, и, если оно хорошо переносится, может улучшить исход. Если это невозможно, используют парентеральное питание. Энтеральное питание дает меньше осложнений и обеспечивает более быстрое

выздоровление по сравнению с парентеральным. Антибиотики назначаются, если у пациента поднимается температура и присутствует значительный некроз поджелудочной железы или есть лабораторное подтверждение инфекции. Лучшим выбором считаются антибиотики широкого спектра действия, например имипенем.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Этиология и эпидемиология

Хронический панкреатит определяется как рецидивирующие или персистирующие приступы панкреатита, которые приводят к необратимым морфологическим изменениям в структуре поджелудочной железы. Они включают рубцевание протоков с нерегулярными участками сужения и расширения (симптом «бус»), фиброз паренхимы и потерю ацинарной и островковой ткани. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы и сахарный диабет могут быть результатом длительного хронического панкреатита. У большинства пациентов приступы дискретные: острые симптомы повторяются, однако хроническая боль может присутствовать постоянно. Причины хронического панкреатита включают наследственность и мягкие фенотипы кистозного фиброза, связанные с панкреатической недостаточностью. Семейная форма заболевания вызывается одной из нескольких известных мутаций в гене трипсиногена. Эти мутации приводят к облитерации сайтов аутолиза на молекуле трипсина; тем самым нарушается петля обратной связи, ингибирующая активацию трипсина. Для этих мутаций существуют генетические тесты. Может также быть выполнено генетическое тестирование на кистозный фиброз, однако оно должно включать тесты на менее распространенные мутации, связанные с панкреатической функцией. Тест на хлориды пота является менее дорогим, и у большинства пациентов он положительный. Реже встречаются мутации в генах *SPINK1* (кодирует ингибитор трипсина), *PRSS1* (ген катионного трипсиногена) и *CTRC* (ген химотрипсина С).

Клинические проявления

Дети с хроническим панкреатитом периодически испытывают приступы острого панкреатита. Повреждение панкреатических протоков предрасполагает к постоянным приступам из-за их рубцевания, застоя секретов, образования камней и воспаления. Потеря экзокринной и эндокринной ткани поджелудочной железы приводит к недостаточности обеих ее функций. Прежде чем экзокринная недостаточность поджелудочной железы станет клинически очевидной, должно быть разрушено более 90% ее массы; это является поздним осложнением хронического панкреатита и развивается не во всех случаях. Хроническая боль представляет серьезную проблему у большинства пациентов. Приступы могут повторяться неоднократно, но не всегда требуют госпитализации.

Лабораторные и визуализационные исследования

Лабораторный диагноз хронического панкреатита подобен диагнозу острого панкреатита, однако при значительной потере панкреатической ткани повышение у пациентов уровней амилазы и липазы становится менее вероятным. Наблюдение также должно включать мониторинг осложнений, вызванных хроническим повреждением ткани поджелудочной железы, включая сахарный диабет и нарушение функции панкреатических и желчных протоков. Визуализация выполняется с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). ЭРХПГ позволяет осуществить также терапевтическое вмешательство для удаления камней, расширения стриктур и помещения стентов для усиления движения панкреатического сока. Альтернативой ЭРХПГ является магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Кальцификаты могут быть обнаружены на рентгенограмме. Диагностическое тестирование для определения этиологии хронического панкреатита включает генетические тесты на наследственный панкреатит и кистозный фиброз и тест на хлориды пота.

Лечение

Лечение в основном поддерживающее. Потенциальные виды терапии с недоказанной пока эффективностью включают ежедневное использование добавок, содержащих панкреатические ферменты; октреотид (соматостатин) для устранения ранних приступов; диету с низким содержанием жиров и ежедневную антиоксидантную терапию. Диету необходимо использовать осторожно, поскольку чрезмерные ограничения могут привести к недоеданию и истощению. Интервенционная ЭРХПГ может устранить стриктуры и удалить камни, а процедура хирургического дренажа убирает компрессию расширенных панкреатических протоков путем продольной панкреатоеюностомии, что приносит некоторое облегчение.

ГЛАВА 132

Перитонит

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Брюшина состоит из одного слоя мезотелиальных клеток, покрывающего все внутрибрюшные органы. Часть брюшины, покрывающая брюшную стенку, происходит из нижележащих соматических структур и иннервируется соматическими нервами. Часть брюшины, покрывающая висцеральные органы, происходит из висцеральной мезодермы и иннервируется немиелинизированными висцеральными афферентами. Причиной воспаления брюшины (перитонита) обычно является инфекция, однако перитонит может быть вызван экзогенными раздражителями в результате проникающей травмы или хирургических процедур, радиацией или эндогенными раздражителями, такими как меконий. Инфекционный перитонит может быть острым осложнением кишечного воспаления или перфорации (при аппендиците), а также может развиться в результате заражения уже существующего асцита, связанного с болезнью почек, сердца или печени. Если нет другого внутрибрюшного источника, говорят о **спонтанном бактериальном пе-**

ритоните. Спонтанный бактериальный перитонит обычно вызывается пневмококком или, реже, *Escherichia coli.*

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе

Перитонит характеризуется выраженной абдоминальной болезненностью при осмотре. Характерно усиление болезненности при внезапном ослаблении давления. Пациенты стараются минимизировать движения из-за раздражения брюшины и боли. Лихорадка присутствует не всегда, поэтому ее отсутствие не должно исключать диагноз. У пациентов, принимающих кортикостероиды по поводу других заболеваний (например, нефротического синдрома), лихорадка и болезненность менее выражены.

Лабораторные и визуализационные исследования

Анализ крови должен быть направлен на выявление характера воспаления и его причины. Повышение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов указывают на инфекцию. У детей старше 5 лет ведущей причиной является аппендицит. Определение общего сывороточного белка, альбумина и анализ мочи выполняются для исключения нефротического синдрома. Тесты печеночной функции помогают исключить хроническую болезнь печени, вызывающую асцит. Лучшим способом диагностики при подозрении на перитонит является взятие образца перитонеальной жидкости с помощью иглы или катетера (парацентез). При спонтанном бактериальном перитоните жидкость содержит большое количество нейтрофилов (более 250 клеток/мм^3). Другие анализы перитонеальной жидкости должны включать определение амилазы (для исключения панкреатического асцита), посев, определение альбумина и концентрации лактатдегидрогеназы. Для культивирования крупный образец жидкости должен быть помещен в аэробные и анаэробные пробирки для посева крови немедленно после получения.

Аппендицит диагностируется с помощью УЗИ или компьютерной томографии. При подозрении на другие чрезвычайные состояния, такие как заворот средней кишки, мекониевый илеус, пептическую язву или другие заболевания, которые могут вызвать перфорацию ЖКТ, проводятся соответствующие тесты.

Лечение

Перитонит, вызванный внутрибрюшным хирургическим процессом, таким как аппендицит или проникающая рана, лечится хирургически. Спонтанный бактериальный перитонит требует назначения антибиотиков широкого спектра действия, активных против резистентных пневмококков и кишечных бактерий. Цефотаксим обычно эффективен в качестве первоначальной терапии, до получения результатов посева и определения антибиотикочувствительности. При подозрении на перфорацию внутренних органов назначают антибиотики, эффективные против анаэробов (метронидазол).

Рекомендуемая литература

Belsha D, Bremner R, Thomson M. Indications for gastrointestinal endoscopy in childhood. *Arch Dis Child*. 2016; 101(12): 1153–1160.

Brown LK, Beattie RM, Tighe MP. Practical management of functional abdominal pain in children. *Arch Dis Child*. 2015; 101(7): 677–683.

Clark MB, Slayton RL, Segura A, et al. Fluoride use in caries prevention in the primary care setting. *Pediatrics*. 2014; 134(3): 626–633.

Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in children. *BMJ*. 2015; 350: g7703.

Ediger TR, Hill ID. Celiac disease. *Pediatr Rev*. 2014; 35(10): 409–415. PMID:25274968.

Fell JM, Muhammed R, Spray C, et al. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 469–474. PMID:26553909.

Gailey DG. Feeding infants with cleft and the postoperative cleft management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016; 28(2): 153–159.

Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015; 15: 192.

Horslen S. Acute liver failure and transplantation in children. *S Afr Med J*. 2014; 104(11 Pt 2): 808–812.

Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, et al. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 475–480. PMID:26553907.

Khalaf R, Phen C, Karjoo S, et al. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016; 19(1): 1–11.

Kim JS. Acute abdominal pain in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013; 16(4): 219–224.

Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(2): 230–243.

Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Emerg Med*. 2013; 66(1): 95–104.

Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(3): 379–393.

Moyer VA. Prevention of dental caries in children from birth through age 5 years: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*. 2014; 133(6): 1102–1111.

Neidich GA, Cole SR. Gastrointestinal bleeding. *Pediatr Rev*. 2014; 35(6): 243–253, quiz 254.

Papadopolou A, Koletzo S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58: 107–118.

Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: an overview. *World J Hepatol*. 2015; 7(3): 392–405.

Pohl JF, Uc A. Paediatric Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31(5): 380–386. PMID:26181572.

Preece ER, Athan E, Watters DA, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a rare mimic of acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2012; 82(4): 283–284.

Reilly S, Reid J, Skeat J, et al. ABM clinical protocol #18: guidelines for breastfeeding infants with cleft lip, cleft palate, or cleft lip and palate, revised 2013. *Breastfeed Med*. 2013; 8(4): 349–353.

Sahn B, Bitton S. Lower gastrointestinal bleeding in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016; 26(1): 75–98.

Saito JM. Beyond appendicitis: evaluation and surgical treatment of pediatric acute abdominal pain. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(3): 357–364.

Schwimmer JB. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016; 63(5): 1718–1725.

Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (10): CD008227, PMID:25310479.

Srinath AI, Lowe ME. Pediatric pancreatitis. *Pediatr Rev*. 2013; 34(2): 79–90. PMID: 23378615.

Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(2): 258–274.

Teo S, Walker A, Steer A. Spontaneous bacterial peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(12): 1069–1071.

van Heurn LW, Pakarinen MP, Wester T. Contemporary management of abdominal surgical emergencies in infants and children. *Br J Surg*. 2014; 101(1): e24–e33.

Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges. *J Hepatol*. 2016; 65(3): 631–642.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 126

Оценка состояния пищеварительной системы

- Данные анамнеза и тщательного целенаправленного физикального осмотра должны использоваться для формирования диагностической гипотезы и плана обследования.
- Чрезвычайные хирургические ситуации, такие как обструкция кишечника или аппендицит, должны быть как можно скорее диагностированы, если ребенок поступил с острой болью в животе. Отличительные особенности таких ситуаций включают боль, сопровождающуюся рвотой, болезненностью при пальпации, ригидность брюшной стенки или защитную реакцию.
- Внекишечные заболевания (нижнедолевая пневмония, пиелонефрит) также могут вызывать боль в животе.
- При оценке рецидивирующей боли в животе полное обследование должно включать не только медицинскую оценку, но и степень функциональных нарушений, таких как пропуски школьных занятий, а также оценку психосоциальных факторов, влияющих на боль.
- Рецидивирующая боль в животе отмечается у 10% детей школьного возраста и часто является функциональной.
- При оценке пациентов с рвотой необходимо помнить, что рвота (сильные толчки, которым обычно предшествует тошнота) отличается от регургитации, которая происходит без усилий и не сопровождается тошнотой.
- Рвота у новорожденных часто означает кишечную обструкцию (пилорический стеноз или заворот кишки); при наличии ацидоза, гипогликемии или гипераммониемии следует рассмотреть вероятность врожденных ошибок метаболизма.
- При лечении пациента с желудочно-кишечным кровотечением в первую очередь необходимо обеспечить жидкостную реанимацию и тканевую оксигенацию/перфузию.
- Причиной острой диареи часто является вирусный гастроэнтерит (ротавирус, норовирус). Дизентерия, как правило, сопровождается лихорадкой, болью и диареей с кровью и слизью.
- Безболезненное ректальное кровотечение у 2-летнего ребенка может указывать на дивертикул Меккеля; у более старших детей, помимо этого, можно предположить полип.

ГЛАВА 127

Ротовая полость

- Многие системные заболевания могут оказывать влияние на ротовую полость; это может продемонстрировать тщательный осмотр. Примеры включают синдром Пейтца — Егерса, болезнь Крона, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), болезнь Аддисона и лейкоз.
- Молочные зубы прорезываются в определенной последовательности и в определенном возрасте. Значительная задержка прорезывания может быть связана с гипотиреозом, синдромом Дауна и другими заболеваниями.
- Расщелина губы и нёба является довольно распространенным врожденным дефектом. Сочетание расщепленной губы и нёба чаще встречается у мальчиков, изолированная расщелина нёба с большей вероятностью ассоциируется с другими врожденными мальформациями.

ГЛАВА 128

Пищевод и желудок

- До половины младенцев имеют физиологический рефлюкс. Терапия, редуцирующая выработку кислоты, в большинстве случаев не помогает.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) развивается, когда рефлюкс сопровождается осложнениями, такими как нарушения роста, эзофагит, абдоминальная или грудная боль, или респираторные проблемы.
- Рефлюкс не диагностируется визуализационными методами, так как не сопровождается аномалиями. Анатомические аномалии верхнего желудочного тракта могут быть выявлены с помощью серии рентгеновских снимков.
- Более старшим детям при отсутствии улучшений после изменения образа жизни рекомендуется пробная доза ингибиторов протонной помпы.
- Эозинофильный эзофагит можно заподозрить у детей с плохим питанием и отставанием в росте, хронической болью в животе или рвотой и у детей с дисфагией и регулярными каловыми пробками.
- Диагноз эозинофильного эзофагита требует эндоскопии и биопсии. Совпадение результатов исследований указывает на ГЭРБ.
- Лечение эозинофильного эзофагита включает диету и топические кортикостероиды.
- При эозинофильном эзофагите рекомендуется диета с исключением 6 продуктов (коровье молоко, соя, пшеница, яйца, арахис и рыба/морепродукты).
- Новорожденные со слюнотечением, плохим сосанием и загибом назогастрального зонда на уровне шеи (на рентгенограмме), вероятно, имеют трахеопищеводный свищ.
- Пуговичные батарейки, оказавшиеся в пищеводе, должны быть удалены немедленно. Два и более проглоченных магнита необходимо извлечь как можно скорее из-за риска перфорации.
- У детей с пилорическим стенозом развивается гипохлоремический, гипокалиемический метаболический алкалоз.
- Диагноз пилорического стеноза ставится с помощью ультразвукового исследования брюшной полости.
- *Helicobacter pylori* не может быть достоверно выявлена с помощью анализа крови. Для выявления инфекции используют дыхательный уреазный тест, эндоскопию с биопсией и фекальный тест на антиген *H. pylori*.
- Синдром циклической рвоты является вариантом мигрени, который приводит к периодическим приступам рвоты, длящимся в течение нескольких часов или дней.

ГЛАВА 129

Кишечный тракт

- Рвота с кровью у младенца может указывать на заворот кишки.
- Мальротация кишечника может привести к завороту с последующим инфарктом кишки.
- Выход мекония позже, чем в первые сутки жизни, может свидетельствовать о болезни Гиршпрунга.
- Болезнь Гиршпрунга диагностируется с помощью аспирационной ректальной биопсии.
- Атрезия двенадцатиперстной кишки связана с трисомией 21 и недоношенностью; в анамнезе может присутствовать полигидрамнион.
- Болезнь Крона можно заподозрить у ребенка с замедленным ростом, задержкой полового развития, утомляемостью и болью в животе. Первоначальные тесты могут показать анемию, тромбоцитоз, повышенную скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка и гипоальбуминемию, однако результаты могут быть и нормальными.
- Фекальный кальпротектин является воспалительным маркером кишечного воспаления. Нормальный уровень фекального кальпротектина делает диагноз воспалительного заболевания кишечника маловероятным.
- Рекомендованным серологическим тестом на целиакию является определение IgA-антител к тканевой трансглутаминазе. Прежде чем назначить безглютеновую диету, следует подтвердить диагноз с помощью дуоденальной биопсии.
- Целиакия ассоциируется с диабетом 1-го типа, тиреоидитом, синдромом Тёрнера и трисомией 21.
- Инвагинация кишки является частой причиной абдоминальной колики у маленьких детей; может также присутствовать ректальное кровотечение и кишечная обструкция.
- Диагноз инвагинации может быть поставлен на основании УЗИ брюшной полости; воздушная или бариевая клизма может использоваться для подтверждения диагноза и лечения.
- Аппендицит может развиться в любом возрасте, но чаще встречается у подростков и молодых взрослых.
- Боль, возникающая в области пупка, сопровождающаяся тошнотой, а затем мигрирующая в правый нижний квадрант, указывает на аппендицит.

ГЛАВА 130

Заболевания печени

- Желтуха, сохраняющаяся у младенцев на протяжении нескольких недель, требует измерения уровней общего и прямого (конъюгированного) билирубина, чтобы убедиться в отсутствии холестаза.
- Неонатальный гигантоклеточный гепатит может быть вызван инфекцией цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса или сифилисом.
- Дефицит альфа-1-антитрипсина может выглядеть как неонатальный гепатит.
- Синдром Алажиля характеризуется хроническим холестазом из-за неразвитых желчных протоков и связан с зудом, позвонками в виде бабочки и глазным задним эмбриотоксоном.
- Холестаз у младенцев требует быстрой оценки для выявления причин, поддающихся лечению, таких как билиарная атрезия, киста холедоха или некоторые метаболические нарушения.
- Обследование детей с гепатитом должно включать оценку не только классических причин, но и аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона и билиарной обструкции, а также оценку печеночной функции.
- Болезнь Вильсона связана с низким уровнем церулоплазмина и повышенным содержанием меди в моче.
- При тяжелом остром или хроническом гепатите у ребенка необходима консультация в крупном специализированном центре.

ГЛАВА 131

Болезни поджелудочной железы

- Фекальная эластаза является предпочтительным тестом для определения недостаточности поджелудочной железы.
- Кистозный фиброз является самой частой причиной недостаточности поджелудочной железы в США.
- Диагноз острого панкреатита основан на симптомах острой боли в эпигастрии, болезненности при пальпации; повышении уровня амилазы и/или липазы более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы; признаками воспаления поджелудочной железы на визуализационных исследованиях.
- Осложнения панкреатита включают шок, образование панкреатических псевдокист и абсцесса.
- Пациенты с панкреатитом должны получать энтеральное питание, если это возможно.
- Рецидивирующий панкреатит может иметь генетические причины, такие как кистозный фиброз или семейный панкреатит, связанные с мутациями генов *CFTR, SPINK, PRSS1* и *CTRC.*

ГЛАВА 132

Перитонит

- Каждый ребенок с острой болью в животе должен быть немедленно обследован; обследование включает изучение анамнеза и тщательный физикальный осмотр.
- При подозрении на перитонит должны быть проведены соответствующие лабораторные и визуализационные исследования, чтобы выявить причину, например аппендицит.
- Нефротический синдром, сердечная недостаточность и хроническая болезнь печени связаны с повышенным риском перитонита из-за постоянного присутствия асцита.
- Спонтанный бактериальный перитонит часто вызывается *Streptococcus pneumoniae* и *Escherichia coli.*
- Для точного диагноза перитонита требуется парацентез.
- Анализ асцитической жидкости, полученной с помощью биопсии, должен включать посев, анализ клеток, определение альбумина и концентрации лактатдегидрогеназы.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Аманда Стригл | Тида Онг | Сьюзен Дж. Маршалл

Острые и хронические респираторные заболевания очень часто встречаются в педиатрической практике. Дети с респираторными заболеваниями обычно имеют характерную симптоматику, хотя иногда аномалии на визуализационных исследованиях могут предшествовать появлению клинических симптомов. Причины детских респираторных заболеваний включают следующие группы: генетические дефекты (кистозный фиброз), анатомические аномалии (ларингомаляция), недостаточная зрелость органов (бронхолегочная дисплазия), ятрогенные эффекты (повреждения, связанные с искусственной вентиляцией), иммунологические нарушения (тяжелый комбинированный иммунодефицит), инфекции (круп или пневмония), воздействие внешних факторов (загрязнение воздуха) и осложнения внелегочных заболеваний (врожденные пороки сердца). Оптимальное функционирование всей дыхательной системы позволяет детям не только выживать, но и нормально развиваться.

ГЛАВА 133

Оценка состояния дыхательной системы

АНАТОМИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Воздух поступает в организм через **нос** и проходит через имеющие большую поверхностную площадь **носовые раковины**, которые согревают, увлажняют и фильтруют вдыхаемый воздух. Секреты, дренирующие параназальные синусы, выводятся в **глотку** благодаря мукоцилиарной активности реснитчатого эпителия дыхательных путей. Увеличение лимфоидной ткани может заблокировать поток воздуха через носоглотку (аденоиды) или через заднюю часть глотки (миндалины).

Надгортанник защищает гортань во время глотания, направляя заглатываемый материал в пищевод. **Черпаловидные хрящи**, которые помогают раздвигать и сдвигать голосовые складки, у детей менее развиты, чем у взрослых. Отверстие, образованное голосовыми складками (**голосовая щель**), имеет V-образную форму, где верхушка V обращена кпереди. Ниже голосовых складок стенки **подсвязочного пространства** сужаются по направлению к перстневидной части трахеи. У детей до 3 лет перстневидное кольцо является самой узкой частью воздухоносных путей. У более старших детей и взрослых самой узкой частью является голосовая щель. Хрящи С-образной формы, охватывающие примерно 320 градусов окружности воздухоносной трубки, поддерживают **трахею** и **главные бронхи**. Задняя стенка трахеи является перепончатой, позволяя воздухоносной трубке менять диаметр при вдохе и выдохе. За пределами долевых бронхов хрящевая поддержка воздухоносных путей уже не представляет собой непрерывные кольца, но частично сохраняется вплоть до **терминальных бронхиол**. Формирование и ветвление воздухоносных путей к моменту рождения завершается, хотя длина и диаметр продолжают увеличиваться до тех пор, пока человек не достигнет своего окончательного взрослого роста.

Правое легкое имеет три доли (верхнюю, среднюю и нижнюю) и содержит примерно 55% объема легких; левое имеет две доли (верхнюю и нижнюю); нижнее отделение левой верхней доли, язычок, является аналогом правой средней доли. **Паренхима легких**, в которой происходит газообмен, состоит из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. **Кислород** (O_2) и **углекислый газ** (CO_2) должны пересекать альвеолярные и капиллярные мембраны и **интерстиций** для поддержания адекватной оксигенации и вентиляции, чтобы удовлетворить метаболические потребности организма.

Детские легкие имеют огромные возможности для роста. Доношенный младенец имеет примерно 25 миллионов альвеол, взрослый человек — почти 300 миллионов. Рост новых альвеол активно происходит в первые два года жизни и завершается к 8 годам. После этого времени объем легких растет в основном за счет увеличения размеров альвеол, поскольку новые альвеолы образуются редко.

ФИЗИОЛОГИЯ ЛЕГКИХ

Легочная механика

Основная функция легких состоит в обмене O_2 и CO_2 между атмосферой и кровью. Анатомия воздухоносных путей, механика респираторных мышц и грудной клетки, характер альвеолярно-капиллярного интерфейса, легочная циркуляция, тканевый метаболизм и нейромышечный контроль вентиляции — все это влияет на газообмен.

Воздух поступает в легкие, когда внутригрудное давление меньше атмосферного. Отрицательное внутригрудное давление создается за счет сокращения и движения вниз **диафрагмы** во время нормального вдоха. Дополнительные мышцы вдоха (**наружные межреберные, лестничные** и **грудино-ключично-сосцевидная**) не используются во время спокойного дыхания, но включаются во время занятий физическими упражнениями или во время болез-

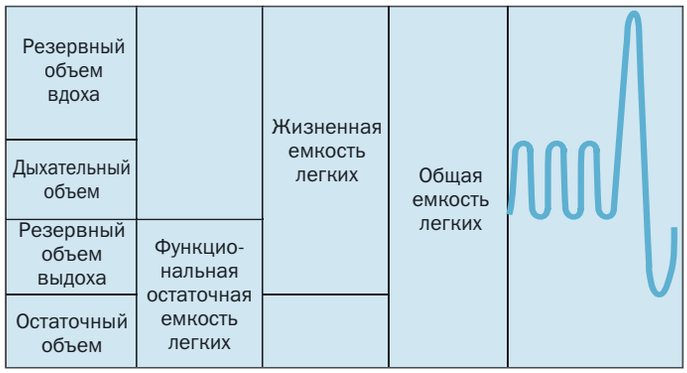


РИС. 133.1 Объемы и емкости легких. Жизненная емкость легких и ее компоненты могут быть измерены с помощью спирометрии, однако вычисление остаточного объема требует измерения функциональной остаточной емкости легких с помощью плетизмографии (бодиплетизмограф), гелиевого разведения или вымывания азота. (Источник: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al., eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 4th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1997: 127.)

ни для увеличения объема грудной клетки. Выдох в норме пассивный, но в активном выдохе участвуют **брюшные** и **внутренние межреберные мышцы**.

Во время нормального дыхания в покое наполнение легких воздухом находится в среднем диапазоне (рис. 133.1). **Дыхательный объем (ДО)** — это количество вдыхаемого воздуха при *расслабленном* дыхании. Объем газа, оставшийся в легких после *расслабленного* выдоха, называется **функциональной остаточной емкостью легких (ФОЕЛ)**. Этот объем газа поддерживает газообмен между вдохами. **Общая емкость легких (ОЕЛ)** — это объем газа в легких в конце *максимального* вдоха, а **остаточный объем (ОО)** — это объем газа в легких в конце *максимального* выдоха. **Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)** — максимальное количество воздуха, которое можно с усилием выдохнуть из легких; она представляет собой разницу между ОЕЛ и ОО.

На **сопротивление дыхательных путей** влияет их диаметр и длина, вязкость газа и характер воздушного потока. При спокойном дыхании воздушный поток в мелких дыхательных путях ламинарный. При высокой частоте дыхания турбулентный воздушный поток усиливает сопротивление. Сопротивление обратно пропорционально четвертой степени радиуса воздухоносных путей, поэтому небольшие изменения их диаметра приводят к значительным изменениям сопротивления. Избыточная секреция в воздухоносных путях, бронхоспазм, отек слизистой оболочки, стеноз, наличие инородных тел, нарушение однородности стенки (бронхоэктаз) и компрессия дыхательных путей вызывают симптоматическое повышение их сопротивления, особенно сопротивления нижних дыхательных путей. Заболевания, влияющие на сопротивление воздухоносных путей, относятся к категории **обструктивных болезней**.

Растяжимость легких (compliance), т. е. изменение объема легких при изменении давления, является мерой способности легких увеличиваться при наполнении воздухом. Процессы, снижающие растяжимость легких (дефицит сурфактанта, легочный фиброз, отек легких), могут привести к **рестриктивным болезням легких**. Рестриктивные заболевания могут также быть результатом слабости респираторных мышц, заболеваний плевры (выпот, воспаление, массы), жесткости грудной клетки (сколиоз) и вздутия живота.

Дыхательный газообмен

Альвеолярная вентиляция определяется как обмен CO_2 между альвеолами и окружающим воздухом. В норме 30% дыхательного объема при каждом вдохе остается в проводящих воздухоносных путях (**анатомическое мертвое пространство**). Поскольку анатомическое мертвое пространство относительно постоянно, увеличение ДО повышает эффективность вентиляции. И наоборот, если ДО снижается, отношение мертвое пространство/ДО повышается, что ведет к снижению вентиляции.

Газообмен зависит от альвеолярной вентиляции, **легочного капиллярного кровотока** и **диффузии** газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Обмен CO_2 зависит от альвеолярной вентиляции, а обмен O_2, в первую очередь, от регионарного соотношения вентиляции (V) и перфузии легочных капилляров (Q) (V/Q). Соотношение V/Q частично поддерживается за счет **гипоксической легочной вазоконстрикции** (локальной констрикции легочных сосудов в той области, где не происходит достаточной вентиляции). Существует пять причин **гипоксемии** (таблица 133.1). Заболевания, приводящие к нарушению **соотношения V/Q** (на-

ТАБЛИЦА 133.1 Причины гипоксемии

ПРИЧИНА	ПРИМЕР	PaO_2	$PaCO_2$	PaO_2 УЛУЧШАЕТСЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО КИСЛОРОДА
Нарушение соотношения вентиляции и перфузии	Астма Бронхолегочная дисплазия Пневмония Ателектаз	↓	Норма, ↓ или ↑	Да
Гиповентиляция	Апноэ Передозировка наркотиков Нейромышечное заболевание	↓	↑	Да
Внелегочный шунт	Цианотический порок сердца	↓	Норма или ↑	Нет
Внутрилегочный шунт	Легочная артериовенозная мальформация Ателектаз	↓	Норма или ↑	Нет
Низкая фракция вдыхаемого кислорода	Большая высота над уровнем моря	↓	↓	Да
Дефект диффузии	Склеродермия Гепатопульмональный синдром Легочный фиброз	↓	Норма	Да

Сокращения: PaO_2 — артериальное парциальное давление кислорода, $PaCO_2$ — артериальное парциальное давление углекислого газа.

пример, пневмония или ателектаз), являются самыми распространенными причинами гипоксемии у детей.

Защитные механизмы легких

В легкие постоянно попадают извне различные частицы и инфекционные возбудители. **Носовая полость** является первичным фильтром для крупных частиц. Частицы менее 10 мкм в диаметре могут достичь трахеи и бронхов и осесть на их слизистой оболочке. Частицы менее 1 мкм в диаметре достигают альвеол. **Реснитчатый эпителий**, выстилающий воздухоносные пути от гортани до бронхиол, постоянно продвигает тонкий слой слизи по направлению к ротовой полости. **Альвеолярные макрофаги** и **полиморфноядерные клетки** заглатывают частицы и патогены, опсонизированные локально секретируемыми антителами IgA или антителами, поступающими из сыворотки.

Кашель является чрезвычайно важным механизмом защиты легких от инфекции. Он может быть произвольным или рефлекторным вследствие раздражения слизистой носа, носовых пазух, глотки, гортани, трахеи, бронхов и бронхиол. Кашель представляет собой быстрый форсированный выдох, направленный на очищение воздухоносных путей от частиц и секретов. Эффективный кашель требует способности: (1) вдохнуть почти всю ОЕЛ, (2) закрыть и открыть голосовую щель и (3) сократить брюшные мышцы для усиления выдоха. Потеря способности кашлять вследствие нейромышечной слабости приводит к плохой эвакуации секретов и предрасполагает к ателектазам и пневмонии. Постоянный кашель указывает на хроническое раздражение любого участка дыхательных путей из-за инфекции (хронический бронхит), аллергии (постназальный затек, астма) или химических веществ (ингаляция или аспирация).

АНАМНЕЗ

Частые респираторные жалобы у детей включают кашель, усиленное или шумное дыхание, боль в груди и непереносимость физических упражнений. Полный респираторный анамнез должен включать **начало, длительность** и **частоту** симптомов. Важно получить информацию о тяжести симптомов (госпитализация, пропуск школы), включая факторы риска, приводящие к их усугублению или облегчению. Следует включить в анамнез контакты с респираторными инфекциями и **внешними воздействиями** (перхоть животных, табачный дым, химические испарения). Для младенцев важна **информация о кормлении**, в частности, о том, что младенец кашляет или давится при приеме пищи или питье. Семейный анамнез должен включать сведения о наличии астмы, атопических заболеваний, иммунодефицита или кистозного фиброза у ближайших родственников.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель

Кашель

Сбор анамнеза в соответствии с пунктами, обозначенными выше, вероятно, является самым полезным инструментом в определении причины кашля. Утренний кашель может быть вызван скоплением избыточного секрета, накопившегося за ночь в результате синусита, аллергического ринита или инфекции бронхов. Кашель в ночное время является ключевым признаком астмы, но может быть также вызван гастроэзофагеальным рефлюксом или постназальным затеком. Кашель при физических упражнениях может указывать на астму, связанную с физическим напряжением/бронхоспазм. Привычный кашель может маскировать органическое заболевание, но обычно исчезает, если ребенок отвлекается или спит. Пароксизмальный кашель (особенно ассоциирующийся с цианозом) указывает на коклюш, а повторяющийся отрывистый кашель может быть признаком хламидийной инфекции у младенцев. Грубый, лающий кашель («тюлений лай») является признаком крупа, трахеомаляции, но может быть психогенным (привычным). Внезапное начало кашля после того, как ребенок подавился, может свидетельствовать об аспирации инородного тела.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Стридор
Хрипы
Цианоз

Ребенка следует раздеть до пояса, чтобы без помех осмотреть грудную клетку (подростков не следует смущать). Оптимально, если врач может оценить респираторный паттерн, частоту и работу дыхания, когда ребенок находится в спокойном состоянии, отметив форму и симметрию грудной стенки и переднезадний диаметр.

Любой фактор, нарушающий респираторную механику, увеличивает **частоту дыхания**. Тем не менее тахипноэ может быть вызвано нереспираторными причинами, такими как лихорадка, боль или волнение. Частота дыхания варьирует в зависимости от возраста (таблица 133.2). Важно отметить **паттерн дыхания** и **степень дыхательных усилий** (работу дыхания). Аномальные паттерны дыхания приведены в таблице 133.3. Повышенная работа дыхания может быть описана как инспираторная (**межреберные, надключичные или подгрудинные ретракции, раздувание ноздрей**) или экспираторная (использование брюшных мышц для активного выдоха). Причины повышенной работы дыхания во время вдоха включают обструкцию внегрудных дыхательных путей (ларингомаляцию, круп, стеноз подсвязочного пространства) и/или сниженную растяжимость легких (пневмония, отек легких). Повышенная работа дыхания на выдохе обычно указывает на сужение внутригрудных воздухоносных путей

ТАБЛИЦА 133.2 Нормальная частота дыхания в разном возрасте

ВОЗРАСТ	ЧАСТОТА ДЫХАНИЯ (ВДОХОВ В МИНУТУ)
От рождения до 9 месяцев	30–60
9 месяцев — 2 года	24–40
2–5 лет	20–36
5–12 лет	14–26
12 — взрослые	12–20

ТАБЛИЦА 133.3 Аномальные паттерны дыхания

ПАТТЕРН	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ПРИЧИНЫ
Тахипноэ	Частота дыхания > возрастной нормы	Рестриктивная физиология, лихорадка, повышенные метаболические потребности, стресс
Брадипноэ	Частота дыхания < возрастной нормы	Сон, седативные средства, поражение ЦНС, метаболический алкалоз
Гиперпноэ	Повышенная глубина дыхания при нормальной частоте	Стресс, физическая нагрузка, метаболический ацидоз
Периодическое дыхание	Короткие паузы (< 10 сек), чередующиеся с быстрым, неглубоким дыханием	Нормальный вариант для недоношенных и доношенных младенцев, выражен во сне
Дыхание Куссмауля	Повышенная частота, повышенный дыхательный объем, регулярное глубокое дыхание	Метаболический ацидоз, особенно диабетический кетоацидоз, уремия
Дыхание Чейна — Стокса	Циклический паттерн с увеличением и уменьшением глубины дыхания с периодами апноэ	Поражение ЦНС (ствола мозга), повышенное внутричерепное давление, сердечная недостаточность, уремия
Дыхание Биота	Быстрое глубокое дыхание, за которым следует апноэ	Поражение ЦНС или инфекция
Апнейстическое дыхание	Длинный вдох с коротким или отрывистым выдохом	Поражение ствола мозга
Агональное дыхание	Низкая частота, вариабельный дыхательный объем	Шок, сепсис или асфиксия

Сокращение: ЦНС — центральная нервная система.

(астма, трахеомаляция). **Хрюкающие звуки** (форсированный выдох при частично закрытой голосовой щели) часто отмечаются у маленьких детей с респираторным дистрессом, но могут быть также проявлением боли.

При попытках определить причину респираторных жалоб, полезно выслушать все потенциальные участки патологии, в том числе нос и рот, шею, крупные воздухоносные пути (грудную клетку спереди и со спины), все доли обоих легких (переднюю и заднюю, верхнюю и нижнюю, а также боковую грудную стенку).

Стридор представляет собой грубый монофонический звук, вызванный частичной обструкцией крупных воздухоносных путей, чаще слышимой на вдохе и локализованный в области шеи. **Свистящие хрипы** (*англ.* wheezing) вызываются частичной обструкцией мелких воздухоносных путей, чаще выслушиваются на выдохе и локализуются в грудной клетке. Хрипы могут быть монофоническими и низкими (идущими из крупных центральных дыхательных путей) или высокими и музыкальными (идущими из мелких периферических дыхательных путей). Секреты внутригрудных дыхательных путей могут продуцировать свистящие хрипы, но чаще вызывают нерегулярные звуки, называемые **сухими хрипами** (*англ.* rhonchi). Жидкость или секреты в мелких воздухоносных путях могут продуцировать звуки, похожие на сминаемый целлофан, или **влажные хрипы** (*англ.* rales). Глубокий вдох и форсированный выдох позволяют обнаружить у ребенка многие аномальные легочные звуки. **Сниженные, отсутствующие или асимметричные дыхательные звуки** могут быть вызваны ателектазами, уплотнением (консолидацией) долей легких (пневмонией), массами в грудной клетке или плевральным выпотом. Наблюдение за частотой и работой дыхания, отклонениями положения сердца и трахеи, движениями грудной клетки в сочетании с данными перкуссии и аускультации могут выявить внутригрудные заболевания (таблица 133.4).

ТАБЛИЦА 133.4 Физические признаки легочных заболеваний

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС	ОТКЛОНЕНИЕ СРЕДОСТЕНИЯ	ДВИЖЕНИЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	ГОЛОСОВОЕ ДРОЖАНИЕ	ПЕРКУТОРНЫЙ ЗВУК	ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ЗВУКИ	ЗВУКИ АДВЕНТИЦИЯ	ГОЛОСОВЫЕ ПРИЗНАКИ
Консолидация	Нет	Снижено над пораженной областью	Повышено	Тупой	Бронхиальные или сниженные	Отсутствуют или потрескивающие	Эгофония*, выслушивание речи или шепота через грудную клетку (пекторилоквия)**
Бронхоспазм	Нет	Перерастяжение при ограниченном движении	Норма или снижено	Гипер-резонанс	Нормальные или сниженные	Свистящие хрипы, потрескивание	Нормальный или тихий голос
Ателектаз	Сдвиг в пораженную сторону	Снижено над пораженной областью	Снижено	Тупой	Сниженные	Отсутствуют или потрескивающие	Нет
Пневмоторакс	При напряжении сдвиг в противоположную сторону	Снижено над ТМИ	Отсутствует	Резонансный (тимпанический)	Отсутствуют	Отсутствуют	Нет
Плевральный выпот	При значительном выпоте сдвиг в противоположную сторону	Снижено над пораженной областью	Отсутствует или снижено	Тупой	Отсутствуют	Эгофония, звук трения	Приглушенный голос
Интерстициальный процесс	Нет	Снижено	Норма или повышено	Нормальный	Нормальные	Потрескивание на вдохе	Нет

Сокращение: ТМИ — точка максимального импульса.
* При эгофонии «э» звучит как «а» (может быть признаком консолидации или умеренного плеврального выпота).
** При пекторилоквии слова/звуки яснее слышны с пораженной стороны (связано с консолидацией или полостями в легких).
Модифицировано из: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al., eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 4th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1997: 115.



РИС. 133.2 Симптом барабанных палочек. Повышенная выпуклость и отсутствие ногтевого угла. Ребенок с кистозным фиброзом. (Источник: Lissauer T, Clayden G, eds. *Illustrated Textbook of Pediatrics*. 4th ed/ London; Mosby; 2012. Fig. 2.6a.)

Утолщение пальцев кистей в виде **барабанных палочек** (*англ.* clubbing) (рис. 133.2) наблюдается при кистозном фиброзе и других, менее распространенных хронических заболеваниях легких (например, при интерстициальной болезни легких). Оно не ассоциируется с астмой, поэтому наличие такого признака должно быть поводом для обследования с целью выявления других причин. Симптом «барабанных палочек» может присутствовать при некоторых нелегочных хронических заболеваниях (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных или гематологических) или, редко, быть наследственной особенностью.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Визуализационные методы

Рентгенография грудной клетки является самым распространенным методом диагностики респираторных болезней у детей. Помимо легочных аномалий она дает информацию о состоянии костей грудной клетки (ребер и позвонков), сердца (кардиомегалия, перикардиальный выпот) и крупных сосудов (наличие сосудистых колец/правой дуги аорты, узурация ребер). Рентгенограмма должна быть сделана в двух проекциях, переднезадней и латеральной, и, если возможно, при полном вдохе. Оценка гиперинфляции легких по рентгенограмме только в одной проекции является ненадежной; уплощенная диафрагма и увеличенный переднезадний диаметр на снимке в латеральной проекции являются более точными признаками гиперинфляции. Повышенная плотность на рентгенограмме может классифицироваться как *кровь, вода, гной* или *ткань*; уточнить диагноз помогают клинические признаки (например, лихорадка или известное заболевание сердца). **Снимок на выдохе** или **в положении лежа** может использоваться для выявления частичной обструкции бронхов из-за аспирированного инородного тела; поскольку пораженное легкое не сдувается на выдохе. Рентгенограмма в положении лежа может также помочь отличить плевральный выпот от альвеолярного инфильтрата.

Бариевая эзофагограмма помогает диагностировать нарушения глотания (дисфагию) и подвижность пищевода, сосудистые кольца (компрессию пищевода), трахеопищеводный свищ и, в меньшей степени, гастроэзофагеальный рефлюкс. При оценке трахеопищеводного свища контрастный материал вводится под давлением через катетер, дистальный конец которого располагается в пищеводе (см. главу 128).

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки является методом выбора при оценке грудных масс, интерстициальной болезни легких и бронхоэктазов, а также дифференциации повреждений плевры и паренхимы. КТ с внутривенным контрастом дает отличное представление о сосудах легких, полезна для выявления врожденных мальформаций, а также может выявить легочную эмболию. Скорость современных томографов позволяет провести сканирование большинству детей без седации; тем не менее седация может потребоваться младенцам и маленьким детям для устранения артефактов, связанных с движениями. **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** полезна для визуализации анатомии сердца и крупных сосудов и повреждений средостения, однако хуже выявляет повреждения легочной паренхимы. **Ультрасонография (УЗИ)** может использоваться для обнаружения внутригрудных масс и является процедурой выбора при оценке размера и характера парапневмотического выпота/эмпиемы. УЗИ также используется для оценки движений диафрагмы у маленьких детей.

Измерение показателей респираторного газообмена

Правильно выполненный анализ **газов артериальной крови** дает информацию об эффективности как оксигенации, так и вентиляции. Поскольку образец артериальной крови получить трудно, чаще используют капиллярную или венозную кровь, при этом образцы капиллярной или венозной крови не должны использоваться для оценки оксигенации. Парциальное давление углекислого газа (pCO_2) в капиллярном образце подобно давлению в артериальной крови, а pCO_2 в венозном образце примерно на 6 мм рт. ст. выше, чем артериальное pCO_2.

Существуют как респираторные, так и метаболические причины ацидоза (см. главу 37). В присутствии алкалоза или ацидоза респираторная компенсация (изменение pCO_2 для поддержания нормального pH) может произойти в течение нескольких минут, однако для почечной компенсации (изменения уровня сывороточного бикарбоната) может потребоваться несколько дней. Поскольку респираторная и метаболическая компенсация неполные, pH сохранится на стороне первичного нарушения (либо ацидоз, либо алкалоз).

Пульсовая оксиметрия определяет насыщение кислородом гемоглобина (оксигенацию гемоглобина), измеряя поглощение кровью светового излучения с двумя или более длинами световой волны. Метод неинвазивный, простой в использовании и достаточно надежный. Благодаря форме кривой диссоциации гемоглобина насыщение гемоглобина кислородом не сильно снижается до тех пор, пока парциальное давление кислорода (pO_2) не достигнет примерно 60 мм рт. ст. Пульсовая оксиметрия может неточно отражать насыщение крови кислородом в присутствии аномального гемоглобина (карбоксигемоглобина, метгемоглобина) при недостаточной перфузии или если свет не доходит до фотодетектора (лак для ногтей).

Наиболее точным методом измерения pCO_2 является анализ газов крови. Однако существуют и неинвазивные мониторы, которые регистрируют pCO_2 выдыхаемого газа (**концентрация CO_2 в конце выдоха**), которое в целом отражает альвеолярное pCO_2. Измерение концентрации CO_2 в конце выдоха чаще всего используется у интубированных пациентов и пациентов, находящихся на искусственной вентиляции, однако существуют приборы, позволяющие оценить этот показатель в воздухе, выдыхаемом из ноздрей. Чрескожные электроды используются для мониторинга pCO_2 на поверхности кожи, но эти измерения менее точны. Неинвазивные методы измерения CO_2 полезны скорее для оценки тенденции, нежели для получения абсолютных значений.

Тесты легочной функции

Измерение легочных объемов и воздушных потоков с помощью **спирометрии** является важным для оценки заболеваний легких. Большинство детей старше 6 лет могут выполнять спирометрию. Пациент вдыхает воздух до достижения ОЕЛ, затем с силой выдыхает воздух до конца. Во время маневра форсированного выдоха измеряются **форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)**, **объем форсированного выдоха в первую секунду ($ОФВ_1$)** и скорости **форсированного экспираторного потока**. Они сравниваются с прогнозируемыми значениями в зависимости от возраста пациента, его пола и расы, но чаще принимается во внимание рост. Тяжесть болезни определяется по рассчитанному проценту от прогнозируемого значения. **Максимальная скорость экспираторного потока** (МСЭП) определяется с помощью простого ручного прибора, который может использоваться для домашнего мониторинга у детей с астмой; однако этот показатель в значительной степени зависит от усилий пациента, и полученные значения должны интерпретироваться с осторожностью. Измерение ОЕЛ, ФОЕЛ и ОО требует использования **плетизмографии** тела. Метод гелиевого разведения также может использоваться для измерения ОЕЛ и ОО с помощью оценки величины разведения вдыхаемого гелия в воздухе, находящемся в легких, однако этот метод может недооценивать воздух, оставшийся в легких после выдоха.

Аномальные результаты функциональных тестов легких могут использоваться для классификации болезни легких как **обструктивной** (низкая скорость потока и/или повышенный ОО) или **рестриктивной** (низкая ФЖЕЛ и ОЕЛ с относительным сохранением скорости потока). Когда $ОФВ_1$ снижается в большей степени, чем ФЖЕЛ (**отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ** < 80%) диагностируется обструктивная болезнь легких. Средняя скорость потока в середине выдоха ($ССП_{25–75\%}$) является более чувствительным показателем заболевания мелких дыхательных путей, чем $ОФВ_1$, но также более вариабельным. Спирометрия может обнаружить характеристики обратимой обструкции дыхательных путей при астме, когда значительное улучшение $ОФВ_1$ (> 12%) или $ССП_{25–75\%}$ (> 25%) достигается после ингаляции бронходилататора.

Ингаляционные провокационные пробы с использованием метахолина, гистамина или холодного сухого воздуха применяются для оценки гиперреактивности дыхательных путей, однако они требуют сложного оборудования и опыта проведения, поэтому должны выполняться специалистами в лаборатории функциональной диагностики заболеваний легких.

Эндоскопическая оценка воздухоносных путей

Эндоскопическая оценка верхних дыхательных путей (**назофарингоскопия**) выполняется с помощью гибкой оптико-волоконной трубки (назофарингоскопа) с целью определения размера аденоидов, проходимости носовых ходов и аномалий голосовой щели. Особенно полезен этот метод при оценке стридора и движений/функции голосовых связок; к тому же он не требует седации. Эндоскопическая оценка подсвязочного пространства и внутригрудных воздухоносных путей может производиться с помощью гибкого или жесткого бронхоскопа под анестезией. **Гибкая бронхоскопия** используется для выявления динамических или статических аномалий дыхательных путей (стеноз, размягчение, внутрибронхиальные повреждения, избыточная секреция) или для получения образцов для культивирования (**бронхоальвеолярный лаваж**). **Жесткая бронхоскопия** является методом выбора для удаления инородных тел и выполнения других вмешательств, например расширения просвета воздухоносных путей. Трансбронхиальная биопсия у детей выполняется редко.

Исследование мокроты

Образцы мокроты полезны для оценки инфекций нижнего респираторного тракта, но их трудно получить у детей. Образцы, содержащие большое количество клеток плоского эпителия или сильно загрязненные секретами верхних дыхательных путей, дают некорректные результаты. Мокрота у пациентов с бактериальными инфекциями нижнего респираторного тракта часто содержит полиморфноядерные лейкоциты и один доминирующий организм в культуре. Если невозможно получить образец мокроты, в отдельных случаях можно использовать для микробиологической диагностики бронхоальвеолярный лаваж. У пациентов с кистозным фиброзом, которые не могут откашлять мокроту, в качестве суррогатов посева мокроты из нижних дыхательных путей используют специально обработанные посевы из горла.

Легочная биопсия

Легочная биопсия может понадобиться, если менее инвазивные методы не позволяют точно установить диагноз. Подозрения на интерстициальную болезнь легких, атипичные инфекции (особенно у иммунокомпрометированных пациентов) и оценка объемных масс/мальформаций являются наиболее частыми показаниями для легочной биопсии. **Игольная биопсия** под контролем КТ, выполняемая специалистом-радиологом, является диагностической опцией в тех случаях, когда необходима ограниченная гистология и к интересующему участку можно получить чрескожный доступ (например, при грибковом узелке). **Торакоскопическая** или **торакотомическая** процедура выполняется, если необходима более широкая гистологическая оценка.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Назначение кислорода

Любому ребенку с респираторным дистрессом необходим **дополнительный кислород** в концентрациях, достаточных для поддержания адекватного уровня кислородной сатурации крови. Нормальное насыщение O_2 составляет 95% и выше, однако в определенных клинических ситуациях могут быть достаточными более низкие уровни, например у недоношенных младенцев или при врожденных пороках сердца. Насыщение крови кислородом не обязательно должно составлять 100%. Пациентам, получающим дополнительный кислород, необходим мониторинг с помощью пульсовой оксиметрии, периодически или непрерывно, или с помощью измерения PO_2 в артериальной крови, для титрования подаваемого кислорода до минимально необходимых концентраций. Действительная фракция вдыхаемого кислорода ($ФвО_2$), доставляемого пациенту, может варьироваться; на нее влияют используемое устройство, положение устройства, размер ребенка и паттерн дыхания.

Для длительной кислородной поддержки чаще всего используют **носовую канюлю**; она позволяет пациенту свободно есть и говорить. **Высокопоточная носовая канюля с увлажнением** (HFNC) позволяет подавать потоки газовой смеси с большей скоростью при определенной $ФвО_2$. Хотя её использование началось у новорожденных как альтернатива постоянному положительному давлению в воздухоносных путях (*англ.* CPAP), сейчас этот метод широко используется во всех педиатрических возрастных категориях. В зависимости от размера пациента, типа канюли и используемого устройства HFNC может создавать умеренное положительное давление, облегчать диспноэ и выталкивать CO_2 из анатомического мертвого пространства, улучшая альвеолярную вентиляцию в дополнение к оксигенации. Сейчас возможности применения HFNC вне больниц ограниченны. Для подачи дополнительного кислорода могут использоваться разнообразные масочные системы, включая **простую маску** (доставляет O_2 в л/мин), **маску Вентури** (смешивает до определенного $ФвО_2$) и **нереверсивную маску** (без ребризера) с резервуаром, которая обеспечивает подачу почти 100% кислорода.

Аэрозольная терапия

Терапевтические средства (бронходилататоры, кортикостероиды и антибиотики) могут доставляться в нижний респираторный тракт через **порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор** и **небулайзер**. Все эти устройства предназначены для создания мелких частиц, которые могут миновать фильтрующую систему верхних дыхательных путей и достичь легких. На доставку препаратов влияют многие факторы, включая технику использования, характер устройства, возраст ребенка и паттерны дыхания. Небулайзеры должны использоваться с лицевой маской (младенцы) или мундштуком (старшие дети и подростки), чтобы минимизировать потери препарата в окружающем воздухе. Специальные пластиковые камеры (спейсеры) доступны для любого возраста и должны использоваться с дозирующими ингаляторами. Порошковые ингаляторы требуют одного быстрого глубокого вдоха для оптимальной доставки препарата, что затрудняет их использование у детей младше 6 лет. Дозирующие ингаляторы и небулайзеры одинаково эффективно доставляют препарат только при правильной технике использования, поэтому необходимо тщательное обучение пациентов и их семей (рис. 133.3).

Физиотерапия грудной клетки и методы очистки воздухоносных путей

Если болезнь нарушает нормальную цилиарную и кашлевую функцию, поддерживать проходимость и эвакуировать респираторные секреты помогают **терапевтические методы очистки дыхательных путей**. Большинство методов основано на продвижении секретов по направлению к центральным воздухоносным путям, откуда они могут быть удалены с помощью кашля. **Вибрация грудной клетки** и **пневматические жилеты** часто используются у маленьких детей и детей с неврологическими нарушениями; более старшие дети

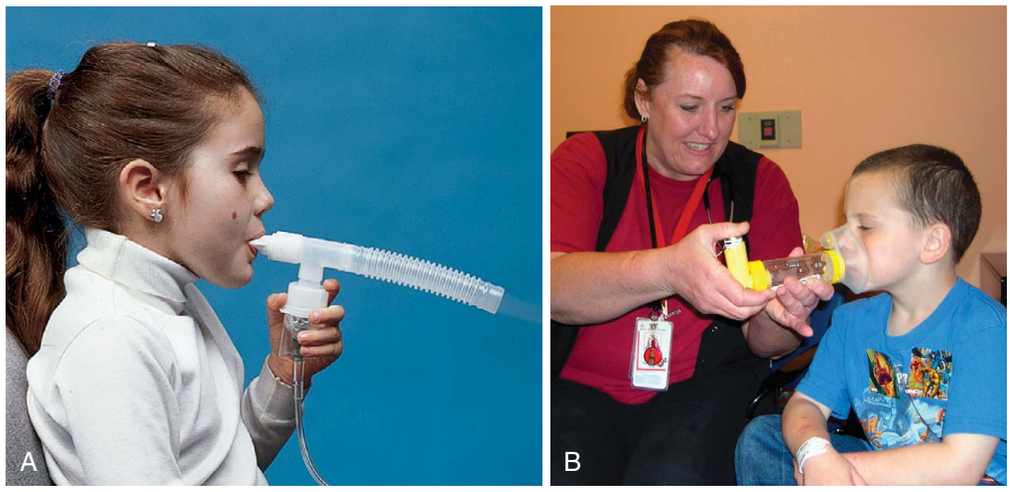


РИС. 133.3 Использование ингаляционных препаратов детьми. **А.** Правильное использование небулайзера с мундштуком. **В.** Дозирующий ингалятор с резервуаром и лицевой маской. (Источник: *(A)* Hopper T. *Mosby's Pharmacy Technician*. 2nd ed. St Lous: Mosby; 2007. Fig.25.7. *(B)* Hockenberry MU, Wilson D, eds. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. 8th ed. St Lous: Mosby; 2009. Fig. 23.5.)

могут использовать ручные устройства, генерирующие экспираторное противодавление и вибрацию (аппараты *TheraPEP, Flutter, Acapella* и *Aerobika*). Пневматические жилеты также могут использоваться у более старших детей и подростков, особенно у пациентов с кистозным фиброзом. Детям, слишком слабым, чтобы продуцировать эффективный кашель, могут помочь устройства для механический инсуфляции и экссуффляции (CoughAssist) в сочетании с физиотерапией грудной клетки. Физиотерапия грудной клетки обычно бесполезна при астме и пневмонии, а ее эффективность у пациентов с ателектазами не установлена.

Интубация

При обструкции верхних дыхательных путей или необходимости искусственной вентиляции может потребоваться создание **искусственного воздухоносного пути**. Это осуществляется с помощью введения эндотрахеальной трубки через рот или нос в трахею (**интубации**). **Эндотрахеальные трубки** могут повредить гортань или трахею, если они имеют не тот размер или неправильно введены. Перстневидное кольцо является самым узким сегментом воздухоносных путей у ребенка и полностью окружено хрящом, что делает этот участок уязвимым для травм и подсвязочного стеноза. Если давление, которое создает трубка на слизистую оболочку, превышает давление заполнения капилляров (примерно 35 см водного ст.), развивается ишемия слизистой оболочки, приводящая к некрозу. Следовательно, вокруг эндотрахеальной трубки должен всегда присутствовать слой воздуха, чтобы минимизировать риск повреждения слизистой оболочки. Клинические руководства, касающиеся длительности возможной безопасной интубации у педиатрических пациентов или показаний для перехода к трахеостомии, отсутствуют.

Интубация меняет физиологию респираторного тракта во многих отношениях, и не всегда эти перемены благоприятны. Интубация нарушает естественное увлажнение, подогрев и фильтрацию вдыхаемого воздуха и стимулирует выработку секретов. Обеспечение достаточного увлажнения воздуха и удаление накопившихся секретов из трубки снижает вероятность окклюзии. В дополнение к эндотрахеальной трубке для обеспечения механической вентиляции может использоваться **ларингеальная маска**. Это устройство состоит из трубки с мягкой маской на дистальном конце, которая помещается на гортань, герметично ее закрывая, что позволяет не интубировать трахею. Хотя это устройство менее инвазивно, оно является менее безопасным, поэтому обычно применяется для процедурной анестезии.

Трахеостомия

Трахеостомия представляет собой хирургическое введение воздушной трубки в трахею ниже гортани. Врожденная или приобретенная непроходимость воздухоносных путей (см. главу 135) является основным показанием для трахеостомии у детей. Кроме того, если требуется длительная искусственная вентиляция, может быть выполнена элективная трахеостомия для обеспечения большего комфорта пациенту и облегчения ухода за ним. Многие дети с трахестомией могут получать уход дома, при условии, что члены семьи или лица, осуществляющие уход, хорошо подготовлены и имеют необходимое оборудование. Поскольку трахеостомическая трубка нарушает способность говорить и иногда закупоривается респираторными секретами, что может привести к угрожающей обструкции дыхательных путей, за ребенком необходимо тщательно наблюдать.

Искусственная вентиляция

Пациентам, которые неспособны самостоятельно поддерживать адекватный газообмен, требуется **искусственная вентиляция**. Большинство способов искусственной вентиляции основаны на заполнении легких газом с помощью создания положительного давления. Инспираторная фаза активна (воздух нагнетается), а выдох осуществляется пассивно.

Искусственная вентиляция часто требует создания искусственного воздухоносного пути, хотя иногда осуществляется неинвазивно с использованием масок, плотно прилегающих к носу или рту. **Неинвазивная вентиляция** особенно подходит пациентам с обструктивным апноэ во сне и нейромышечными заболеваниями, которым дыхательная поддержка требуется только часть дня или ночи, однако может использоваться и для непрерывной вентиляции у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной разными причинами.

Ни один из способов искусственной вентиляции не может полностью имитировать естественное дыхание. Все методы имеют недостатки и осложнения. Положительное давление подается на всю грудную клетку и может затруднить венозный возврат в сердце. Воздухоносные пути и паренхима легких могут быть повреждены давлением или высокими концентрациями вдыхаемого кислорода. В целом давление, используемое для заполнения легких, должно быть ограничено значениями, обеспечивающими достаточное расширение легких для адекватной вентиляции и предотвращение ателектазов. Чаще всего в педиатрии используется вентиляция с циклическим давлением и объемом (конвенционная вентиляция). Высокочастотная вентиляция и высокочастотная осцилляторная вентиляция используются в неонатологии и у пациентов с тяжелыми заболеваниями легких, когда обычные аппараты ИВЛ не справляются.

ГЛАВА 134

Контроль дыхания

Вентиляция легких контролируется прежде всего за счет **центральных хеморецепторов**, расположенных в продолговатом мозге, которые реагируют на уровни внутриклеточного pH и pCO_2 (рис. 134.1). В меньшей степени вентиляция модулируется **периферическими рецепторами**, расположенными в каротидных и аортальных тельцах, которые реагируют в основном на pO_2. Центральные рецепторы очень чувствительны. Небольшие внезапные изменения $PaCO_2$ обычно приводят к значительным изменениям **минутной вентиляции**.

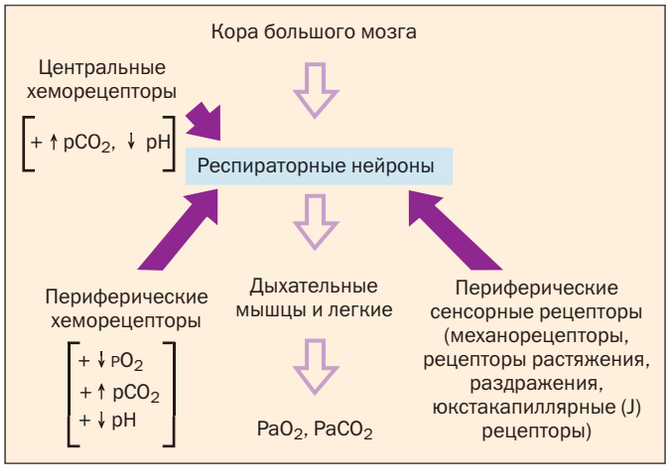


РИС. 134.1 Схематическое представление системы респираторного контроля. Респираторные нейроны ствола мозга получают информацию от хеморецепторов, периферических сенсорных рецепторов и коры мозга. Информация интегрируется, и соответствующий нейронный импульс передается на диафрагму и легкие. (Источник: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al., eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 4th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1997:171.)

Респираторный драйв не увеличивается при хроническом повышении pCO_2, поскольку внутриклеточное pH возвращается к нормальному уровню в результате компенсаторного повышения уровня бикарбоната. Периферические рецепторы не стимулируют вентиляцию до тех пор, пока PaO_2 не снизится до примерно 60 мм рт. ст. Эти рецепторы важны у пациентов с хроническим повышением $PaCO_2$, у которых может быть притуплен респираторный ответ на CO_2.

Реакции дыхательного центра модулируются рефлекторными механизмами. Полная инфляция легких временно ингибирует попытки вдоха у младенцев (**рефлекс Геринга — Брейера**) через вагусные афферентные волокна. Другие рефлексы воздухоносных путей и межреберных мышц могут влиять на глубину и частоту дыхательных движений (см. рис. 134.1).

АПНОЭ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Апноэ

Этиология

Апноэ определяется как прекращение дыхания в результате отсутствия дыхательного усилия (**центральное апноэ**) или обструкции верхних дыхательных путей (**обструктивное апноэ**) (таблица 134.1). Центральное апноэ чаще встречается у младенцев, а обструктивное апноэ, особенно во сне, более распространено у старших детей.

Центральное апноэ, длящееся менее 10 секунд, является обычным у здоровых детей во время сна, особенно после продолжительного вдоха. Паузы в дыхании длительностью более 15–20 секунд считаются аномальными. У недоношенных детей может присутствовать **апноэ недоношенности**, которое включает эпизоды апноэ, часто центрального происхождения, хотя они могут быть и смешанными (центрально-обструктивными). Апноэ недоношенности должно разрешаться к 44 неделям постконцептуального возраста. Центральное апноэ, которое присутствует у детей после младенческого возраста, является редким и требует обследования.

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (**СВЦГ**) является редким генетическим нарушением, при котором существует глубокое нарушение респираторного контроля во сне, которое приводит к первичному центральному апноэ, гиперкапнии и гипоксемии. Большинство пациентов с СВЦГ имеют дефект гена ***PHOX2B***, необходимого для развития вегетативной нервной системы. У младенцев с СВЦГ респираторные проблемы обычно возникают в первые несколько недель жизни, хотя могут развиться и позже. СВЦГ связан с повышенным риском болезни Гиршпрунга и опухолей нервного гребня (нейробластомы). Другие генетические синдромы, связанные с нарушением центрального респираторного контроля, включают синдромы Ретта, Жубера, Прадера-Вилли и туберозный склероз. Вторичные причины центрального апноэ и гиповентиляции являются более распространенными и включают препараты, нарушающие респираторный драйв (наркотики); повышенное внутричерепное давление, опухоли центральной нервной системы, миеломенингоцеле и/или мальформацию Арнольда — Киари, и митохондриальные/метаболические нарушения.

Приступы задержки дыхания являются формой апноэ в состоянии бодрствования и обычно провоцируются эмоциональным стрессом. Часто они следуют за задержкой

ТАБЛИЦА 134.1 Категории апноэ

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ПРИМЕРЫ	МЕХАНИЗМ	ПРИЗНАКИ	ЛЕЧЕНИЕ
Апноэ недоношенности	Недоношенность (< 36 недель)	Центральный контроль, обструкция верхних дыхательных путей	Апноэ, брадикардия	Кофеин, ВПНК, CPAP, интубация
Центральное апноэ/ гиповентиляция	СВЦГ, мальформация Арнольда — Киари	Нарушение центрального контроля	Апноэ	Искусственная вентиляция или BiPAP
Обструктивное апноэ во сне	Ожирение, аденотонзиллярная гипертрофия, последовательность Пьера Робена, синдром Дауна, церебральный паралич	Обструкция верхних дыхательных путей из-за избытка ткани, потери тонуса глотки или неправильной анатомии	Храп, беспокойный сон, плохая успеваемость, поведенческие проблемы, дыхание ртом	Аденотонзилэктомия, CPAP или BiPAP, пластика язычка и нёба; трахеостомия
Приступы задержки дыхания	Возраст < 3 лет, цианоз после плача, может быть обморок	Длительное респираторное апноэ; рефлекторные аноксические приступы	Цианоз, обморок, короткие тонико-клонические движения после цианоза	Ободрение/успокаивание; состояние самокупирующееся; необходимо исключить судорожные заболевания

Сокращения: ВПНК — высокопоточная назальная канюля, СВЦГ — синдром врожденной центральной гиповентиляции, CPAP (continuous positive airway pressure) — непрерывное положительное давление в воздухоносных путях, BiPAP (bi-level positive airway pressure) — двухуровневое положительное давление в воздухоносных путях.

выдоха, поэтому могут быть связаны с цианозом, потерей сознания и являются весьма тревожными. Возвращение спонтанного дыхания происходит быстро. Большинство таких эпизодов неопасны и ослабляются с течением времени, однако ребенка стоит обследовать на предмет судорог и нарушений центрального респираторного контроля.

Синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) страдает 2–3% детей, пик отмечается в возрасте от 2 до 8 лет. Причиной апноэ является полная или частичная обструкция верхних дыхательных путей во время сна. Контроль дыхания обычно сохранен, хотя младенцы и дети с незрелой системой респираторного контроля могут иметь смешанные эпизоды центрального и обструктивного апноэ. Беспокойный сон, поведенческие проблемы, невнимательность/гиперактивность более характерны для маленьких детей с апноэ, чем классические симптомы дневной сонливости и громкого храпа, характеризующие апноэ у взрослых. У некоторых детей наблюдается задержка роста из-за нарушения выработки гормона роста во время глубокого сна. У небольшого процента детей развивается значительная гипоксемия и гиперкапния, которая приводит к головным болям по утрам и без лечения к развитию легочной гипертензии и легочного сердца (cor pulmonale). Не у всех детей с храпом развивается СОАС, и не все дети с СОАС храпят. Таким образом, если есть подозрения на СОАС, диагноз должен быть подтвержден **полисомнограммой (ПСГ)**.

ПСГ является единственным надежным тестом для оценки обструктивного и центрального апноэ во сне. Она включает длительную электроэнцефалографию (ЭЭГ) и электроокулографию для определения стадий сна, оценку ороназального воздушного потока и давления, слышимого храпа, движений грудной клетки и брюшной стенки, электромиографию мышц ног и подбородка, электрокардиограмму, пульсовую оксиметрию и капнографию. Результаты ПСГ — количество эпизодов прекращения или ослабления воздушного потока, негативно влияющих на оксигенацию или стадию сна, в течение одного часа — представляют собой **индекс апноэ-гипопноэ** (**ИАГ**). ИАГ менее 1 является принятой нормой у педиатрических пациентов, хотя решение о лечении часто принимают, основываясь на тяжести дневных нарушений. Показатель ИАГ обычно хуже в период быстрого сна или когда ребенок спит в положении на спине, поэтому идеальное исследование должно захватывать все стадии сна и все положения во сне.

Гипертрофия аденоидов и миндалин является самой частой причиной СОАС у маленьких детей, пик приходится на возраст 2–5 лет. Другие факторы риска СОАС включают ожирение, недоношенность, черепно-лицевые аномалии, трисомию 21 и нейромышечные заболевания. Лечение СОАС начинается с определения, принесет ли ребенку пользу удаление аденоидов с или без удаления миндалин. Если хирургическое вмешательство не показано или не принесло облегчения, может использоваться непрерывное положительное давление в воздухоносных путях (*англ.* **CPAP**) или двухуровневое положительное давление (*англ.* **BiPAP**); воздух подается через носовой интерфейс, обеспечивая состояние открытости верхних дыхательных путей во время сна. Метод требует использования плотной назальной маски, которая может не очень хорошо переноситься маленькими детьми. Дополнительный кислород может уменьшить гипоксемию при легкой форме СОАС, но не устраняет обструкцию и фрагментацию сна. В экстремальных случаях, особенно при черепно-лицевых аномалиях или гипотонии, может быть показана трахеостомия.

БЫСТРО РАЗРЕШИВШИЕСЯ НЕОБЪЯСНИМЫЕ СОБЫТИЯ

Быстро разрешившееся необъяснимое событие (*англ.* brief resolved unexplained event — BRUE) определяется как самокупирующийся эпизод, длящийся менее 1 минуты и характеризующийся одним или более из следующих признаков: (1) цианоз или бледность, (2) отсутствующее или нерегулярное дыхание, (3) изменения мышечного тонуса, (4) измененный уровень ответной реакции у младенцев в возрасте до 1 года. Важно отметить, что BRUE отличается от ранее использовавшегося диагностического термина «*очевидное жизнеугрожающее событие*» (*англ.* apparent life-threatening event — ALTE) тем, что включает только эпизоды с цианозом (не покраснением) и/или изменение реакции и не включает восприятие события родителем (опекуном) как «угрожающее жизни». Термин BRUE следует использовать только в тех случаях, когда событию нельзя найти объяснение в истории болезни или с помощью физикального осмотра. Исторические данные свидетельствуют о том, что > 50% ALTE имеют устанавливаемую причину; таким образом, категория BRUE является весьма узкой. Анамнез и осмотр должны быть сфокусированы на наиболее частых выявляемых причинах эпизодов аномального дыхания у младенцев, включая гастроэзофагеальный рефлюкс, патологию ЦНС (судороги, внутричерепное кровоизлияние вследствие случайной или намеренной травмы) и инфекции (респираторный синцитиальный вирус, коклюш и серьезные бактериальные инфекции). Сердечно-сосудистые события (аритмия) и метаболические нарушения относятся к диагнозам, которые не всегда можно поставить на основании истории болезни и физикального осмотра, однако они являются редкими.

Младенцы старше 2 лет и родившиеся после 32 недель гестации, у которых наблюдаются единичные, длящиеся менее 1 минуты, самокупирующиеся BRUE (не требуется сердечно-легочная реанимация), считаются имеющими низкий риск недиагностированных серьезных заболеваний или повторных BRUE. В этой группе низкого риска достаточными диагностическими исследованиями являются электрокардиограмма и анализ на коклюш. Дополнительные диагностические тесты (метаболическая панель, полный анализ крови, визуализация, полисомнография и электроэнцефалография), а также госпитализация для сердечно-легочного мониторинга не рекомендуются. Следует обучить родителей правилам сердечно-легочной реанимации и успокоить по поводу состояния ребенка. В то же время единого мнения относительно ведения детей с BRUE, относящихся к группе высокого риска, не существует. Данные анамнеза и физикального осмотра следует использовать для дифференциального диагноза и плана дальнейшей оценки ребенка. Сердечно-легочный мониторинг в больнице в течение 12–24 часов может дать более подробную информацию о дыхательной и сердечной деятельности пациента, а также

предоставляет время для сбора дополнительных сведений и выполнения повторных обследований.

Следует отметить, что ПСГ у младенцев, ранее перенесших ALTE, почти не отличается от контрольной группы и не считается полезным диагностическим инструментом, если только у врача нет серьезных оснований подозревать СОАС. ПСГ, домашняя оксиметрия и домашний сердечно-легочный мониторинг не помогают прогнозировать риск или предотвращать синдром внезапной младенческой смерти (СВМС) и не рекомендуются для этих целей.

СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТИ

Этиология и эпидемиология

СВМС означает *неожиданную* смерть младенца младше 1 года, причина которой остается *необъясненной* после вскрытия, осмотра места смерти и изучения истории болезни. Риск СВМС выше у мальчиков, недоношенных детей и детей с низким весом при рождении; детей из бедных семей; детей, матери которых употребляли наркотики или курили. Риск СВМС в 3–5 раз выше у детей, чьи братья или сестры умерли в результате СВМС; наивысший риск отмечается зимой. СВМС редко встречается у детей до 4 недель и после 6 месяцев жизни; а чаще всего умирают дети в возрасте 2–4 месяцев. Частота СВМС резко снизилась с 1980-х годов.

Разнообразные недоказанные механизмы были предложены в качестве объяснения СВМС. Современная теория предрасположенности к СВМС включает клеточные аномалии ствола головного мозга и запоздалое созревание механизмов нервного и сердечно-легочного контроля. Положение лицом вниз в кроватке во время сна и воздействие материнского курения влияют на вариабельность сердечного ритма и реакцию на стимулирующее воздействие, что способствует риску СВМС. Часть смертей от СВМС может быть обусловлена удлинением Q-T интервала, аномальным контролем дыхания со стороны ЦНС и повторным вдыханием выдохнутого CO_2 в результате положения лицом на постели, особенно на мягкой подушке. Важно отметить, что нет связи между BRUE/ALTE и синдромом внезапной младенческой смерти.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз СВМС представлен в таблице 134.2.

ТАБЛИЦА 134.2 Дифференциальный диагноз синдрома внезапной младенческой смерти

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
Молниеносная инфекция*
Младенческий ботулизм*
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
Судорожные синдромы**
Опухоль мозга*
Внутричерепное кровоизлияние в результате случайной или намеренной травмы*, ***
Медикаментозная интоксикация**
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
Гипогликемия**
Дефицит *среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы***
Дефицит карнитина*, ***
Нарушение цикла мочевины***
РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
Ларингоспазм
Случайное удушение**
Гемосидероз/легочный геморрагический синдром
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ
Сердечная аритмия
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ
Гастроэзофагеальный рефлюкс*, ***
Заворот средней кишки/шок*

* Очевидные или подозреваемые на вскрытии.
** Достаточно часто.
*** Требуется диагностический тест.

Профилактика

СВМС связан с положением лежа на животе во время сна, особенно на мягкой постели; оставлением ребенка без присмотра и привычкой родителей класть ребенка в свою постель. Количество внезапных младенческих смертей значительно сократилось с введением **программы «сон на спине»** и рекомендацией избегать мягких постелей. Таким образом, всех родителей следует информировать о том, что ребенок должен спать на спине, если нет медицинских противопоказаний. Все мягкие постельные принадлежности должны быть убраны на время сна, дети не должны спать в родительской постели. Родителей следует предупредить о риске СВМС, особенно тех, кто злоупотребляет алкоголем. Рекомендуются также беседы с матерью о прекращении курения во время беременности и после рождения ребенка. Грудное вскармливание, использование пустышки и сон в одной комнате (но не в одной постели!) с ребенком были определены как защитные факторы. Хотя выпускаются многочисленные коммерческие продукты для защиты от СВМС, такие как приспособления для удержания ребенка в правильном положении во сне и домашние оксиметры, ни один из них не обладает доказанной эффективностью.

ГЛАВА 135

Обструкция верхних дыхательных путей

ЭТИОЛОГИЯ

Обструкция верхних дыхательных путей (ОВДП), которая определяется как нарушение проходимости респираторного тракта выше входа в грудную клетку, варьирует от заложенности носа из-за обычной простуды до угрожающей жизни обструкции гортани или верхней части трахеи. У детей заложенность носа — это скорее неудобство, чем опасное

состояние, поскольку они могут дышать ртом, но для новорожденных, которые дышат главным образом носом, это может стать серьезной проблемой. Дифференциальный диагноз обструкции дыхательных путей зависит от возраста и подразделяется в зависимости от локализации обструкции: **выше, на уровне или ниже голосовой щели** (таблицы 135.1–135.3).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ТАБЛИЦА **135.1**	Дифференциальный диагноз подострой обструкции верхних дыхательных путей в зависимости от возраста
НОВОРОЖДЕННЫЕ	
Атрезия хоаны Неонатальный ринит Микрогнатия (синдром Пьера Робена, синдром Тричера — Коллинза, синдром Ди Джорджи) Макроглоссия (синдром Беквита — Видемана, гипотиреоз, болезнь Помпе, трисомия 21) Фарингеальный коллапс Мембрана гортани Паралич/парез голосовых связок (идиопатический, родовая травма или патология центральной нервной системы) Врожденный стеноз подсвязочного пространства Носовое энцефалоцеле	
МЛАДЕНЦЫ	
Хронический или рецидивирующий ринит (инфекции, кислотный рефлюкс, раздражители) Ларингомаляция (наиболее часто) Стеноз подсвязочного пространства (врожденный или приобретенный, например после интубации) Мембрана или киста гортани Папилломатоз гортани Гемангиома дыхательных путей Сосудистые кольца/слинги	
ДЕТИ, НАЧАВШИЕ ХОДИТЬ	
Хронический или рецидивирующий ринит (инфекции, аллергия, раздражители) Гипертрофия миндалин и аденоидов (наиболее часто) Спастический круп Папилломатоз гортани Сосудистые кольца/слинги	
БОЛЕЕ СТАРШИЕ ДЕТИ	
Хронический или рецидивирующий ринит (инфекции, аллергия, раздражители) Гипертрофия миндалин и аденоидов (наиболее часто) Парадоксальные движения голосовых связок Инфекционный мононуклеоз	

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Охриплость
Стридор

ОВДП более выражена во время вдоха, поскольку создаваемое отрицательное давление сжимает верхние дыхательные пути, повышая сопротивление и усиливая турбулентный воздушный поток, который создает респираторный шум. У детей с ОВДП может быть повышена работа дыхания на вдохе, что проявляется **надгрудинными ретракциями**. Респираторный шум, чаще всего ассоциирующийся с ОВДП, представляет собой **стридор**, грубый звук, вызванный вибрацией структур воздухоносных путей. Стридор уменьшается во время сна из-за снижения частоты вдохов и увеличивается во время кормления, волнения, возбуждения вследствие повышения частоты дыхания. Иногда стридор присутствует на выдохе. Охриплость или афония со стридором указывают на вовлечение голосовых связок. **Стертор** представляет собой низкий звук, похожий на храп, и свидетельствует о вдавлении мягких тканей глотки.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенографические исследования у ребенка со стридором редко полезны. На снимке шеи в переднезадней проекции при вытянутой голове подсвязочное пространство должно быть симметричным и боковые стенки воздухоносных путей должны резко расходиться. Асимметрия указывает на подсвязочный стеноз или массу, а сужение свидетельствует об отеке подсвязочного пространства. Однако эти признаки могут быть выражены слабо. У детей со стертором или храпом рентгенограмма в латеральной проекции может показать гипертрофию аденоидов или миндалин. Компьютерная томография (КТ) помогает выявить место обструкции, если есть подозрение на обструкцию мягкими тканями (тонзиллярный абсцесс), однако у маленьких детей проведение КТ может потребовать седации. Гибкая назофарингоскопия/ларингоскопия, которая может выполняться без седации, полезна для оценки проходимости дыхательных путей, наличия аденоидной ткани, повреждения голосовых связок или других структур и ларингомаляции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Стеноз (атрезия) хоаны

Стеноз/атрезия хоаны — это врожденная проблема, проявляющаяся в неонатальный период. Аномалия может быть двусторонней или односторонней и встречается относительно редко. Новорожденные могут дышать только носом, поэтому обструкция носовых ходов может привести к серьезному респираторному дистрессу, особенно во время кормления. Плач помогает преодолеть обструкцию, поскольку плачущий младенец дышит ртом. Невозможность легко провести узкий катетер через ноздри младенца должна навести на мысль об атрезии хоаны. Диагноз подтверждается с помощью КТ или прямой визуализации данной области с помощью гибкого назофарингоскопа. Кратковременно для дыхания можно использовать рот, но окончательное лечение — хирургическое.

Круп (*ларинготрахеобронхит*)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Стридор

См. главу 107.

Эпиглоттит

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Стридор

См. главу 107.

ТАБЛИЦА 135.2 Распространенные причины острой обструкции верхних дыхательных путей

ДИАГНОЗ	ВОЗРАСТ	АНАМНЕЗ	ОСМОТР	ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ	ЛЕЧЕНИЕ
ИНФЕКЦИИ					
Круп (вирус парагриппа и другие вирусы)	6 мес. — 3 года	Лихорадка, ИВДП	Отсутствие интоксикации, стридор, лающий кашель, охриплость	Симптом «шпиля» («остро заточенного карандаша»)	Аэрозольный адреналин, системные стероиды, увлажнитель воздуха
Эпиглоттит (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы)	2–6 лет	Высокая t°, быстрое начало, отсутствие кашля, неспособность глотать	Интоксикация, возбуждение, опора на руки впереди себя при сидении (tripod position) слюнотечение, стридор	Симптом большого пальца Лейкоцитоз	Интубация, антибиотики
Бактериальный трахеит (*Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis*)	Любой	Высокая t°, быстрое начало, отсутствие симптомов ИВДП	Интоксикация, беспокойство, ± стридор, ± кашель	Рваная граница трахеи Лейкоцитоз	Интубация, антибиотики
Заглоточный абсцесс (*S. aureus*, стрептококк группы А, оральные анаэробы)	< 6 лет	Лихорадка, постепенное начало, боль в горле, отсутствие симптомов ИВДП/кашля	Умеренная интоксикация, слюнотечение, выгибание шеи, воспаленная глотка	Утолщенное ретрофарингеальное пространство Лейкоцитоз	Антибиотики, хирургический дренаж
Перитонзиллярный абсцесс (стрептококк группы А, оральные анаэробы)	> 8 лет	Лихорадка, внезапное ухудшение, больное горло, тризм	Умеренная интоксикация, голос «горячего картофеля», слюнотечение, асимметричное опухание миндалин	Визуализационные исследования не нужны Лейкоцитоз	Антибиотики, хирургический дренаж
НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ					
Ангионевротический отек	Любой	Отсутствие лихорадки, внезапное начало, крапивница, отек лица ± контакт с аллергеном	Отсутствие интоксикации (если нет анафилаксии), ± стридор, охриплость, отек лица	Симптом «шпиля»	Аэрозольный или внутрикожный адреналин, системные стероиды, антигистамины
Спастический круп	6 мес. — 6 лет	Внезапное начало, отсутствие лихорадки/симптомов ИВДП, рецидивы, часто ночью	Отсутствие интоксикации, ± стридор, охриплость, лающий кашель	Часто норма	Аэрозольный адреналин, антигистамины, антациды, системные стероиды
Инородное тело	6 мес. — 5 лет	Внезапное начало, кашель, удушье	Отсутствие интоксикации, волнение, стридор, афония, «металлический» кашель	Объект может визуализироваться на рентгенограмме	Жесткая бронхоскопия

Сокращения: ИВДП — инфекции верхних дыхательных путей.

ТАБЛИЦА 135.3 Дифференциация надсвязочных и подсвязочных причин острой обструкции дыхательных путей

ПРИЗНАК	НАДСВЯЗОЧНАЯ ОБСТРУКЦИЯ	ПОДСВЯЗОЧНАЯ ОБСТРУКЦИЯ
Распространенные клинические синдромы	Эпиглоттит, перитонзиллярный или заглоточный абсцесс	Круп, ангионевротический отек, инородное тело, бактериальный трахеит
Стридор	Тихий	Громкий
Голос	Приглушенный	Хриплый
Дисфагия	Да	Нет
Сидит, опираясь на руки впереди себя, или с выгнутой спиной	Да	Нет
Лающий кашель	Нет	Да
Интоксикация	Да	Нет (кроме трахеита)
Тризм	Некоторый	Нет
Слюнотечение	Да	Нет

Модифицировано из: *Davis H, Gartner JC, Galvis AG, et al. Acute upper airway obstruction: croup and epiglottitis.* Pediatr Clin North Am. 1981; 28: 859–880.

Бактериальный трахеит

См. главу 107.

Ларингомаляция



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Стридор

Этиология

Ларингомаляция обусловлена коллапсом структур голосовой щели, особенно надгортанника и черпаловидных хрящей, во время вдоха. Это самая частая причина стридора у младенцев. Ларингомаляция может быть вызвана сниженным тонусом мышц гортани и соседних органов или незрелостью хрящевых структур. Обычно она не приводит к выраженному респираторному дистрессу, однако

иногда может быть достаточно серьезной, чтобы вызвать апноэ, гиповентиляцию, гипоксемию и затруднения при кормлении.

Клинические проявления

Основным признаком ларингомаляции является **стридор на вдохе** без экспираторного компонента. Стридор обычно наиболее громкий во время кормления или активности младенца и ослабевает, когда ребенок расслаблен, лежит на животе или когда у него наклонена шея. Ларингомаляция обостряется при любом состоянии, усиливающем воспаление верхних дыхательных путей, в том числе при вирусных инфекциях, дисфагии (нарушении глотания) и гастроэзофагеальном рефлюксе. Заболевание достигает пика в возрасте 3–5 месяцев, затем разрешается в возрасте от 6 до 12 месяцев. Иногда ларингомаляция может сохраняться у здоровых детей до возраста 24 месяца, а у детей, имеющих другие заболевания, особенно заболевания нервной системы, влияющие на контроль мышц верхних дыхательных путей (например, церебральный паралич), — даже дольше.

Диагностические исследования

У многих младенцев с вероятной ларингомаляцией диагноз может быть установлен на основании истории болезни и физикального осмотра. Если у пациента болезнь имеет типичное течение, дальнейшие исследования не требуются. Однако для точной диагностики, которая важна в тяжелых или атипичных случаях, проводится гибкая назофарингоскопия для оценки проходимости и динамических движений (коллапса) гортани и соседних структур. Эта процедура может также выявить аномалии голосовых связок и повреждения дыхательных путей выше голосовой щели.

Лечение

В большинстве случаев лечения не требуется. Ребенок должен тщательно наблюдаться во время респираторных инфекций из-за возможности дыхательных нарушений. Младенцам с тяжелой ларингомаляцией, которая приводит к гиповентиляции, гипоксии или замедлению роста, может принести пользу хирургическая операция (ариэпиглоттопластика) или, в экстремальных случаях, трахеостомия, обеспечивающая поступление воздуха в обход верхних дыхательных путей.

Подсвязочный стеноз



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Стридор

Этиология

Подсвязочный стеноз представляет собой сужение части трахеи, расположенной непосредственно под голосовыми связками. Он может быть врожденным, но чаще является приобретенным. Эндотрахеальная интубация, особенно длительная и неоднократная, у некоторых недоношенных младенцев может привести к воспалению и рубцеванию тканей подсвязочного пространства.

Клинические проявления

Подсвязочный стеноз может проявляться **двухфазным стридором** (как на вдохе, так и на выдохе), однако чаще стридор более выражен на вдохе. При увеличении респираторных усилий стридор становится громче. У совсем маленьких детей может не хватать силы, чтобы произвести звук при вдохе. Подсвязочный стеноз может ассоциироваться с лающим кашлем, подобным тому, который наблюдается при крупе. Респираторные инфекции иногда приводят к отеку подсвязочного пространства, усиливая клинические проявления стеноза.

Диагностические исследования

Окончательный диагноз требует проведения эндоскопической оценки с помощью гибкой или жесткой бронхоскопии.

Лечение

Легкая степень подсвязочного стеноза лечится консервативно, и состояние ребенка может значительно улучшиться с достижением зрелости дыхательных путей. Более тяжелые случаи требуют хирургического вмешательства. В зависимости от характера повреждения может быть эффективной лазерная терапия. Другие хирургические опции включают трахеопластику и рассечение перстневидного хряща. Может потребоваться трахеостомия, обеспечивающая поступление воздуха в обход стенозированного участка до тех пор, пока он не станет достаточно проходимым для нормального воздушного потока.

Объемные образования

Новообразования в верхних дыхательных путях встречаются редко. Наиболее распространенной детской опухолью гортани является **гемангиома**, которая обычно проявляется до 6-месячного возраста и часто может лечиться медикаментозно (см. главу 194). Диагноз требует проведения эндоскопии. Если обструкция значительная, может понадобиться трахеостомия, до тех пор, пока опухоль не регрессирует спонтанно или в результате терапии.

Мембраны гортани являются результатом несовершенной внутриутробной реканализации воздухоносных путей, в то время как **гортанные кисты** обычно появляются в результате травмы дыхательных путей (интубации). Обе аномалии могут вызвать двухфазный стридор и лучше всего выявляются при бронхоскопии. Наличие **инородного тела** должно рассматриваться у любого ребенка, способного проглотить небольшой предмет, у которого внезапно развился стридор.

Ювенильный папилломатоз гортани является редким заболеванием, характеризующимся образованием доброкачественных опухолей, вызванных вирусом папилломы человека 6 (ВРЧ-6) и 11 (ВПЧ-11). Вирус может передаться ребенку во время родов из генитальных бородавок матери. Клинические проявления обычно начинаются в младенчестве и включают двухфазный стридор и хриплый голос/плач. Папилломы чаще всего локализуются в гортани, хотя могут распространяться дистально в трахею, крупные бронхи и даже в легочную паренхиму. Терапевтические опции ограничены и редко приводят к излечению. Они включают лазерную терапию и интерферон. Трахеостомия может потребоваться для обеспечения адекватного поступления воздуха, но если возможно, ее стоит избегать из-за риска распространения опухолей в дистальные участки воздухоносных путей.

Паралич голосовых связок



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Стридор

Этиология

Паралич голосовых связок является важной причиной дисфункции гортани. Паралич может быть односторонним или двусторонним и чаще вызывается повреждением возвратного гортанного нерва, чем центральным дефектом. Левый возвратный гортанный нерв проходит вокруг дуги аорты и более уязвим для повреждений, чем правый. Причиной повреждения периферического нерва может быть травма (использование щипцов во время родов или торакальная хирургическая процедура) и повреждение средостения. Центральные причины включают мальформацию Арнольда — Киари (менингомиелоцеле), гидроцефалию и внутричерепного кровоизлияния.

Клинические проявления

Паралич голосовых связок проявляется двухфазным стридором и изменениями голоса/плача, включая слабый плач у младенцев, охриплость и афонию. Дети с параличом голосовых связок подвержены риску аспирации; они кашляют или давятся, когда пьют, при этом могут быть слышны грубые дыхательные звуки, которые выслушиваются и при аускультации.

Лечение и прогноз

У пациентов с травматическим повреждением возвратного гортанного нерва со временем часто (обычно в течение 3–6 месяцев) наступает спонтанное улучшение. Если улучшения не происходит в течение 1 года, паралич, вероятно, является необратимым. В некоторых случаях инъекция гель-пены (Gelfoam) в парализованную голосовую связку может изменить ее положение и улучшить фонацию и защиту воздухоносных путей. Пациентам с параличом голосовых связок, приводящим к серьезной обструкции дыхательных путей и аспирации, может потребоваться трахеостомия.

Гипертрофия аденоидов и миндалин

Этиология

Наиболее частой причиной хронической ОВДП у детей является гипертрофия аденоидов и миндалин. Гиперплазия аденоидов и миндалин может усугубляться рецидивирующими инфекциями, аллергией и вдыханием раздражающих веществ.

Клинические проявления

Признаками гипертрофии аденоидов и миндалин являются дыхание ртом, храп и у некоторых пациентов — обструктивное апноэ во сне (см. главу 134). Хоаны, соединяющие носоглотку с евстахиевыми трубами, могут быть закрыты увеличенными аденоидами, что предрасполагает к частым эпизодам отита среднего уха.

Диагностические исследования

Гипертрофию аденоидов можно выявить на рентгенограмме носоглотки в боковой проекции и с помощью гибкой назофарингоскопии.

Лечение

Если аденоиды и миндалины сильно увеличены и способствуют ОВДП, самым эффективным лечением является их хирургическое удаление. Поскольку аденоиды не считаются отдельными органами, а образованы лимфоидной тканью, возможен их повторный рост, особенно у детей дошкольного возраста. При сильном увеличении миндалин, приводящем к обструкции, их удаляют, как и аденоиды.

ГЛАВА 136

Заболевания нижних дыхательных путей, паренхимы и сосудов легких

ЭТИОЛОГИЯ

Существует множество причин заболеваний нижних дыхательных путей (таблица 136.1), которые часто приводят

ТАБЛИЦА 136.1 Причины хрипов у детей

ОСТРЫЕ
Астма
Астма, вызванная физической нагрузкой
Реакции гиперчувствительности
Инфекции (например, бронхиолит)
Вдыхание раздражающих газов или частиц
Нисходящая аспирация
Инородное тело (в дыхательных путях или в пищеводе)
Аспирация желудочного содержимого (восходящая аспирация)
ХРОНИЧЕСКИЕ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ
Астма (см. в разделе «Острые»)
Реакции гиперчувствительности, аллергический бронхолегочный аспергиллез (только у детей с астмой или кистозным фиброзом)
Дисфункция голосовых связок
Рецидивирующая аспирация/нарушение глотания (дисфагия)
Застрявшее инородное тело
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Бронхолегочная дисплазия
Бронхит, бронхоэктазия
Кистозный фиброз (муковисцидоз)
Первичная дискинезия ресничек
Облитерирующий бронхиолит
Отек легких (застойная сердечная недостаточность)
Бронхомаляция/трахеомаляция
Сосудистое кольцо
Расширение легочной артерии (отсутствие легочного клапана)
Бронхиальные или легочные кисты/массы
Лимфатические узлы (туберкулез, лимфома)
Эндобронхиальные массы/опухоли (карциноид)
Стеноз бронхов или трахеи
Кардиомегалия

к их обструкции. У детей самым распространенным из этих заболеваний является **астма**, которая приводит к разнообразным рецидивирующим симптомам, диффузной бронхиальной обструкции из-за воспаления дыхательных путей и гиперреактивности гладкой мускулатуры бронхов, вызывающей их констрикцию. Хрипы, вызванные вирусной инфекцией, достаточно часты, особенно у детей младше 3 лет. Хрипы, локализованные в одной области грудной клетки, указывают на очаговую обструкцию (аспирация инородного тела или внешнее сдавливание).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хрипы

Хрип — это продолжительный звук, производимый вибрациями стенок дыхательных путей и в целом имеющий более музыкальный характер, чем стридор. В отличие от обструкции верхних дыхательных путей обструкция нижних дыхательных путей вызывает больше хрипов на выдохе, чем на вдохе. Во время выдоха внутригрудное давление повышено по сравнению с атмосферным, что приводит к сжатию внутригрудных воздухоносных путей и на выдохе усиливает их сужение. Экспираторный воздушный поток через заблокированные внутригрудные дыхательные пути приводит к хрипам, удлинению экспираторной фазы и усиленной абдоминальной работе дыхания. У пациентов с хроническими инфекциями респираторного тракта (например, с кистозным фиброзом) бронхи необратимо повреждаются и расширяются (бронхоэктазия). У пациентов с бронхоэктазией повторяются эпизоды кашля, часто продуктивного, с гнойной мокротой, и может выслушиваться «хруст» на вдохе.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на астму до уточнения диагноза полезно назначить эмпирическую терапию (бронходилататоры, короткий курс пероральных кортикостероидов, длительное использование ингаляционных кортикостероидов). У детей старше 6 лет тесты легочной функции (спирометрия) могут выявить существование препятствий потоку воздуха и оценить ответ на терапию бронходилататорами. **Рентгенография** не обязательна при каждом эпизоде хрипа, однако при выраженном респираторном дистрессе, лихорадке, вероятной аспирации инородного тела по данным анамнеза или фокальном очаге на аускультации необходимы снимки грудной клетки в заднепередней и латеральной проекциях. Генерализованная **гиперинфляция**, рентгенографическими признаками которой являются уплощенная диафрагма и увеличенный переднезадний диаметр, указывает на диффузную обструкцию мелких воздухоносных путей. Локализованная гиперинфляция, особенно на экспираторных снимках, указывает на локальную обструкцию бронхов (инородное тело или анатомическая аномалия). Дисфагия, приводящая к аспирации и воспалению дыхательных путей, может характеризоваться персистирующими хрипами. Ее можно выявить с помощью **видеофлюороскопического исследования глотания**. Гастроэзофагеальный рефлюкс может усугубить астму и привести к хрипам у детей раннего возраста, особенно если он ассоциируется с аспирацией. Младенцам с персистирующими хрипами на фоне эмпирической противоастматической терапии может потребоваться исследование с помощью **гибкой бронхоскопии**.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Астма



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хрипы

См. главу 78.

Трахеомаляция

Этиология

Трахеомаляция — размягчение трахеи вследствие недостатка структурных элементов ее стенки. Хрящевые кольца в норме образуют в стенке трахеи дуги длиной 320 градусов, поддерживая ее жесткость при изменениях внутригрудного давления. При трахеомаляции хрящевые кольца могут иметь меньший охват окружности (делая мембранозную заднюю стенку трахеи более широкой, чем обычно), могут совсем отсутствовать или быть поврежденными. Эти аномалии приводят к коллапсу трахеи, более выраженному на выдохе. Трахеомаляция считается самой частой врожденной аномалией трахеи, но может быть как врожденной (трахеопищеводный свищ или синдромы костной дисплазии), так и приобретенной (длительная искусственная вентиляция). Трахеомаляцию следует отличать от внешней компрессии трахеи объемными образованиями или сосудистыми структурами. Локализованная трахеомаляция может сохраняться после того, как внешнее давление на трахею устранено.

Клинические проявления

При трахеомаляции коллапс трахеи может быть очевиден только при форсированном выдохе или при кашле. Она обычно усугубляется респираторными инфекциями. Коллапс воздухоносных путей вызывает грубый монофонический хрип, в отличие от полифонического, более характерного для астмы. Позади участка трахеомаляции могут задерживаться секреты, способствуя развитию инфекций. У младенцев с сильной степенью трахеомаляции во время возбуждения может происходить полный коллапс трахеи, что приводит к эпизодам цианоза и напоминает приступы задержки дыхания. Голос при этом нормальный, так же, как и инспираторное усилие. У более старших детей отличительным признаком является металлический лающий кашель, вызванный вибрацией стенок трахеи. Экспираторные шумы при трахеомаляции часто ошибочно приписывают астме или бронхиолиту, а лающий кашель можно принять за круп.

Лечение

Младенцам с легкой или умеренной трахеомаляцией вмешательство обычно не требуется. Трахеомаляция, как прави-

ло, уменьшается с возрастом, по мере увеличения диаметра просвета воздухоносных путей и укрепления стенок трахеи. Лечение симптоматической трахеомаляции у детей более старшего возраста включает устранение причины, провоцирующей кашель, и поддерживающую терапию. Антибиотики назначаются в случае сопутствующих инфекций. Детям, особенно младенцам, с тяжелым заболеванием может понадобиться трахеостомия для создания постоянного положительного давления, обеспечивающего открытость воздухоносных путей. Трахеостомические трубки необходимой длины могут использоваться для обеспечения поступления воздуха в обход участка коллапса. Хирургические методы, такие как скользящая трахеопластика, показаны при коротких участках выраженного коллапса. Аортопексия используется для ограничения переднего коллапса, но не помогает при коллапсе задней мембранозной стенки трахеи. Исторически использование стентов для расширения дыхательных путей у детей было проблематичным, поскольку стенты могут подвергаться эрозии и мигрировать, не растут вместе с ребенком и служат источником фиксированного стеноза и обструкции. Новые абсорбируемые наружные шплинты и внутренние стенты с использованием технологий 3D-печати сейчас изучаются в качестве метода лечения тяжелой трахеомаляции у детей.

Трахеопищеводный свищ

См. главу 128.

Наружная компрессия трахеи

Компрессия трахеи сосудистыми структурами или объемными массами может привести к серьезным нарушениям дыхания. Компрессия трахеи аномальными крупными сосудами (аортой, безымянной артерией) может вызвать хрипы, стридор, кашель и одышку. Неполные сосудистые кольца часто бессимптомны и обнаруживаются случайно, однако компрессия трахеи спереди может осуществляться **аномальной безымянной артерией**, отходящей от дуги аорты дальше, чем обычно. Это часто приводит к легким респираторным симптомам. Хирургическая коррекция требуется редко. Полные сосудистые кольца, сжимающие пищевод сзади, а трахею спереди, включают двойную дугу аорты и правую дугу аорты с персистирующей аортальной связкой (наиболее распространенная форма). При обеих аномалиях присутствуют правосторонние аортальные дуги, которые могут быть видны на рентгенограмме грудной клетки. Помимо респираторных симптомов полные сосудистые кольца могут вызвать дисфагию в результате компрессии пищевода. Диагноз сосудистых аномалий может быть поставлен на основании исследования глотания с барием, которое выявляет компрессию пищевода (рис. 136.1). Бронхоскопия может выявить пульсирующую компрессию воздухоносных путей, однако диагностической процедурой выбора является компьютерная томография (КТ) сосудов грудной клетки или магнитно-резонансная ангиография (МРА). Лечение сосудистых колец является хирургическим. Другие причины компрессии трахеи могут включать увеличенные лимфоузлы средостения (туберкулез), новообразования средостения (тератома, лимфома, тимома, герминогенные опухоли) и редко — кистозные гигромы.

Аспирация инородных тел

Эпидемиология

Аспирация инородных тел в трахею и бронхи — довольно частое явление. Большинство детей, в дыхательные пути которых попадают инородные тела, младше 3 лет. В группу повышенного риска входят дети с отставанием в развитии и дети, у которых есть старшие братья и сестры. Поскольку правый главный бронх имеет более острый угол наклона, чем левый, инородные тела чаще попадают в правосторонние дыхательные пути. Некоторые инородные тела, особенно орехи, могут застрять ближе, в гортани или подсвязочном пространстве, полностью закрыв просвет. Многие инородные тела не выявляются на рентгенограмме, что затрудняет их обнаружение. Чаще всего аспирированными инородными телами у маленьких детей оказываются пищевые продукты (особенно орехи) и мелкие игрушки. Проглоченные монеты чаще застревают в пищеводе, чем в дыхательных путях. Известны случаи аспирации воздушных шариков более старшими детьми, что является угрожающей жизни ситуацией.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Стридор
Кровохарканье

У многих детей диагноз аспирации инородного тела не представляет трудности, поскольку если свидетели события и аспирация подтверждаются физикальным осмотром или



РИС. 136.1 Сосудистое кольцо. Сдавление задней части пищевода видно на бариевой рентгенограмме, латеральная проекция. У ребенка двойная дуга аорты

радиографическими данными. Однако у части пациентов анамнез оказывается отрицательным, так как аспирация прошла незамеченной. Данные физикального осмотра могут включать кашель, локальные хрипы, одностороннее отсутствие дыхательных звуков, стридор и, редко, мокроту с кровью.

Большинство инородных тел небольшого размера и быстро выталкиваются наружу, однако иногда они могут оставаться в легких длительное время, и обратить на них внимание заставляет персистирующий кашель, повышенная выработка мокроты и рецидивирующая односторонняя пневмония. Аспирация инородного тела должна обязательно рассматриваться в рамках дифференциального диагноза при постоянных хрипах, не отвечающих на терапию бронходилататорами; персистирующих ателектазах, рецидивирующей или персистирующей пневмонии или хроническом кашле, не имеющем другого объяснения. Инородные тела могут застрять в пищеводе, сдавливая трахею и вызывая респираторные симптомы. Следовательно, аспирация инородных тел должна быть включена в дифференциальный диагноз у младенцев и маленьких детей со стойким кашлем, стридором или хрипами, особенно в присутствии дисфагии.

Диагностические исследования

Радиографические исследования могут выявить наличие рентгенонепроницаемых объектов или фокального захвата воздуха, особенно на снимках, сделанных на выдохе или в положении лежа. Многие инородные тела являются рентгенопрозрачными, поэтому на экспираторной рентгенограмме или рентгенограмме в латеральной проекции лежа на спине должны быть видны участки захвата воздуха на стороне аспирации. Если на основании анамнеза или осмотра можно предположить аспирацию, пациенту следует провести жесткую бронхоскопию (обычно проводится оториноларингологом). Гибкая бронхоскопия может использоваться для локализации инородного тела, а также при неоднозначной клинической картине, однако для удаления инородного тела оптимальной является жесткая бронхоскопия.

Профилактика

Многие продукты, например арахис, орехи, попкорн, сырую морковь, трудно достаточно измельчить при жевании, поэтому у младенцев и маленьких детей существует риск аспирации, особенно до прорезывания коренных зубов. Старших братьев и сестер следует приучить держать мелкие игрушки в недоступном месте и не давать их малышам.



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хрипы

См. главу 109.

Бронхолегочная дисплазия

См. главу 61.

Врожденные аномалии легких

Врожденная долевая эмфизема (врожденная долевая гиперинфляция) представляет собой гиперинфляцию одной или более долей легких. Это перерастяжение может вызвать тяжелый респираторный дистресс в неонатальный период из-за компрессии окружающей нормальной ткани легких, но может также быть бессимптомным и оставаться недиагностированным в течение нескольких лет. На рентгенограмме эмфизему можно ошибочно принять за пневмоторакс. При тяжелом или прогрессирующем респираторном дистрессе может потребоваться удаление пораженной доли легкого, однако если у пациента нет симптомов, хирургическая резекция не показана.

Врожденные мальформации легочных воздухоносных путей (ВМЛВП) объединяют спектр повреждений, возникающих на ранней стадии развития легких и имеющих различную гистологическую картину — от упрощенной бронхиальной до сложной кистозной альвеолярной ткани, сообщающейся с трахеобронхиальным деревом. Часто эти пороки впервые выявляются на УЗИ во время внутриутробного развития, однако после рождения могут быть незаметными на рентгенограмме грудной клетки. ВМЛВП представляют собой нефункциональную легочную ткань и могут иметь гибридные признаки **легочной секвестрации** (наличие связи с системной циркуляцией). Хотя ВМЛВП могут быть отдельными дефектами, значительная часть легочных секвестраций является гибридными ВМЛВП. Секвестрации с гибридными чертами отделены от трахеобронхиального дерева и классифицируются как внутрилегочные (локализованные в нормальной доле без собственной плевры) и внелегочные (за пределами нормального легкого). ВМЛВП и секвестрации могут сосуществовать с другими аномалиями грудной клетки, включая **врожденную диафрагмальную грыжу**. Секвестрации также ассоциируются с **синдромом «турецкой сабли»** (частичный аномальный легочный венозный возврат). Новорожденным, имеющим симптомы тяжелого респираторного дистресса, крупные поврежденные участки легких или семейную предрасположенность к злокачественным опухолям, требуется дальнейшее обследование. Хотя крупные мальформации могут привести к неонатальному респираторному дистрессу, у многих пациентов симптомы отсутствуют. КТ грудной клетки с контрастом является диагностическим методом выбора (рис. 136.2), однако ее проведение может быть отложено, если у ребенка нет симптомов; в таких случаях ребенок должен находиться под тщательным наблюдением. Хирургическая резекция является куративной, однако риск инфекции и злокачественных новообразований у таких детей не до конца понят. Консервативное лечение и наблюдение является рациональным подходом в семьях с низким риском.

Легочная гипоплазия, или относительное снижение числа альвеол, может быть результатом ряда врожденных дефектов, таких как **врожденная диафрагмальная грыжа** (см. главу 61) или одностороннее врожденное отсутствие легочной артерии. Рост альвеол происходит после рождения, преимущественно до 3 лет, но был также задокументирован после 8-летнего возраста.

Первичная дискинезия ресничек

Этиология

Первичная дискинезия ресничек (ПДР, синдром неподвижных ресничек) является наследственным дефектом, при котором отсутствует или не упорядочено движение ресничек,

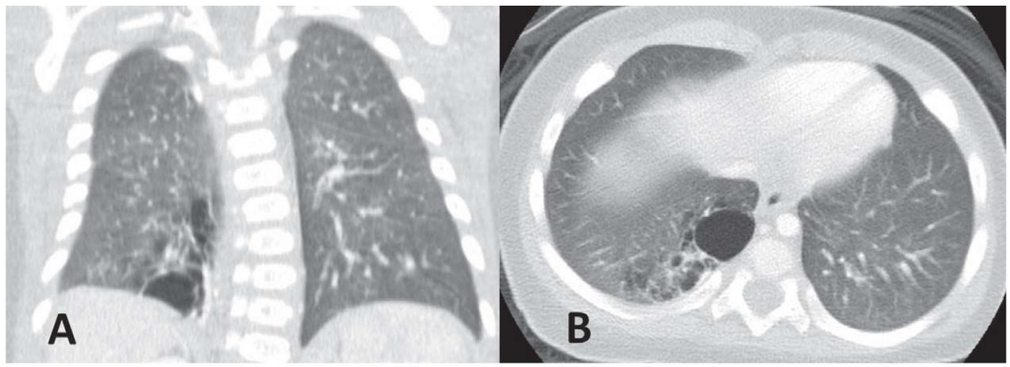


РИС. 136.2 Врожденная мальформация легочных воздухоносных путей. Компьютерная томография в корональной **(A)** и аксиальной **(B)** проекции врожденной мальформации в правой нижней доле у ребенка с рецидивирующей пневмонией. Все левое легкое, а также средняя и верхняя доли правого легкого без патологии

что приводит к целому спектру клинических симптомов. Заболевание встречается с частотой 1 : 15 000 — 20 000 живорождений, хотя истинная частота может быть выше из-за трудностей диагностики.

Клинические проявления

Клинические проявления включают неонатальный респираторный дистресс, хронический кашель, хроническую заложенность носа, выпот в среднем ухе, хронический парасинусит, нарушения латеральности (например, зеркальное расположение органов, или situs inversus), бесплодие и бронхоэктазию. Синдром Картагенера, включающий триаду **situs inversus — парасинусит — бронхоэктазия**, составляет примерно 50% случаев. Мужчины бесплодны в результате неподвижности сперматозоидов. Поскольку реснички не выполняют свою функцию, секреты накапливаются в воздухоносных путях, результатом чего являются эндобронхиальные инфекции. Без лечения хронические инфекции приводят к развитию бронхоэктазии до достижения взрослого возраста.

Диагностические исследования

Диагноз ПДР исторически основывается на клинической картине и ультраструктурном анализе респираторных ресничек с помощью электронной микроскопии; материалом для исследования является мазок или биоптат эпителия носоглотки или дыхательных путей. Интерпретация результатов может быть затруднена вследствие того, что хронические инфекции и воспаление приводят к ультраструктурным аномалиям носовых ресничек. Наиболее распространенным ультраструктурным дефектом является отсутствие динеиновых ручек. Примерно треть пациентов имеет нормальную ультраструктуру ресничек. Измерение содержания оксида азота в носовой полости используется в качестве скринингового метода для ПДР. Низкие значения оксида азота (< 77 нл/мин) соответствуют ПДР. Высокоскоростная видеомикроскопия оценивает частоту и характер биения ресничек, однако требует специального оборудования, кроме того, для этого метода отсутствуют стандартные протоколы. ПДР наследуется по аутосомно-рецессивному типу. На данный момент выявлены мутации 31 гена, объясняющие примерно 60% случаев. Связь генетических дефектов с клиническим фенотипом неизвестна.

Лечение

Лечение направлено на терапию инфекций и улучшение клиренса респираторных секретов. КТ грудной клетки с высоким разрешением полезна для выявления и мониторинга бронхоэктазов. Посев может идентифицировать возбудителя инфекции и чувствительность к антибиотикам. Хронический синусит часто лечится хирургически, однако польза такого лечения не очевидна. Большинству детей требуется введение трубок для выравнивания давления, чтобы справиться с рецидивирующим средним отитом. Физиотерапия грудной клетки и быстрое лечение бактериальных инфекций помогают, однако заболевание имеет тенденцию к медленному прогрессированию. Ингаляции гипертонического физраствора полезны для улучшения кашлевого клиренса и, как показывает практика, кратковременно улучшают легочную функцию. Противовоспалительные антибиотики, например макролиды в низких дозах, уменьшают количество ежегодных обострений.

Пневмония

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель
Хрипы
Кровохарканье
Боль в животе
Ацидемия

См. главу 110.

Отек легких

Этиология

Отек легких представляет собой просачивание жидкости в альвеолярное и интерстициальное пространство. Капиллярные гидростатические силы и интерстициальное осмотическое давление стремятся вытолкнуть жидкость в воздушное пространство, в то время как осмотическое давление плазмы и механические силы ткани стремятся удалить жидкость из воздушного пространства. В обычных обстоятельствах сумма этих сил способствует абсорбции, так что альвеолярное и интерстициальное пространство остаются сухими. Жидкость, попадающая в альвеолы, обычно выво-

дится легочной лимфатической системой. Легочный отек образуется, когда транскапиллярный приток жидкости превышает возможность ее лимфодренажа. Сниженная функция левого желудочка приводит к легочной венозной гипертензии и повышению капиллярного гидростатического давления; в результате жидкость перемещается в интерстициальное пространство и альвеолы. Первоначально жидкость заполняет интерстициальное пространство вокруг терминальных бронхиол, альвеол и артериол (**интерстициальный отек**), повышая жесткость легких и приводя к преждевременному закрытию бронхиол на выдохе. Если процесс продолжается, жидкость поступает в альвеолы, снижая и дальше эластичность легких и приводя к **внутрилегочному шунтированию** (альвеолярная перфузия без вентиляции). Снижение вентиляции (гиперкапния) является поздним признаком.

Отек легких чаще всего обусловлен недостаточностью левого желудочка сердца или дисфункцией обоих желудочков. Легочная гипертензия и связанное с ней легочное сердце (cor pulmonale) (дисфункция правого желудочка) обычно не вызывают отек легких, поскольку повышение сосудистого сопротивления происходит вблизи капиллярного русла. Повышенная проницаемость капилляров при некоторых состояниях, например сепсисе или остром респираторном дистресс-синдроме, может привести к отеку легких. Отек легких может также развиться при скачках внутригрудного давления, например при аспирации инородного тела или серьезной обструкции, вызванной гипертрофией аденоидов и миндалин (**постобструктивный легочный отек**). Отек легких может развиваться при состояниях, вызывающих понижение сывороточного онкотического давления (гипоальбуминемия); после введения больших объемов внутривенной жидкости, особенно при повреждении капилляров; а также после подъема на большую высоту над уровнем моря (**высотный легочный отек**) и вследствие повреждения центральной нервной системы (**нейрогенный легочный отек**).

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кашель

Клинические проявления отека легких включают одышку, тахипноэ и кашель (может сопровождаться выделением пенистой, розоватой мокроты). По мере прогрессирования отека увеличивается работа дыхания и гипоксемия; могут выслушиваться диффузные инспираторные хрипы.

Диагностические исследования

Рентгенограмма грудной клетки показывает нечеткие легочные инфильтраты, классически в перихилярной области, однако эта картина может не всегда присутствовать из-за основного заболевания легких. Может быть виден интерстициальный отек (**линии Керли типа B**), особенно у основания легких.

Лечение и прогноз

Лечение и прогноз зависят от причины отека и ответа на терапию. Пациенты должны находиться в вертикальном положении и получать дополнительный кислород. Диуретики и быстро действующие внутривенные инотропные препараты могут помочь при кардиогенном отеке легких. Может потребоваться CPAP или интубация и вентиляция с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ).

Острый респираторный дистресс-синдром

См. главу 39.

Легочная артериальная гипертензия и cor pulmonale

Этиология

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. у детей старше 3 месяцев (на уровне моря). В классификации ВОЗ педиатрическая ЛГ делится на пять категорий, подобно взрослой. В группу 1 входят легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), вызванная заболеваниями вен и мелких артерий легочной мускулатуры (персистирующая ЛГ новорожденных), врожденными пороками сердца (включая избыточный легочный кровоток вследствие сердечного шунтирования слева направо) и действием различных препаратов (кокаин, амфетамины), а также **идиопатическая легочная артериальная гипертензия** (ИЛАГ), ранее называвшаяся первичной ЛГ. Наследственная ИЛАГ также относится к этой группе и связана с геном рецептора-2 костного морфогенетического белка (*BMPR2*). Группа 2 включает ЛГ, обусловленную дисфункцией левого сердца, например клапанной болезнью. Группа 3 связана с заболеваниями легких и хронической гипоксией, включая обструкцию верхних дыхательных путей, приводящую к обструктивному апноэ во сне и гипоксемии. В группе 4 ЛГ вызвана хронической легочной тромбоэмболией. Группа 5 включает ЛГ неясного или мультифакторного происхождения, включая аутоиммунные и метаболические заболевания. *Панамская классификация* является новой системой, созданной специально для педиатрии, и включает 10 категорий, отражающих гетерогенность сосудистой легочной гипертензии от внутриутробного до подросткового периода (например, перинатальная мальадаптация легочных сосудов, мультифакторная легочная сосудистая гипертензия при врожденных мальформационных синдромах, диффузная детская болезнь легких). Эта система классификации является многообещающей, однако ей еще предстоит пройти тестирование и валидацию на предмет точности и практической пользы.

Длительная ЛГ может привести к необратимым изменениям во внутреннем и среднем слое легочных артериол. ЛГ вызывает напряжение правой стороны сердца, что приводит к гипертрофии и дилатации правого желудочка. Изменения структуры и функции правого сердца в результате ЛГ известны как **cor pulmonale** (легочное сердце). Наиболее частыми причинами *cor pulmonale* у детей являются хронические заболевания легких, особенно тяжелая форма бронхолегочной дисплазии и тяжелое, нелеченное обструктивное апноэ во сне (с хронической гипоксией).

Клинические проявления и диагностические исследования

ЛАГ следует подозревать при анатомических аномалиях развития или сведениях о неблагоприятных воздействиях в анамнезе (например, при врожденной диафрагмальной грыже, длительной гипоксемии). Симптомами могут быть одышка при нагрузке и необъяснимые обмороки. В дополнение к другим физическим признакам болезни легких и сердца выраженный легочный компонент может высушиваться во втором сердечном тоне. Окончательный диагноз ставится на основании данных сердечной катетеризации, однако эхокардиография может подтвердить гипертрофию правого желудочка, желудочковую дисфункцию, уплощение межжелудочковой перегородки и недостаточность трехстворчатого клапана, что может использоваться для оценки давления в легочной артерии. Магнитно-резонансная томография сердца полезна для диагностики и оценки изменений размера и функции желудочков. Биопсия легких может рассматриваться у детей с диффузным заболеванием легких, веноокклюзионной болезнью легких или васкулитом.

Лечение и прогноз

Лечение зависит от основного заболевания, вызвавшего ЛГ, и включает оптимизацию легочного объема при персистирующей ЛГ новорожденных, терапию диуретиками и ограничение соли и жидкости в рационе при сердечной недостаточности. Во всех случаях ЛГ и ЛАГ, оксигенотерапия и вазодилатация облегчают гипоксемию. Препараты, расширяющие сосуды легких, например ингаляционный оксид азота, могут помочь некоторым пациентам. Помогают также длительные инфузии простациклина как при остром, так и при хроническом заболевании; он доступен также в ингаляционной форме и в форме для подкожных или внутривенных инъекций. Могут принести пользу антагонисты рецепторов эндотелия. К сожалению, у многих пациентов с идиопатической формой ЛАГ болезнь имеет прогрессирующее течение, и единственной опцией остается пересадка легкого или комбинированная пересадка сердца и легкого.

Легочное кровотечение

Этиология

Легочное кровотечение у детей является редким, но потенциально жизнеугрожающим состоянием. Причиной может быть кровотечение из дыхательных путей (гемангиома, кровотечение из бронхиальных сосудов) или диффузное капиллярное кровотечение (альвеолярное кровотечение). Альвеолярное кровотечение связано с диффузным разрывом или воспалением капилляров; это воспаление может быть вызвано аутоиммунными заболеваниями, но может существовать и изолированно, без системных проявлений (**легочный капиллярит**). Кровотечение из воздухоносных путей может быть вызвано гемангиомой, легочными артериовенозными мальформациями (например, наследственной геморрагической телеангиэктазией) и бронхиальными артериальными коллатералями, которые развиваются у некоторых пациентов с хроническими инфекциями легких (например, при кистозном фиброзе). **Идиопатический легочный гемосидероз** является редким заболеванием, которое характеризуется периодическими альвеолярными кровотечениями, железодефицитной анемией и появлением в легких макрофагов, насыщенных гемосидерином, которые выявляются при микроскопическом исследовании образцов бронхоальвеолярного лаважа или легочной биопсии с использованием специальных методов окрашивания железа. Хотя термины «*гемосидероз*» и «легочное кровотечение» иногда используются как взаимозаменяемые, слово «*гемосидероз*» относится к патологическому признаку, означающему, что где-то в легких, воздухоносных путях, глотке, носоглотке или в ротовой полости есть кровотечение, которое приводит к накоплению гемосидерина в легких. «**Легочное кровотечение**» является термином, который предпочтительно использовать для обозначения кровотечения из внутригрудного источника.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровохарканье

Клиническая картина легочного кровотечения варьирует от бессимптомных аномалий на рентгенограмме до угрожающей жизни дыхательной недостаточности. **Кровохарканье** (**гемоптизис**) хотя и встречается у многих детей с легочным кровотечением, может отсутствовать у одной трети пациентов. Важно исключить внелегочные источники, в том числе рвоту с кровью, и кровотечение из носоглотки или ротовой полости, поскольку они являются более распространенными, чем истинное легочное кровотечение. Помимо кровохарканья, симптомы легочного кровотечения включают кашель, хрипы, одышку, бледность, слабость, цианоз и лихорадку. Эпизодические легочные кровотечения часто проявляются как рецидивирующие респираторные симптомы, коррелирующие с легочными инфильтратами на рентгенографии. Симптоматическое **кровотечение из дыхательных путей** может привести к кашлю со значительным количеством крови, при этом на рентгенограмме изменения будут минимальными, в то время как **альвеолярное кровотечение** часто вызывает серьезные респираторные симптомы, гипоксемию, диффузные инфильтраты в легких на рентгенограмме и минимальное кровохарканье. У некоторых пациентов появляется ощущение пузырьков в груди, что может помочь отличить локальное легочное кровотечение от диффузного. Данные физикального осмотра могут включать локально или диффузно сниженные дыхательные звуки, цианоз и «треск» при аускультации.

Дифференциальный диагноз включает альвеолярное кровотечение и кровотечение из воздухоносных путей. Причины альвеолярного (капиллярного) кровотечения могут подразделяться на иммуно-опосредованные и не иммуно-опосредованные. Иммуно-опосредованные причины включают васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (АНЦА), изолированный легочный капиллярит; болезнь с антителами к клубочковой базальной мембране; медикаментозный васкулит и другие заболевания соединительной ткани. Неиммунные причины включают идиопатический легочный гемосидероз,

нарушения свертываемости крови, инфекции, ингаляционные травмы и сердечно-сосудистые заболевания, связанные с повышением легочного венозного и капиллярного давления (таблица 136.2). Альвеолярное кровотечение после пересадки костного мозга может быть результатом иммуно-опосредованных причин или осложнением диффузного альвеолярного повреждения. Редко у ранее здорового младенца развивается острое альвеолярное кровотечение, угрожающее жизни. Часто причину невозможно установить, и после разрешения эпизода ребенок чувствует себя хорошо. У большинства таких младенцев эпизоды не повторяются. Кровохарканье может иметь сердечно-сосудистые, легочные или иммунологические причины.

Диагностические исследования

Важно провести тщательный осмотр верхних дыхательных путей, чтобы исключить носовое кровотечение. Иногда это требует назофарингоскопии. После того как исключены внелегочные источники кровотечения, проводят рентгенографию. Затем при необходимости выполняется КТ-ангиография грудной клетки, бронхоскопия, эхокардиография, анализы на ревматологические/аутоиммунные заболевания, особенно на болезнь с антителами к клубочковой базальной мембране, гранулематоз с полиангиитом, пурпуру Геноха — Шенлейна и системную красную волчанку.

ТАБЛИЦА 136.2 Дифференциальный диагноз кровохарканья — легочного кровотечения

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Сердечная недостаточность с отеком легких
Легочная гипертензия с синдромом Эйзенменгера
Стеноз митрального клапана
Вено окклюзионная болезнь
Артериовенозные мальформации (синдром Ослера — Вебера — Рандю)
Легочная эмболия
Обструкция воротной вены
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ
Бронхогенная киста
Бронхолегочная секвестрация
Пневмония (бактериальная, микобактериальная, грибковая, паразитарная, вирусная)
Бронхоэктазия (кистозный фиброз, первичная дискинезия ресничек, иммунодефицит, инородное тело)
Трахеобронхит
Абсцесс легкого
Опухоль (аденома, карциноид, гемангиома, метастазы)
Травма (ушиб, порез)
ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ
Пурпура Геноха — Шенлейна
Легочный капиллярит
Идиопатический легочный гемосидероз
Болезнь с антителами к клубочковой базальной мембране (болезнь Гудпасчера)
Гранулематоз с полиангиитом (ранее известный как гранулематоз Вегенера)
Системная красная волчанка
Узелковый полиартериит
ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ/ФАКТОРЫ
Коагулопатия (болезнь фон Виллебранда)
Вдыхание токсических веществ (диоксид азота, пестициды, кокаин/крэк)
Последствия трансплантации костного мозга
Менструальный гемоптизис (у женщин)

Лечение

Лечение острых эпизодов легочного кровотечения включает назначение дополнительного кислорода, переливание крови и часто при остром альвеолярном кровотечении искусственную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха, чтобы тампонировать кровотечение. Лечение направлено на основное заболевание и включает поддерживающую терапию. При бронхиальном артериальном кровотечении успешно применяется артериография с эмболизацией сосудов.

Легочная тромбоэмболия

Этиология

Легочная тромбоэмболия у детей встречается редко. Если это происходит, причиной часто являются центральные венозные катетеры, оральные контрацептивы или состояния гиперкоагуляции. Другие факторы риска, которые могут привести к тромбозу глубоких вен и легочной тромбоэмболии, включают травмы, хирургические операции, неподвижное состояние, системную красную волчанку и рак.

Клинические проявления

Поскольку легочные сосуды растяжимы, небольшие эмболы, даже многочисленные, могут быть бессимптомными до тех пор, пока не инфицируются (септические эмболы) и не приведут к легочной инфекции. Крупные эмболы могут вызвать острую одышку, плевральную боль, кашель с кровью. Могут присутствовать тахипноэ, тахикардия и односторонний отек лодыжки. Обычно присутствует гипоксия, а также неспецифические изменения ST-сегмента и Т-волны на электрокардиограмме. Может быть усилен сердечный тон P_2.

Диагностические исследования

Хотя обычно рентгенограмма грудной клетки не показывает изменений, иногда могут быть видны ателектазы и кардиомегалия. Измерение D-димеров может использоваться в качестве скринингового теста, однако результаты должны интерпретироваться в свете вероятности легочной эмболии. Если содержание D-димеров в норме и вероятность легочной эмболии низкая, дальнейшие исследования не требуются. Однако если D-димеры повышены или если они в норме, но вероятность легочной эмболии умеренная или высокая, дальнейшим методом исследования является **КТ-ангиография грудной клетки**. Оценка вентиляции и перфузии может выявить дефект перфузии без соответствующих дефектов вентиляции, однако ее трудно выполнить у маленьких детей. Допплеровская или компрессионная ультрасонография может быть полезной при оценке тромбоза глубоких вен нижних

конечностей. «Золотым стандартом» для постановки диагноза легочной тромбоэмболии считается **легочная ангиография**, хотя с усовершенствованием КТ-ангиографии она редко бывает необходима. Детям с легочной тромбоэмболией без очевидной причины требуется обследование на состояния гиперкоагуляции, самым распространенным из которых является мутация гена фактора V (лейденская мутация).

Лечение

Лечение легочной тромбоэмболии включает антикоагулянты, обычно гепарин с низким молекулярным весом или нефракцинированный гепарин. В редких случаях, когда эмболия является обширной и приводит к нарушению гемодинамики, следует рассмотреть использование тромболитиков, например тканевого плазминоген-активатора. Все пациенты должны получать кислородную поддержку; важно также устранять предрасполагающие факторы.

ГЛАВА 137

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кистозный фиброз (КФ, муковисцидоз) является аутосомно-рецессивным заболеванием, сокращающим продолжительность жизни. Кистозным фиброзом страдает свыше 70 000 человек во всем мире. Хотя кистозный фиброз чаще поражает лиц европейского происхождения, он встречается у представителей всех рас и национальностей. Ген КФ локализуется на длинном плече хромосомы 7 и кодирует **трансмембранный регулятор проводимости при кистозном фиброзе** (**CFTR**), хлоридный канал, расположенный на апикальной поверхности эпителиальных клеток. CFTR важен для правильного движения соли и воды через клеточную мембрану и поддержания адекватного состава различных секретов, особенно секретов воздухоносных путей, печени и поджелудочной железы. Наиболее распространенной мутацией является делеция трех пар оснований, которая приводит к отсутствию фенилаланина на позиции 508 (Phe508del, F508del). На сегодняшний день идентифицировано почти 2000 мутаций гена *CFTR*.

Аномальный CFTR влияет на секреторные и абсорбционные характеристики эпителиальных клеток, что и приводит к клиническим проявлениям КФ. Измененная проводимость ионов хлора в потовых железах приводит к чрезвычайно высоким уровням ионов натрия и хлора в составе пота. Это составляет основу для теста на хлориды пота, который является диагностическим стандартом для этого заболевания. Этот тест положителен (хлориды пота ≥ 20 мЭкв/л) у 99% пациентов с КФ. Аномальные секреты дыхательных путей создают условия для бактериальной колонизации. Дефекты CFTR могут также снизить защитную функцию дыхательных путей и способствовать бактериальной адгезии к их эпителию. Все это в итоге приводит к хроническим респираторным инфекциям и повреждению бронхов (бронхоэктазии).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровохарканье
Запор
Гепатомегалия
«Неспособность к процветанию»
Гипонатриемия

КФ является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое проявляется мальабсорбцией белков и жиров («неспособность к процветанию», гипоальбуминемия, стеаторея), заболеваниями печени (холестатическая желтуха) или хроническими респираторными инфекциями (таблица 137.1). Многим младенцам в США диагноз ставится во

ТАБЛИЦА 137.1 Осложнения кистозного фиброза

РЕСПИРАТОРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
Бронхоэктазы, бронхит, бронхиолит, пневмония
Кровохарканье
Пневмоторакс
Носовые полипы
Синусит
Cor pulmonale (легочное сердце) (связанное с хронической гипоксемией)
Дыхательная недостаточность
Атипичная микобактериальная инфекция
Аллергический бронхолегочный аспергиллез
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
Недостаточность поджелудочной железы
Мекониевый илеус/перитонит (у младенцев)
Атрезия кишечника (у младенцев)
Синдром дистальной кишечной обструкции (не неонатальный)
Пролапс прямой кишки
Фиброзирующая колонопатия (стриктуры)
Рецидивирующий панкреатит
Цирроз печени (портальная гипертензия, пищеводные венозные узлы, гиперспленизм)
Неонатальная обструктивная желтуха
Стеатоз печени
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Холелитиаз
Нарушения роста (мальабсорбция)
Дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E и K)
Диабет, ассоциированный с кистозным фиброзом
Злокачественные опухоли (редко)
ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
Бесплодие
Задержка полового развития
Дегидратация — тепловой удар
Электролитные нарушения (гипонатриемический гипохлоремический метаболический алкалоз)
Гипертрофическая остеоартропатия — артрит
Псевдоопухоль мозга
Симптом «барабанных палочек»

время скрининга новорожденных (доступен в 50 штатах и округе Колумбия с 2010 года). У более старших детей обычную клиническую картину составляют легочные симптомы, такие как хронический кашель, плохо контролируемая астма и хронические респираторные инфекции, однако могут также присутствовать рецидивирующий панкреатит, носовые полипы и хронический синусит. Характерными особенностями респираторного эпителия у пациентов с КФ являются выраженная непроницаемость для хлоридов и повышенная реабсорбция натрия. Это приводит к тому, что секреты становятся густыми и вызывают обструкцию воздухоносных путей и нарушение мукоцилиарного транспорта. Это, в свою очередь, способствует колонизации дыхательных путей бактериями, особенно *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Хронические бронхиальные инфекции приводят к упорному или рецидивирующему кашлю, часто продуктивному, с мокротой, особенно у старших детей. Хронические инфекции вызывают обструкцию воздухоносных путей и бронхоэктазы и в итоге приводят к легочной недостаточности и преждевременной смерти. Сейчас средняя продолжительность жизни таких больных более 40 лет. Пациенты с кистозным фиброзом часто имеют **симптом «барабанных палочек»** (утолщение концевых фаланг пальцев кисти), даже те, у кого легочные симптомы не выражены. Часто встречаются **носовые полипы** и хронический синусит.

Легочные инфекции *P. aeruginosa* и некоторыми штаммами *Burkholderia cepacia* трудно поддаются лечению и могут ассоциироваться с быстрым клиническим ухудшением. **Аллергический бронхолегочный аспергиллез** (**АБЛА**) является реакцией гиперчувствительности на *Aspergillus* в дыхательных путях. Он вызывает воспаление и обструкцию дыхательных путей, усугубляя легочную составляющую КФ. Лечение АБЛА включает системные кортикостероиды (преднизон) и противогрибковые средства (флуконазол). Небольшое кровохарканье обычно вызвано респираторными инфекциями, но значительное количество крови, выделяющееся при кашле, является результатом кровотечения из коллатералей бронхиальных артерий в поврежденных или хронически инфицированных участках легких. При запущенной болезни у пациента может возникнуть пневмоторакс.

Девяносто процентов пациентов с КФ рождаются с **экзокринной недостаточностью поджелудочной железы**. Сгущение слизи и последующее разрушение протоков поджелудочной железы приводят к неспособности экскретировать панкреатические ферменты в кишечник. Результатом является мальабсорбция белков, сахаров (в меньшей степени) и, особенно, жиров. Мальабсорбция жиров клинически проявляется **стеатореей** (объемный, дурно пахнущий стул), дефицитом жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и «неспособностью к процветанию» (Failure to Thrive). Мальабсорбция белков может проявляться в раннем детстве как гипопротеинемия и периферические отеки. Примерно 10% пациентов с КФ рождаются с кишечной обструкцией, вызванной чрезмерно густым меконием (**мекониевый илеус**). У более старших пациентов обструкция может быть вызвана густой слизью в кишечном просвете (**синдром дистальной кишечной обструкции**). У подростков и взрослых прогрессирующее поражение поджелудочной железы приводит к уничтожению достаточного количества островковых клеток, чтобы вызвать **дефицит инсулина**. Сначала это проявляется непереносимостью глюкозы, но может развиться истинный сахарный диабет, требующий терапии инсулином (**КФ-ассоциированный диабет**). Неспособность потовых протоков сохранять натрий и хлорид может привести к гипонатриемии и гипохлоремическому метаболическому алкалозу, особенно у младенцев. Сгущение слизи в репродуктивном тракте нарушает репродуктивную функцию как у мужчин, так и у женщин. У мальчиков врожденное отсутствие семявыводящего протока и азооспермия являются практически универсальными. У девочек в результате хронической болезни и потери веса развивается вторичная аменорея. Фертильность также снижается из-за истощения и аномальной цервикальной слизи, однако зачатие у женщин с КФ возможно.

Все младенцы с положительным результатом скрининга и/или мекониевым илеусом должны пройти обследование на КФ. Диагноз КФ должен серьезно рассматриваться у любого младенца с «неспособностью к процветанию», холестатической желтухой, хроническими респираторными симптомами и электролитными нарушениями (гипонатриемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом). КФ также должен быть включен в дифференциальный диагноз у детей с хроническими респираторными и желудочно-кишечными жалобами, особенно при наличии симптома «барабанных палочек». Любой ребенок с носовыми полипами, особенно младше 12 месяцев, также должен пройти обследование на КФ; кроме того, должны быть протестированы все братья и сестры пациента.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Готовые коммерческие наборы для ДНК-тестов выявляют многие мутации гена *CFTR*, но поскольку идентифицировано почти 2000 мутаций этого гена (клиническое значение некоторых из них неизвестно), анализ ДНК не выявляет все случаи КФ. Во всех штатах США существует скрининг новорожденных на КФ; используется либо метод определения уровня иммунореактивного трипсиногена (РТ), либо ДНК-тесты. Скрининг позволяет выявить большинство младенцев с КФ, однако возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты, поэтому диагностическим методом выбора остается **тест на хлориды пота**. Показания для проведения этого теста приведены в таблице 137.2. Диагноз КФ устанавливается на основании следующих критериев.

- Наличие одного или более типичных клинических признаков КФ (хронические заболевания легких, характерные аномалии ЖКТ и питания, синдромы потери солей или обструктивная азооспермия); И
- Два теста на хлориды пота (проведенные в сертифицированной лаборатории Фонда КФ) с положительным результатом (положительный результат ≥ 60 мЭкв/л, пограничный 30–59 мЭкв/л, отрицательный < 30 мЭкв/л, при правильном заборе пота); ИЛИ
- Две мутации, вызывающие КФ, выявленные на ДНК-анализе; ИЛИ
- Характерные аномалии ионного транспорта через носовой эпителий, продемонстрированные *in vivo* (назальный тест на разность потенциалов).

ТАБЛИЦА 137.2	Показания для теста на хлориды пота
РЕСПИРАТОРНЫЕ	
Хронический или рецидивирующий кашель	
Хроническая или рецидивирующая пневмония	
Рецидивирующий бронхиолит	
Рецидивирующие хрипы/астма, трудно поддающаяся контролю	
Рецидивирующие или персистирующие ателектазы	
Кровохарканье	
Pseudomonas aeruginosa в респираторном тракте (если нет других объясняющих факторов, например трахеостомии или длительной интубации)	
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ	
Мекониевый илеус	
Неонатальная кишечная обструкция (мекониевая пробка, атрезия)	
Стеаторея, мальабсорбция	
Цирроз печени в детстве (включая любые проявления, такие как варикозные узлы пищевода или портальная гипертензия)	
Холестатическая желтуха у младенцев	
Панкреатит	
Пролапс прямой кишки	
Дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E и K)	
Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, периферические отеки, не объяснимые другими причинами	
Длительная неонатальная желтуха с повышенным прямым билирубином	
РАЗНЫЕ	
Положительный результат неонатального скрининга (потовый тест в возрасте 2 недель при весе > 2 кг, если нет симптомов)	
Симптом «барабанных палочек»	
«Неспособность к процветанию»	
Кистозный фиброз в семейном анамнезе (у родных или двоюродных братьев и сестер)	
Соленый вкус кожи (обычно замечаемый родителями при поцелуях; соль образует кристаллы после испарения пота)	
Гипонатриемический гипохлоремический метаболический алкалоз	
Носовые полипы	
Рецидивирующий синусит	
Аспермия	
Отсутствие семявыводящего протока	

Для тех, у кого неонатальный скрининг дал положительный результат, или тем, у кого есть сиблинги с установленным КФ, положительный тест на хлориды или наличие ДНК-мутации, ассоциированной с КФ, являются достаточными для постановки диагноза, поскольку клинические симптомы могут не проявляться в начале жизни.

Хотя тест на хлориды пота является и чувствительным, и специфичным, из-за технических проблем он может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты (таблица 137.3). Пороговые значения измерений меняются по мере выявления новых ДНК-мутаций, вызывающих болезнь. Другие подтверждающие тесты включают измерение разности потенциалов на носовом эпителии (не является широкодоступным) и измерение уровня фекальной эластазы. Низкие уровни фекальной эластазы указывают

ТАБЛИЦА 137.3	Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов потового теста
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ	
Недостаточность надпочечников	
Экзема	
Эктодермальная дисплазия	
Нефрогенный несахарный диабет	
Гипотиреоз	
Фукозидоз	
Мукополисахаридоз	
Обезвоживание	
Недоедание	
Неправильное проведение теста/неправильный забор пота	
Болезнь гликогенового накопления типа I	
Пангипопитуитаризм	
Псевдогипоальдостеронизм	
Гипопаратиреоз	
Назначение простагландина E_1	
ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЕ	
Отек	
Неправильное проведение теста/неправильный забор пота	

на экзокринную недостаточность поджелудочной железы. КФ-генотипирование в коммерческих лабораториях выявляет около 95% больных КФ, однако существуют мутации, которые не идентифицируются с помощью стандартных тестов. Не все мутации *CFTR* вызывают КФ, последствия некоторых неизвестны. Некоторые младенцы с положительным результатом неонатального скрининга имеют пограничные результаты потового теста и мутации неизвестного значения; таким детям ставится диагноз CFTR-ассоциированный метаболический синдром. Более старшие дети, у которых наблюдаются атипичные проявления и пограничные результаты потового теста, считаются имеющими неклассический КФ или легкую форму заболевания.

Идентификация носителей (гетерозигот) и пренатальная диагностика мутации ΔF508 и других распространенных мутаций доступна во многих медицинских центрах. Методы пренатального тестирования могут выявить более 90% носителей. Пренатальная диагностика известного генотипа КФ может быть выполнена с помощью амниоцентеза или биопсии ворсин хориона.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение КФ мультифакторное. В основном терапия направлена на желудочно-кишечные и легочные осложнения. Сейчас единого эффективного лечения КФ нет. Прецизионная терапия, известная как модулирование CFTR, направлена на генотип-специфические функциональные дефекты белка CFTR. Ивакафтор, первый модулятор CFTR, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), представляет собой молекулярный потенциатор, улучшающий пропускную функцию хлорного канала CFTR у небольшой группы паци-

ентов с КФ, что способствует поддержанию их общего здоровья, в том числе легочной функции. Второй одобренный FDA препарат представляет собой комбинацию ивакафтора и люмакафтора и применяется у пациентов с двумя копиями наиболее распространенной мутации *CFTR* — F508del. Он связан с умеренным, но важным улучшением функции легких, улучшением индекса массы тела и снижением числа госпитализаций по поводу обострений легочных заболеваний. Сейчас активно ведутся клинические исследования нового поколения модуляторов CFTR.

Терапия модуляторами CFTR не исключает лечения легочных осложнений. Лечение обострений легочных симптомов направлено на облегчение выведения респираторных секретов и минимизацию последствий хронических инфекций бронхов. Методы выведения секретов (**физиотерапия грудной клетки**) помогают удалить слизь из воздухоносных путей, а аэрозольная ДНКаза и 7%-ный гипертонический физиологический раствор, доставляемые через небулайзер, снижают вязкость слизи. **Антибиотикотерапия** важна для контроля хронических инфекций. Мониторинг легочной флоры методом посева и активное лечение соответствующими антибиотиками (пероральными, аэрозольными или внутривенными) помогают замедлить прогрессирование болезни. Пациентам часто требуется 2–3-недельный курс высоких доз внутривенных антибиотиков и активная физиотерапия, чтобы справиться с обострением легочных симптомов. Антибиотики подбираются в зависимости от организмов, выделенных в посеве образцов мокроты. Если невозможно получить образец мокроты, для посева на патогены КФ используют материал из носоглотки. Распространенными организмами являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы лечится панкреатическими ферментами в кишечнорастворимых капсулах, содержащих липазу и протеазы. Пациенты с КФ должны получать высококалорийную диету, часто — с пищевыми добавками. Даже при оптимальном возмещении ферментов поджелудочной железы потери жиров и белков в стуле могут быть высокими. Не следует исключать жиры из рациона даже при значительной стеаторее. Скорее следует титровать дозы панкреатических ферментов для оптимизации абсорбции жиров, хотя для доз существует определенный лимит. Дозы липазы, превышающие 2500 ЕД/кг за один прием пищи, уже вызывают беспокойство, поскольку ассоциируются с **фиброзирующей колонопатией**.

Рекомендуется прием жирорастворимых витаминов, преимущественно в смешиваемой с водой форме.

Новорожденным с **мекониевым илеусом** может потребоваться хирургическое вмешательство, однако в некоторых случаях помогает клизма с контрастом (гастрографином). Кишечная непроходимость после неонатального периода обычно обусловлена синдромом дистальной кишечной обструкции, для лечения которой может потребоваться курс пероральных слабительных (полиэтиленгликоль) или, в более тяжелых случаях, гастрографиновые клизмы. Коррекция дозы панкреатических ферментов, адекватная гидратация и включение в рацион пищевых волокон помогает предотвратить рецидивы эпизодов. Пациенты с КФ-ассоциированным диабетом должны получать инсулин в основном для улучшения питания и предотвращения обезвоживания, поскольку кетоацидоз развивается редко. Хотя повышение уровней трансаминаз типично для пациентов с КФ, только у 1–3% развивается прогрессирующий цирроз, приводящий к портальной гипертензии. Для лечения холестаза может использоваться урсодезоксихолевая кислота. Портальная гипертензия и варикозные узлы пищевода, обусловленные циррозом печени, при необходимости лечатся шунтированием воротной вены или трансплантацией печени. Пациентам с симптоматическим синуситом или носовыми полипами, не отвечающими на медикаментозное лечение, может потребоваться хирургическая операция.

Лечение КФ комплексное и лучше всего осуществляется квалифицированной командой специалистов в аккредитованных центрах кистозного фиброза. Более 50% больных КФ — взрослые, что подчеркивает важность успешного перехода педиатрических пациентов во взрослые центры. Как и при других тяжелых хронических заболеваниях, терапия КФ требует совместных усилий мультидисциплинарной команды врачей, пациентов и их семей для осуществления оптимистического, всестороннего и активного подхода к лечению.

ГЛАВА 138

Грудная стенка и плевра

Грудной сколиоз, если он является тяжелым (угол наклона > 60^0), может быть связан с деформацией грудной клетки и ограничением ее движений (см. главу 202). Это, в свою очередь, может привести к снижению объема легких (рестриктивная болезнь легких), несоответствию вентиляции и перфузии, гиповентиляции и даже к дыхательной недостаточности (см. главу 39). Хирургическая коррекция сколиоза может предотвратить дальнейшую потерю легочной функции, но редко существенно восстанавливает ее.

ВОРОНКООБРАЗНАЯ И КИЛЕВИДНАЯ ГРУДЬ (PECTUS EXCAVATUM И PECTUS CARINATUM)

Воронкообразная деформация грудной клетки

Вогнутая грудина (**pectus excavatum**) является распространенной деформацией грудной клетки у детей и обычно не связана со значительным ухудшением легочной функции. Пациенты с такой деформацией обычно больше озабочены эстетической стороной дела. Однако иногда, в тяжелых случаях, pectus excavatum может вызвать рестриктивную болезнь легких, обструктивные дефекты и/или снижение сердечной функции. Подростки с воронкообразной деформацией могут жаловаться на трудности при выполнении физических упражнений. Обычная спирометрия часто не выявляет проблем, но может показать снижение жизненной емкости легких, соответствующее рестриктивной болезни. Основной причиной хирургической коррекции обычно является косметическая, хотя в некоторых случаях хирургическое вмешательство оправдано для улучшения сердечной функции и толерантности к физическим нагрузкам.

Килевидная деформация грудной клетки

Килевидная деформация (**pectus carinatum**) означает аномальную форму грудной клетки с выгнутой вперед грудиной. Такая деформация не влияет на легочную функцию, однако фоновые заболевания легких могут способствовать ее усугублению. Она может наблюдаться после операции на сердце через трансстернальный доступ. Хирургическая коррекция pectus carinatum показана редко, но иногда выполняется в косметических целях.

ПНЕВМОТОРАКС

Этиология

Пневмоторакс, который представляет собой скопление воздуха в плевральном пространстве, может быть результатом внешней травмы или просачивания воздуха из легких или воздухоносных путей. Спонтанный первичный пневмоторакс (без очевидной причины) случается у подростков и молодых взрослых, чаще — у высоких худых курящих юношей. Факторы, предрасполагающие к вторичному пневмотораксу (причина установлена), включают баротравму в результате искусственной вентиляции, астму, кистозный фиброз, травму грудной клетки и тяжелую некротизирующую пневмонию.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в груди

Самые распространенные симптомы пневмоторакса — боль в груди, плече и одышка. Если пневмоторакс вызван воздухом, который попадает в плевральное пространство во время вдоха и не может его покинуть, происходит сдвиг средостения и функциональная компрессия легких, которая приводит к **напряженному пневмотораксу** с тяжелым респираторным дистрессом и гемодинамическими изменениями (сниженный венозный возврат в сердце). Подкожная эмфизема может развиться, если заполненное воздухом пространство сообщается со средостением. Данные физикального осмотра при пневмотораксе включают сниженные дыхательные звуки на пораженной стороне, тимпанический перкуторный звук и признаки сдвига средостения (отклонение от точки максимального импульса — ТМИ) и трахеи в сторону, противоположную пневмотораксу. Если пневмоторакс небольшой, клинические признаки могут быть выражены слабо или отсутствовать. Тем не менее состояние пациента может резко ухудшиться, если пневмоторакс расширится, особенно если воздух в плевральной полости находится под давлением (**напряженный пневмоторакс).** Это угрожающее жизни состояние, которое может закончиться смертью, если не эвакуировать воздух из плеврального пространства.

Диагностические исследования

Наличие пневмоторакса обычно подтверждается рентгенограммой в вертикальном положении. КТ грудной клетки позволяет определить размер пневмоторакса и отличить воздух внутри легочной паренхимы (кисты легких) от воздуха в плевральном пространстве, а также выявить субплевральные буллы, которые могут образоваться при рецидивирующем спонтанном пневмотораксе. Однако в большинстве случаев КТ не требуется, если только рентгенограмма не дает оснований для дальнейшего исследования. У младенцев трансиллюминация грудной стенки может быть полезной для быстрой диагностики пневмоторакса.

Лечение

Тип вмешательства зависит от размера пневмоторакса и характера основного заболевания. Небольшой пневмоторакс (плевральный воздух занимает < 20% грудной клетки) может не потребовать вмешательства, поскольку такие пневмотораксы часто разрешаются самопроизвольно. Вдыхание высоких концентраций дополнительного кислорода может усилить реабсорбцию плеврального воздуха, вымывая азот из крови. Пневмотораксы более крупного размера и любые напряженные пневмотораксы требуют немедленного отведения воздуха, предпочтительно через грудную дренажную трубку. В экстренных ситуациях может быть достаточно простой игольной аспирации, хотя для полного разрешения пневмоторакса часто требуется установка трубки. При рецидивирующем или персистирующем пневмотораксе может использоваться склерозирование поверхности плевры для облитерации плеврального пространства (плевродез). Это может быть сделано химическими методами, введением талька или склерозирующего агента (доксициклина) через дренажную трубку, или механически, путем хирургической абразии. Хирургические доступы, такие как открытая торакотомия и торакоскопия под видеоконтролем, позволяют визуализировать плевральное пространство и, при наличии показаний, удалять плевральные буллы. На некоторый период времени (две или более недели) после радиографического разрешения пневмоторакса следует отказаться от авиаперелетов и проведения спирометрии для минимизации риска рецидива.

ПНЕВМОМЕДИАСТИНУМ

Пневмомедиастинум является результатом проникновения воздуха из легочной паренхимы в средостение. Обычно это легко протекающий, самокупирующийся процесс, не требующий активного вмешательства. Распространенные причины у детей включают сильный натужный кашель и обострение астмы. Симптомами являются боль в груди и одышка. Часто физические симптомы вообще отсутствуют, хотя иногда над грудиной может выслушиваться «хруст» и вокруг шеи может присутствовать подкожная эмфизема. Диагноз подтверждается рентгенограммой; лечение направлено на фоновое заболевание легких.

ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

Этиология

Жидкость накапливается в плевральном пространстве, когда локальные гидростатические силы, выталкивающие жидкость из сосудистого пространства, превосходят онкотические силы, втягивающие жидкость назад в сосуды.

Плевральный выпот может представлять собой транссудат (интактные мембраны, но аномальные гидростатические или онкотические силы) или экссудат (нарушенная целостность мембран в результате воспалительного процесса или недостаточный лимфодренаж). Причин образования транссудата немного, основными являются застойная сердечная недостаточность и гипопротеинемия, в то время как экссудат имеет многочисленные причины. Почти любой воспалительный процесс в легких может привести к накоплению плевральной жидкости. Наиболее распространенные причины экссудации включают инфекции (туберкулез, бактериальная пневмония), коллагеновые сосудистые заболевания (системная красная волчанка) и злокачественные опухоли. Хилезный плевральный выпот (повышенные уровни триглицеридов) наблюдается при повреждении грудных протоков и нарушениях лимфатического дренажа (лимфангиоматоз, лимфангиэктазия). Накопление плевральной жидкости может происходить при бактериальной пневмонии (**парапневмотический выпот**). Если жидкость гнойная или инфицирована, она называется **эмпиемой**, хотя часто термины «парапневмотический выпот» и «эмпиема» используются как взаимозаменяемые. Парапневмотический выпот/эмпиема являются самой частой причиной выпота у детей. Рентгенограммы в вертикальном и горизонтальном положении (рис. 138.1) полезны для выявления парапневмотического выпота, однако для точной оценки объема жидкости и ее организации (локуляции) необходимы КТ и УЗИ (если решается вопрос о хирургическом дренаже). Большинство парапневмотических выпотов обусловлены пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, стрептококком группы А или *Staphylococcus aureus*.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в груди

Небольшой плевральный выпот может быть бессимптомным, но если он достаточно велик, чтобы сжимать легочную ткань, у пациента появляются одышка, тахипноэ и иногда боль в груди. Выпот, обусловленный инфекцией, обычно сопровождается лихорадкой, недомоганием, снижением аппетита, плевритной болью в груди и снижением амплитуды дыхательных движений. Данные физикального осмотра включают тахипноэ, сниженные дыхательные звуки, перкуторную тупость и уменьшение голосового дрожания при пальпации. Крупный выпот может занимать более половины гемиторакса и вызывать сдвиг средостения в сторону, противоположную выпоту, нарушая дыхание, особенно у маленьких детей.

Диагностические исследования

Наличие плеврального выпота подтверждается рентгенографией. Помимо переднезадней и латеральной проекции, рекомендуется снимок в положении лежа, чтобы оценить слоистость жидкости. УЗИ грудной клетки подтверждает наличие выпота и позволяет определить его размер. КТ грудной клетки помогает отличить плевральный выпот от паренхиматозных повреждений и плевральных масс. УЗИ и КТ могут определить, содержит ли парапневмотический выпот локуляции (фиброзные перетяжки, разделяющие выпот на отдельные камеры).

Анализ плевральной жидкости полезен для дифференциации транссудата и экссудата. Обычные тесты плевральной жидкости (количество клеток, pH, белок, лактатдегидрогеназа и глюкоза) дают представление о характере выпота. Уровни триглицеридов, цитологический анализ, гематокрит, окрашивание по Граму и на кислотоустойчивость, посев, уровень аденозиндезаминазы могут быть полезны для диагностики хилезного, злокачественного и туберкулезного выпота (таблица 138.1). Следует учесть, что выход при посеве плевральной жидкости обычно низкий. Транссудативный выпот имеет низкую плотность (< 1,015) и низкое содержание белков (< 2,5 г/дл), низкую активность лактатдегидрогеназы (< 200 МЕ/л) и низкое содержание лейкоцитов с небольшим количеством полиморфноядерных клеток. В отличие от транссудата экссудат характеризуется высокой плотностью и высоким содержанием белка (> 3 г/дл) и лактатдегидрогеназы (> 250 МЕ/л), а также низким pH (< 7,2), низким уровнем глюкозы (< 40 мг/дл) и повышенным содержанием лейкоцитов с многочисленными лимфоцитами и полиморфноядерными клетками.

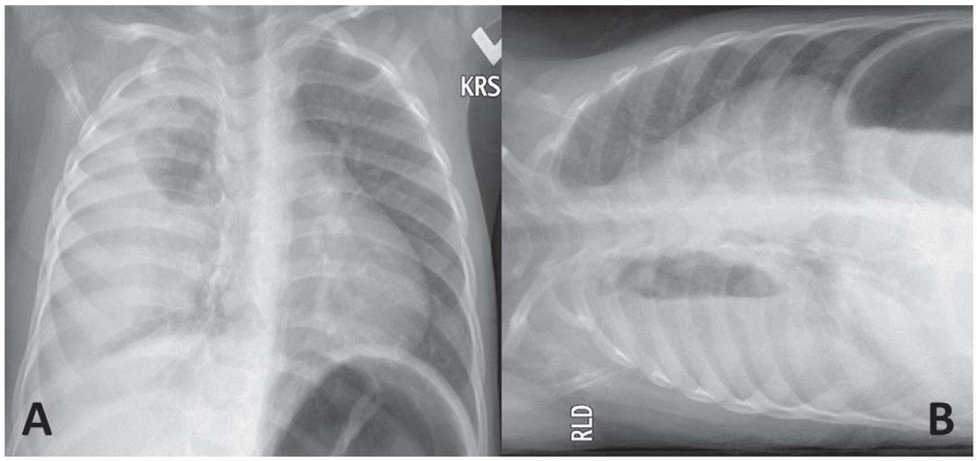


РИС. 138.1 Парапневмотический выпот. **(A)** Рентгенограмма в задне-передней проекции, демонстрирующая зоны повышенной плотности в правом гемитораксе. **(B)** Рентгенограмма в положении лежа; часть плотной зоны образует горизонтальный слой, указывая на наличие плеврального выпота, помимо пневмонии

ТАБЛИЦА 138.1	Анализ плевральной жидкости
ЭКССУДАТИВНЫЙ ВЫПОТ ПО ТРАДИЦИОННЫМ КРИТЕРИЯМ ЛАЙТА	
Отношение содержания белка в плевральной жидкости и в сыворотке > 0,5 ИЛИ	
Отношение содержания ЛДГ в плевральной жидкости и в сыворотке > 0,6 ИЛИ	
Содержания ЛДГ в плевральной жидкости > 2/3 верхнего предела нормального лабораторного значения ЛДГ в сыворотке	
ХИЛОТОРАКС	
Триглицериды > 110 мг/дл	
ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ВЫПОТ	
Положительное окрашивание на наличие кислотоустойчивых бактерий, положительный посев	
Содержание белка в плевральной жидкости > 4 г/дл	
Содержание аденозиндезаминазы в плевральной жидкости > 35–50 ЕД/л	
Содержание глюкозы в плевральной жидкости 30–50 мг/дл	
ГЕМОТОРАКС	
Отношение гематокрита в плевральной жидкости и сыворотке > 0,5	

Сокращение: ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Лечение

Терапия направлена на основное заболевание, вызвавшее выпот и облегчение механических последствий избытка жидкости. При небольшом выпоте, особенно транссудативном, дренаж не требуется. Объемный выпот, вызывающий респираторные нарушения, должен дренироваться. Транссудаты и большинство экссудатов (кроме парапневмотического выпота) дренируются с помощью **грудной трубки**. При парапневмотическом выпоте/эмпиеме грудной трубки бывает недостаточно, поскольку жидкость может быть густой и локулированной. В таких случаях плевральный дренаж проводится с введением через грудную трубку фибринолитических агентов или с помощью **торакоскопической процедуры под видеоконтролем** (video-assisted thoracoscopic surgery — **VATS**). Подходы к парапневмотическому выпоту значительно варьируют. Небольшие выпоты могут лечиться консервативно внутривенными антибиотиками. И фибринолитическая терапия через грудную трубку, и VATS уменьшают осложнения и сокращают сроки госпитализации; многим пациентам с парапневмотическим выпотом может быть достаточно дренажа через грудную трубку и назначения внутривенных антибиотиков.

Рекомендуемая литература

Levitzky MG. *Pulmonary Physiology*. 8th ed. McGraw-Hill: New York; 2013.

Respiratory system. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.

Taussig LN, Landau LI. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2008.

Wilmott RW, Boat TF, Bush A, et al, eds. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 133

Оценка состояния дыхательной системы

- Формирование воздухоносных путей завершается к моменту рождения, увеличение числа альвеол продолжается все детство.
- Сопротивление воздухоносных путей повышается с уменьшением их диаметра, приводя к обструктивной болезни легких.
- Растяжимость легких снижается, когда легкие, плевра или грудная стенка становятся более жесткими, что приводит к рестриктивной болезни легких.
- Нарушение соотношения вентиляции и перфузии (V/Q) является самой частой причиной гипоксемии у детей.
- Рентгенография грудной клетки дает ценную информацию о заболеваниях легочной паренхимы, плевры и дыхательных путей и рекомендуется в качестве визуализационного диагностического исследования первой линии у большинства пациентов с респираторными жалобами.
- Спирометрия является функциональным тестом выбора для диагностики астмы и других обструктивных болезней легких; плетизмография тела необходима для подтверждения диагноза рестриктивной болезни легких.
- Гибкая бронхоскопия полезна для оценки анатомии дыхательных путей и получения образцов тканей нижнего респираторного тракта; жесткая бронхоскопия используется для удаления инородных тел.

ГЛАВА 134

Контроль дыхания

- Вентиляция и оксигенация регулируются центральными и периферическими хеморецепторами; источник сигнала находится глубоко в стволе мозга.
- Центральное апноэ чаще бывает вторичным (препараты, опухоли ЦНС, травма), чем первичным (генетический синдром).
- Апноэ недоношенных обычно разрешается к 44-й неделе постконцептуального возраста.
- Быстро разрешившееся необъяснимое событие (BRUE) определяется как самокупирующийся эпизод, длящийся менее 1 минуты и характеризующийся цианозом или бледностью, нерегулярным дыханием, изменениями мышечного тонуса и измененным уровнем реактивности у младенцев в возрасте до 1 года.
- Риск синдрома внезапной младенческой смерти (СВМС) связан с недоношенностью, курением матери, положением на животе во время сна и оставлением ребенка без присмотра на длительное время.
- Обструктивное апноэ во сне у детей чаще всего связано с гипертрофией аденоидов и миндалин.
- Полисомнография является диагностическим тестом выбора для обструктивного и центрального апноэ.

ГЛАВА 135

Обструкция верхних дыхательных путей

- Обструкция верхних дыхательных путей на уровне голосовой щели или подсвязочного пространства обычно вызывает стридор, который усиливается, когда ребенок бодрствует и активен.
- Самой распространенной причиной *неинфекционного* стридора у младенцев является ларингомаляция.
- Самой распространенной причиной *инфекционного* стридора у младенцев и маленьких детей является круп (ларинготрахеобронхит).
- Обструкция верхних дыхательных путей на уровне глотки обычно вызвана коллапсом или увеличением мягких тканей, что приводит к дыханию ртом и храпу, который обычно усугубляется во сне.
- Самой распространенной *неинфекционной* причиной обструкции верхних дыхательных путей мягкими тканями у детей является гипертрофия аденоидов и миндалин.
- Распространенными *инфекционными* причинами обструкции верхних дыхательных путей мягкими тканями являются заглоточный и перитонзиллярный абсцессы.

ГЛАВА 136

Заболевания нижних дыхательных путей, паренхимы и сосудов легких

- Наиболее распространенным заболеванием нижних дыхательных путей является астма.
- Астма — клиническое заболевание с разнообразными рецидивирующими симптомами, связанными с воспалением и гиперреактивностью бронхов.
- Хрип является продолжительным звуком, который продуцируется при сужении воздухоносных путей и наиболее выражен на выдохе.
- Трахеомаляция — самая распространенная аномалия трахеи; она может быть врожденной и приобретенной и часто уменьшается с возрастом.
- Сосудистые кольца могут быть полными или неполными и вызывают внешнюю компрессию трахеи, что приводит к хрипам, стридору, кашлю и одышке.
- Аспирация инородных тел характерна для детей от 1 до 4 лет; часто аспирированные объекты не видны на рентгенограмме (например, орехи).
- Первичная дискинезия ресничек (ПДР) связана с хроническим синуситом, хроническим средним отитом, рецидивирующими инфекциями легких. Синдром Картагенера (зеркальное расположение органов, пансинусит, бронхоэктазия) наблюдается примерно у 50% пациентов с ПДР.
- Легочная гипертензия приводит к необратимым сосудистым изменениям в легких, которые вызывают напряжение правого сердца и приводят к развитию cor pulmonale.
- Cor pulmonale (легочное сердце) вызывается хронической болезнью легких, особенно тяжелой бронхолегочной дисплазией и нелеченным обструктивным апноэ во сне.
- Кровохарканье (гемоптизис) может быть результатом кровотечения из дыхательных путей или альвеолярного кровотечения.

ГЛАВА 137

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

- Кистозный фиброз (КФ) является аутосомно-рецессивным генетическим нарушением.
- Ген КФ кодирует полипептид, трансмембранный регулятор проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), который представляет собой хлоридный канал, расположенный на апикальной поверхности эпителиальных клеток.
- Дефекты гена CFTR приводят к аномальному транспорту соли и воды через клеточную мембрану, вызывая загущение секретов, влияющее на многие системы органов.
- Клинические проявления КФ включают хронический кашель, рецидивирующие инфекции легких, «неспособность к процветанию», плохой рост и набор веса, рецидивирующий синусит, носовые полипы, стеаторею, рецидивирующий панкреатит и пролапс прямой кишки.
- Распространенными патогенами, обнаруживаемыми в мокроте пациентов с КФ, являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.
- Тест на хлориды пота является диагностическим тестом выбора и подтверждает диагноз КФ в совокупности с неонатальным скринингом, генетическими тестами и клиническими симптомами.
- Лечение КФ включает усиленный клиренс дыхательных путей, назначение препаратов для снижения вязкости слизи, лечение инфекций дыхательных путей и улучшение статуса питания с помощью замещения ферментов поджелудочной железы и использования пищевых добавок.
- Новые виды терапии являются генотип-специфическими и улучшают функцию белка CFTR у некоторых пациентов с КФ.

ГЛАВА 138

Грудная стенка и плевра

- Выраженный сколиоз может привести к деформациям грудной клетки, ограничивающим легочный объем и вызывающим рестриктивную болезнь легких.
- Pectus excavatum (вогнутая грудина) и pectus carinatum (выпуклая грудина) являются распространенными деформациями грудной клетки, которые обычно не вызывают серьезных нарушений дыхания.
- Пневмоторакс представляет собой скопление воздуха в плевральном пространстве, которое может развиться спонтанно в результате просачивания воздуха из легких или воздухоносных путей.
- Плевральный выпот может представлять собой транссудат (при сердечной недостаточности) или экссудат (например, при инфекции/эмпиеме).
- Парапневмотический выпот у детей, как правило, связан с инфекцией *Streptococcus pneumoniae*, стрептококком группы А или *Staphylococcus aureus.*

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Дэниэл С. Шнайдер

ГЛАВА 139

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

АНАМНЕЗ

История приема матерью лекарственных препаратов, употребления алкоголя и наркотиков, чрезмерного курения может пролить свет на результаты обследований сердечно-сосудистой и других систем органов ребенка. **Пренатальный анамнез** предоставляет информацию об инфекциях, перенесенных матерью на ранних сроках беременности (потенциально тератогенных) или на более поздних сроках, когда они могли способствовать развитию миокардита или дисфункции миокарда у младенца. Сердечная недостаточность у младенцев негативно влияет на их **рост** (больше на вес, чем на длину тела и окружность головы).

Проявления сердечной недостаточности в младенческом возрасте включают **усталость** и **диафорез** при кормлении или активности. Может присутствовать **тахипноэ** без выраженной одышки. У более старших детей проявления включают быструю утомляемость, **одышку при нагрузке**, иногда **ортопноэ**. Отставание от других детей во время игр и спортивных занятий — признак **непереносимости физической нагрузки**. Сердечная недостаточность может быть ошибочно принята за пневмонию, бронхит, хрипы или астму.

Сердечные шумы в анамнезе являются важным признаком, однако функциональный сердечный шум может присутствовать в какой-то момент жизни у многих здоровых детей. Другие симптомы сердечной недостаточности включают цианоз, учащенное сердцебиение, боль в груди, обмороки и полуобмороки. Обзор систем помогает выявить системные заболевания и врожденные мальформационные синдромы, которые могут вызвать сердечные аномалии (таблицы 139.1 и 139.2). Важно отметить принимаемые в данный момент или ранее лекарственные препараты, а также употребление наркотиков. Необходимо уточнить, были ли **в семье** наследственные заболевания, ранний атеросклероз, врожденные пороки сердца, случаи внезапной необъяснимой смерти, тромбофилия, ревматическая лихорадка, гипертензия и гиперхолестеринемия.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Полный кардиологический осмотр начинается с оценки пациента в положении лежа на спине и включает, если возможно, также оценку в положении сидя и стоя. **Визуальный осмотр** дополняется **пальпацией** и **аускультацией**.

В начале осмотра оценивают витальные признаки. Нормальная **частота сердечных сокращений (ЧСС)** варьирует в зависимости от возраста и активности. У новорожденного ЧСС в покое составляет примерно 120 ударов в минуту, у детей 3–6 месяцев она несколько выше, а затем постепенно снижается к подростковому возрасту до примерно 80 ударов в минуту. Диапазон нормальных значений для любого возраста составляет ± 30 ударов/мин. средней величины. Тахикардия может быть проявлением анемии, обезвоживания, шока, сердечной недостаточности или нарушения сердечного ритма. Брадикардия может быть нормой у пациентов с высоким вагальным тонусом (спортсменов), но может быть и проявлением атриовентрикулярной блокады. **Частота дыхания** у младенцев лучше всего оценивается, когда ребенок спокоен. Она может повышаться при шунтировании крови слева направо или легочном венозном застое.

Нормальное **артериальное давление** также зависит от возраста. Правильно подобранная манжета для измерения должна иметь камеру с шириной по крайней мере 90% и длиной 80–100% окружности плеча. Первоначально давление измеряют на правой руке. Если оно повышено, следует провести измерения на левой руке и ногах для оценки возможной коарктации аорты. **Пульсовое давление** определяется вычитанием диастолического давления из систолического. В норме оно меньше 50 мм рт. ст. или половины систолического давления (смотря какая величина меньше). Широкое пульсовое давление отмечается при аорто-легочном сообщении (открытый артериальный проток [ОАП], общий артериальный ствол, артериовенозные мальформации), аортальной недостаточности или относительном снижении внутрисосудистого объема (анемия, вазодилатация при лихорадке или сепсисе). Узкое пульсовое давление наблюдается при перикардиальной тампонаде, аортальном стенозе и сердечной недостаточности.

Визуальный осмотр включает оценку внешнего вида, статуса питания, кровообращения и респираторных усилий. Многие хромосомные аномалии и синдромы, связанные с пороками сердца, характеризуются дисморфизмами лица или «неспособностью к процветанию» (таблица 139.2). Следует оценить цвет кожи (**цианоз**, бледность). Центральный цианоз (язык, губы) связан с артериальной десатурацией; изолированный периферический цианоз (кисти рук, стопы) — с нормальной артериальной сатурацией, но повышенной периферической экстракцией кислорода. Пероральный цианоз является достаточно распространенным,

ТАБЛИЦА 139.1 Сердечные проявления системных заболеваний

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
Синдром Хантера — Херлера	Клапанная недостаточность, сердечная недостаточность, гипертензия
Дистрофия Дюшенна	Кардиомиопатия, сердечная недостаточность
Болезнь Помпе	Короткий PR интервал, кардиомегалия, сердечная недостаточность, аритмии
Болезнь Кавасаки	Аневризма венечных артерий, тромбоз, инфаркт миокарда, миокардит
Синдром Марфана	Недостаточность аортального и митрального клапанов, расслаивающая аневризма аорты
Ювенильный ревматоидный артрит	Перикардит
Системная красная волчанка	Перикардит, эндокардит Либмана — Сакса, врожденная атриовентрикулярная блокада
Болезнь Лайма	Аритмии, миокардит, сердечная недостаточность
Болезнь Грейвса (гипертиреоз)	Тахикардия, аритмии, сердечная недостаточность
Туберозный склероз	Сердечная рабдомиома
Нейрофиброматоз	Стеноз клапана легочной артерии, коарктация аорты

ТАБЛИЦА 139.2 Врожденные мальформационные синдромы, связанные с врожденными пороками сердца

СИНДРОМ	КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме)	Дефект эндокардиальных подушек, ДМЖП, ДМПП, ОАП
Трисомия по 18-й хромосоме	ДМЖП, ДМПП, ОАП, СКЛА
Трисомия по 13-й хромосоме	ДМЖП, ДМПП, ОАП, декстрокардия
Синдром Тернера (XO)	Коарктация аорты, стеноз аортального клапана
Ассоциация CHARGE (колобома, сердце, атрезия хоаны, задержка развития, аномалии гениталий и уха)	ТФ, аномалии дуги аорты и конотрункальные аномалии*
Синдром Ди Джорджи (22q11)	Аномалии дуги аорты и конотрункальные аномалии*
Ассоциация VACTERL (аномалии позвонков, ануса, сердца, трахеи и пищевода, лучевой кости, почек и конечностей)**	ДМЖП
Синдром Марфана	Расширенная или расслаивающая аорта, регургитация аортального клапана, пролапс митрального клапана
Синдром Вильямса	Надклапанный стеноз аорты, периферический стеноз легочной артерии
Дети матерей-диабетиков	Гипертрофическая кардиомиопатия, ДМЖП, конотрункальные аномалии
Синдром аспении	Комплексные цианотические повреждения сердца, аномальный легочный венозный возврат, декстрокардия, один желудочек, один АВ клапан
Синдром полиспении	Слияние нижней полой вены с непарной веной, атрезия легочной артерии, декстрокардия, один желудочек
Фетальный алкогольный синдром	ДМЖП, ДМПП
Фетальный гидантоиновый синдром	ТМА, ДМЖП, ТФ

* Конотрункальные — тетрада Фалло, атрезия легочной артерии, общий артериальный ствол, транспозиция магистральных артерий.
** Ассоциация VACTERL также известна как VATER (без аномалий конечностей).
Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ОАП — открытый артериальный проток, СКЛА — стеноз клапана легочной артерии, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ТФ — тетрада Фалло.

особенно у младенцев с бледной кожей или переохлаждением. Хроническая артериальная десатурация вызывает утолщение ногтевых фаланг пальцев кистей и стоп (*англ.* clubbing). Осмотр грудной клетки может выявить асимметрию или выступающий прекордий, свидетельствующий о хроническом увеличении сердца.

После визуального осмотра выполняется **пальпация** пульса на всех четырех конечностях, в прекордиальной области и на животе. Оцениваются частота, регулярность, интенсивность, симметричность пульса и разница во времени между верхними и нижними конечностями. Хороший ножной пульс при нормальном давлении на правой руке позволяет достоверно исключить коарктацию аорты. Оценивается апикальный импульс в прекордии, **точка максимального импульса**, гиперактивность и прекордиальное **дрожание**. При пальпации живота оценивается размер печени и селезенки. Размер печени дает представление о внутрисосудистом объеме и увеличен при системной венозной недостаточности. Селезенка может быть увеличена при инфекционном эндокардите.

Аускультация является самой важной частью кардиологического осмотра, однако она должна дополнять данные визуального осмотра и пальпации. Выслушивание сердца в тихой комнате позволяет оценить каждую часть сердечного цикла. Помимо частоты и регулярности сердечных сокращений, необходимо охарактеризовать сердечные тоны, щелчки и шумы.

Сердечные тоны

S_1 ассоциируется с закрытием митрального и трехстворчатого клапанов, он обычно единый и лучше всего выслушивается на нижней левой границе грудины или у верхушки сердца (рис. 139.1). S_1 в норме может быть расщепленным, однако если выслушивается расщепление, следует учесть возможность щелчка изгнания или, гораздо реже, тона S_4. S_2 ассоциируется с закрытием аортального клапана и клапана легочной артерии. В норме он расщепляется на вдохе и является единым на выдохе. Аномалии расщепления и интенсивности легочного компонента связаны с серьезными анатомическими и физиологическими аномалиями (таблица 139.3). S_3 выслушивается в ранней диастоле и связан с быстрым наполнением желудочков. Он лучше всего слышен на нижней левой границе грудины или у верхушки сердца и может быть нормальным, однако громкий S_3 является аномальным и выслушивается при заболеваниях, свя-

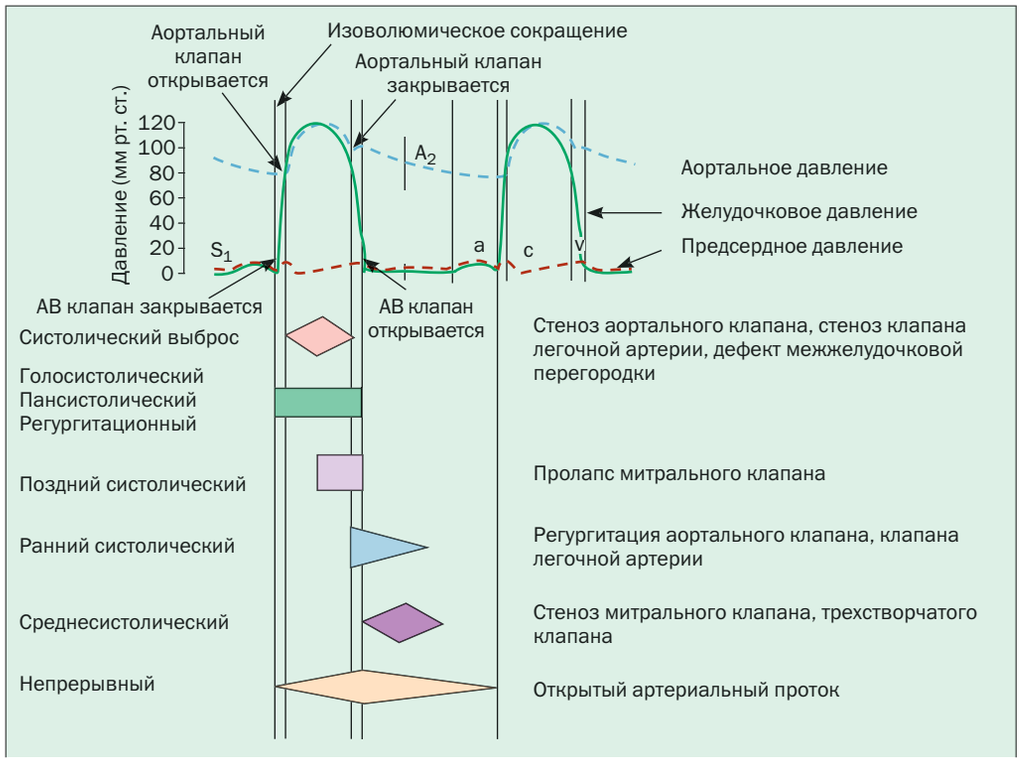


РИС. 139.1 Время появления сердечных шумов. (АВ — атриовентрикулярный.)

ТАБЛИЦА **139.3**	Аномальный второй сердечный тон
ЕДИНЫЙ S_2	
Легочная гипертензия (тяжелая)	
Один полулунный клапан (атрезия аортального клапана, атрезия клапана легочной артерии, общий артериальный ствол)	
Транспозиция магистральных артерий (п-ТМА, л-ТМА)	
Тяжелый стеноз аортального клапана	
ШИРОКО РАСЩЕПЛЕННЫЙ S_2	
Повышенный кровоток через клапан (ДМПП, ЧАЛВВ)	
Пролонгированный кровоток через клапан (стеноз клапана легочной артерии)	
Задержка проведения электрического импульса (блокада правой ножки пучка Гиса)	
Раннее закрытие аортального клапана (тяжелая митральная регургитация)	
ПАРАДОКСАЛЬНО РАСЩЕПЛЕННЫЙ S_2	
Тяжелый стеноз аортального клапана	
АНОМАЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ S_2	
Повышена при легочной гипертензии	
Снижена при тяжелом стенозе клапана легочной артерии, тетраде Фалло	

Сокращения: ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЧАЛВВ — частичный аномальный легочный венозный возврат, п-ТМА — правая транспозиция магистральных артерий, л-ТМА — левая транспозиция магистральных артерий.

занных с расширением желудочков. **S_4** соответствует поздней диастоле, как раз перед S_1; лучше всего выслушивается на нижней левой границе грудины или у верхушки сердца и ассоциируется со сниженной растяжимостью желудочков. Он является редким и всегда аномальным.

Щелчки

Щелчок подразумевает аномалию клапана или расширение крупной артерии. По времени щелчок может соответствовать изгнанию или середине систолы и может ассоциироваться (или не ассоциироваться) с шумом. Среднесистолический щелчок связан с пролапсом митрального клапана. **Щелчок изгнания** происходит в ранней систоле. Легочный щелчок изгнания лучше всего выслушивается на верхней левой границе грудины и варьирует по интенсивности при дыхании. Аортальные щелчки часто более громкие в области верхушки сердца, на левой средней и правой верхней границе грудины и не изменяются при дыхании.

Шумы

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Сердечные шумы

Оценка шумов должна включать время, длительность, локализацию, интенсивность, иррадиацию и часто́ты (высоту). Время появления шума определяет его клиническую значимость и может использоваться для дифференциальной диагностики (см. рис. 139.1). Шумы классифицируются как **систолические, диастолические** или **постоянные**. Большинство шумов **систолические** и могут далее подразделяться на систолические шумы изгнания или голосистолические (также называемые пансистолическими или регургитационными). **Шумы изгнания** характеризуются нарастанием и убыванием громкости (crescendo–decrescendo) с коротким промежутком времени между S_1 и началом шума (изоволюмическое сокращение). Систолический шум изгнания тре-

ТАБЛИЦА 139.4 Интенсивность сердечного шума

СТЕПЕНЬ	ОПИСАНИЕ
I	Очень мягкий, слышимый в тихой комнате у спокойного пациента
II	Легко выслушиваемый, но не громкий
III	Громкий, но без дрожания
IV	Громкий с пальпируемым дрожанием
V	Громкий с дрожанием, слышимый в положении стетоскопа под углом 45°
VI	Громкий с дрожанием, слышимый, когда стетоскоп находится на расстоянии 1 см от грудной клетки

бует изгнания крови из желудочка и возникает при стенозе аортального клапана, стенозе клапана легочной артерии, дефектах межпредсердной перегородки (ДМПП) и коарктации аорты. Начало **голосистолического шума** соответствует S_1. Шум имеет одинаковое качество на всем протяжении и может быть слышен при дефектах межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и регургитации митрального и трехстворчатого клапанов. *Поздний регургитационный шум* может выслушиваться после среднесистолического щелчка при пролапсе митрального клапана.

Шумы часто выслушиваются вдоль кровотока. Шумы изгнания лучше всего слышны у основания сердца, в то время как голосистолический шум громче у нижней левой границы грудины или у верхушки сердца. Легочные шумы изгнания иррадиируют в спину и в подмышку. Аортальные шумы изгнания иррадиируют в шею. Интенсивность или громкость сердечного шума имеет степени от I до VI (таблица 139.4). Часто́ты, или высота, шума дают представление о градиенте давления. Чем выше градиент давления при прохождении через узкий участок (клапан, сосуд или дефект), тем быстрее кровоток и выше частота шума. Низкочастотные шумы соответствуют низким градиентам давления и небольшой обструкции или меньшему ограничению кровотока.

Диастолические шумы встречаются гораздо реже, чем систолические, и должны считаться патологическими. Ранний диастолический шум возникает при регургитации аортального клапана или клапана легочной артерии. Среднедиастолический шум вызван усиленным кровотоком (ДМПП, ДМЖП) или анатомическим стенозом митрального или трехстворчатого клапана.

Непрерывные шумы выслушиваются на протяжении всего сердечного цикла и являются патологическими, за исключением **венозного шума (гула)**. ОАП является самой частой причиной аномального непрерывного шума. Непрерывный шум также выслушивается при коарктации аорты при наличии коллатеральных сосудов.

Нормальные физиологические, или **функциональные, шумы** встречаются по крайней мере у 80% здоровых младенцев и детей и выслушиваются чаще всего в первые 6 месяцев жизни, в возрасте 3–6 лет и в раннем подростковом возрасте. Они также называются доброкачественными, невинными, вибрационными или потоковыми шумами. Характерными признаками функциональных шумов является качество звука, отсутствие иррадиации и значительные изменения интенсивности при изменении положения тела (таблица 139.5). Важно, что при этом остальные данные кардиологического

ТАБЛИЦА 139.5 Нормальные, или функциональные, сердечные шумы

ШУМЫ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	ОБЫЧНЫЙ ВОЗРАСТ, КОГДА ВЫСЛУШИВАЕТСЯ ШУМ
Шум Стилла/вибрационный шум	Систолический шум изгнания ЛНГЛ или между ЛНГЛ и верхушкой сердца Степень I–III/VI Вибрирующий, музыкальный Интенсивность снижается в вертикальном положении	3–6 лет
Венозный шум (гул)	Непрерывный Подключичная область (справа > слева) Степень I–III/VI Громче в вертикальном положении пациента Изменяется при компрессии яремной вены или повороте головы	3–6 лет
Шум над сонной артерией	Систолический шум изгнания Шея над сонной артерией Степень I–III/VI	Любой
Подростковый шум изгнания	Систолический шум изгнания ЛВГЛ Степень I–III/VI Обычно тише в вертикальном положении Не иррадиирует в спину	8–14 лет
Нормальный шум стеноза периферической легочной артерии	Систолический шум изгнания Подмышка и спина, ЛВГЛ/ПВГЛ Степень I–III/VI Грубый, короткий, высокой частоты	Новорожденные — 6 месяцев

Сокращения: ЛНГЛ — левая нижняя граница лопатки, ЛВГЛ — левая верхняя граница лопатки, ПВГЛ — правая верхняя граница лопатки.

анамнеза и осмотра соответствуют норме. Прежде чем поставить диагноз функционального шума, врач должен учесть наличие симптомов, включая «неспособность к процветанию» или дисморфические черты. Диастолический, голосистолический, поздний систолический и непрерывный (за исключением венозного гула) шум и наличие дрожания при пальпации являются признаками патологии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пульсовая оксиметрия

Легкая, клинически не очевидная десатурация может быть единственным ранним признаком при сложных врожденных пороках сердца. Сравнение данных пульсовой оксиметрии на правой руке и нижней конечности позволяет диагностировать аномалию, при которой десатурированная кровь течет справа налево через открытый артериальный проток, обеспечивая перфузию нижних отделов тела. Сейчас это становится рутинным скрининговым тестом у новорожденных, позволяющим исключить врожденный порок сердца.

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) с 12 отведениями дает информацию о частоте, ритме сердечных сокращений, деполяризации и реполяризации клеток миокарда, размере и толщине стенок камер сердца. Следует оценить частоту, ритм, положение оси (P-зубец, QRS и T-зубец), интервалы (PR, QRS, QTc, рис. 139.2) и вольтаж (левое предсердие, правое предсердие, левый желудочек, правый желудочек) в соответствии с возрастом ребенка.

P-зубец отражает деполяризацию предсердий. Критерием увеличения правого предсердия является повышение амплитуды P-зубца, лучше всего заметное в отведении II. Диагноз увеличения левого предсердия ставится на основании удлиненной второй части P-зубца, лучше всего демонстрируемой в грудных отведениях.

Интервал PR, измеряемый от начала P-зубца до начала комплекса QRS, увеличивается с возрастом. Время проведения сокращается при увеличении скорости (болезни гликогенового накопления) или при проведении в обход атриовентрикулярного узла (синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта). Удлинению интервала PR могут способствовать патологии миокарда предсердий, пучка Гиса и системы Пуркинье.

Комплекс QRS отражает деполяризацию желудочков. Увеличение объема или массы желудочков вызывает увеличение длительности комплекса QRS. Близость правого желудочка к грудной поверхности подчеркивает вклад этого желудочка в комплекс. С возрастом на ЭКГ возникают изменения, поэтому для постановки диагноза на основе ЭКГ необходимо знать нормативные данные для каждой возрастной группы.

Интервал QT измеряется от начала комплекса QRS до конца T-зубца. Скорректированный интервал QT (коррекция по частоте сокращений) должен быть короче 0,45 секунды ($QTc = QT/\sqrt{\text{предшествующего интервала R-R}}$). Интервал может быть увеличен у детей с гипокальциемией или тяжелой гипокалиемией. Он также увеличен у детей, имеющих риск тяжелой желудочковой аритмии и внезапной смерти (**синдром удлиненного QT интервала**). Такие препараты, как хинидин и эритромицин, также могут удлинять интервал QT.

Рентгенография грудной клетки

Системный подход к чтению рентгенограммы включает оценку внесердечных структур, формы и размера сердца, размера и положения легочной артерии и аорты (рис. 139.3). Оценка размера и **сердечного силуэта** может выявить порок сердца. При хорошем качестве снимка на вдохе кардиоторакальный индекс (кардиоторакальное отношение) у младенцев до 1 года должно быть меньше 55%, а у более старших детей и подростков — менее 50%. Увеличение сердца может быть вызвано перегрузкой объемом (шунтирование слева направо) или дисфункцией миокарда (дилатационная кардиомиопатия). Форма сердца может указывать на определенный дефект. Наиболее распространенными примерами являются сердце в виде «сапога» (тетрада Фалло), в виде «яйца на нитке» (декстро-транспозиция магистральных артерий), в виде «снеговика» (надкардиальный тотальный аномальный легочный венозный возврат). Рентгенограмма может также помочь оценить **легочный кровоток**. Дефекты, связанные с шунтированием слева направо, увеличивают легочный кровоток на рентгенограмме (шунтовый кровоток). Шунтирование справа налево снижает легочный кровоток.

Эхокардиография

Эхокардиография стала основным неинвазивным методом в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку она дает полную анатомическую картину большинства врожденных пороков сердца (рис. 139.4). Физиологическая информация о направлении кровотока может быть получена при помощи пульсирующей непрерывной волны и цветной допплерографии. Этот метод дает возможность получить изображение с разных сторон и создать пространственную картину. Трех- и четырехмерное изображение позволяет рассмотреть сердце во всех подробностях, особенно в отношении структуры и функции клапанов. Пренатальная или фетальная эхокардиография может выявить врожденные пороки сердца к 18-й неделе гестации и направить мать на роды в специализированный центр, что позволит

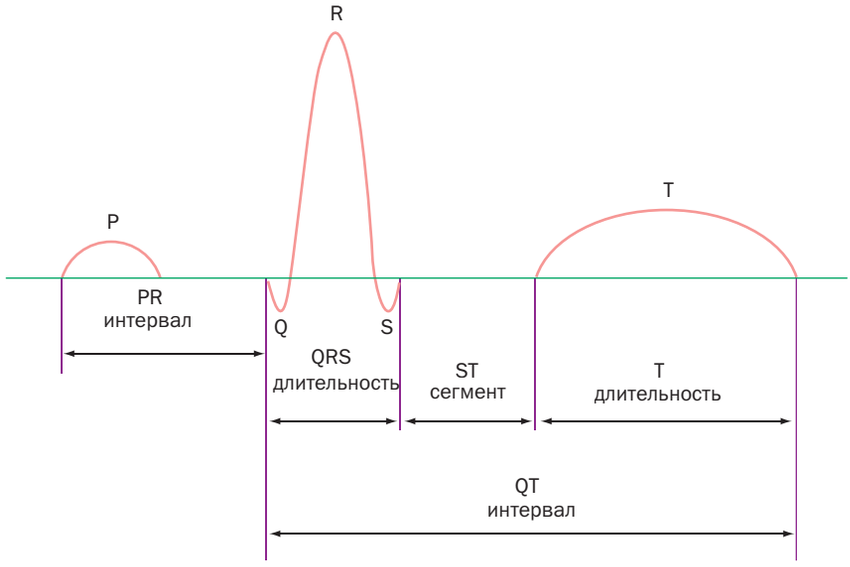


РИС. 139.2 Номенклатура зубцов и интервалов электрокардиограммы

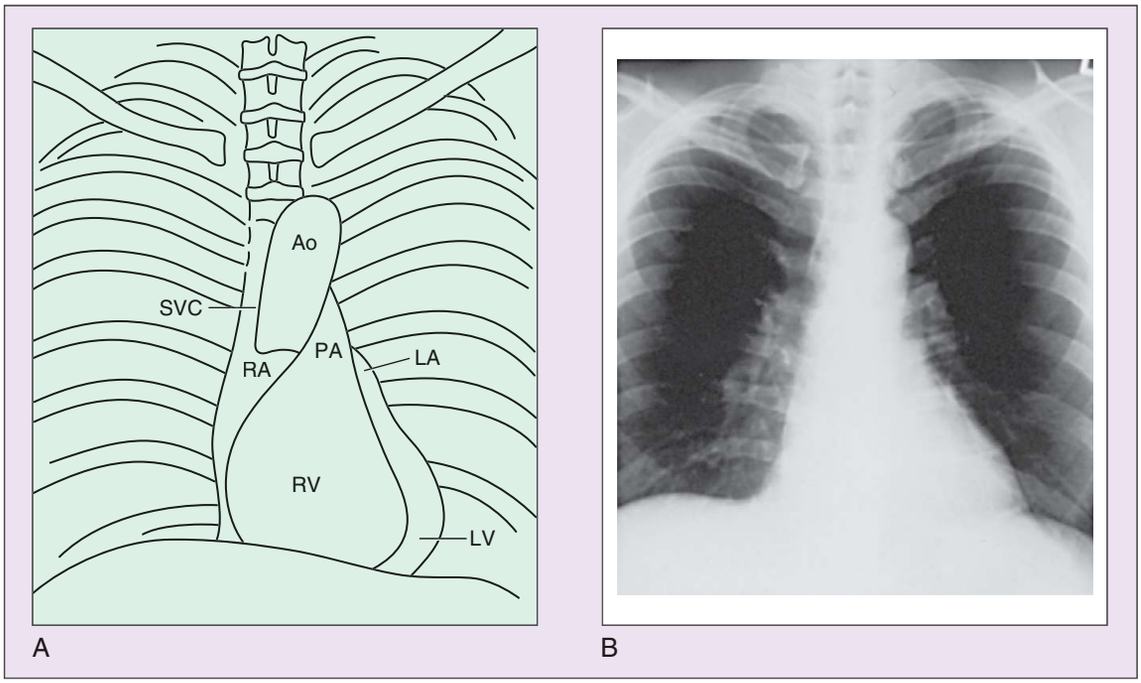


РИС. 139.3 (A) Части сердца, очертания которых можно идентифицировать на обычной рентгенограмме. **(B)** Рентгенограмма нормального сердца в заднепередней проекции. *Сокращения:* Ao — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек, SVC — верхняя полая вена. (Источник: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, et al.: *Cecil Essentials of Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.)

своевременно провести терапию. Многие врожденные пороки сердца сейчас исправляются хирургически на основе эхокардиографии, без необходимости сердечной катетеризации.

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ) обеспечивает визуализацию более высокого качества, если трансторакальная оказалась неинформативной. Чреспищеводная эхокардиография используется интраоперационно для оценки результатов операции и сердечной функции. ЧПЭ и внутрисердечная эхокардиография используются при проведении таких процедур, как интервенционная катетеризация и радиочастотная абляция при дизритмиях.

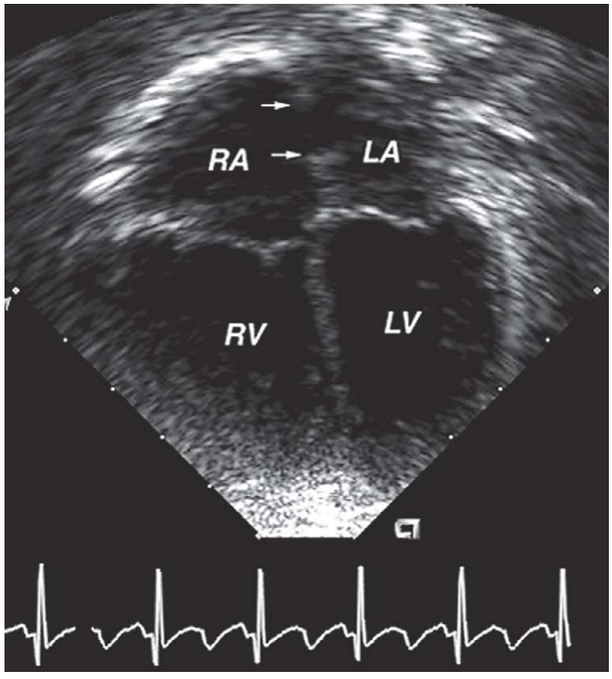


РИС. 139.4 Четырехкамерная эхокардиограмма дефекта межпредсердной перегородки. Края дефекта показаны двумя стрелками. *Сокращения:* LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

Сердечная катетеризация

Сердечная катетеризация выполняется в тех случаях, когда нужна дополнительная анатомическая информация или точная гемодинамическая информация перед операцией или определением тактики лечения. Давление, насыщение кислородом и содержание кислорода измеряется в каждой камере сердца и входящих сосудах (рис. 139.5). Эта информация используется для расчета системного и легочного кровотока и сопротивления. Ангиография выполняется с помощью инъекций контрастного вещества в отдельные участки, чтобы четко определить анатомию и дополнить информацию, полученную неинвазивными методами. Все больше сердечных катетеризаций проводится для выполнения таких вмешательств, как баллонное расширение стенозированных клапанов и сосудов, баллонирование и стентирование стенотических повреждений, закрытие коллатеральных сосудов с помощью спиральной эмболизации и инструментальное закрытие ОАП, ДМПП типа ostium secundum; открытого овального окна и мышечных ДМЖП. Катетеризация с электрофизиологическими исследованиями позволяет точно картировать электрическую активность, оценивать риск аномальных сердечных ритмов и часто выполняется перед радиочастотной абляцией очагов дизритмии.

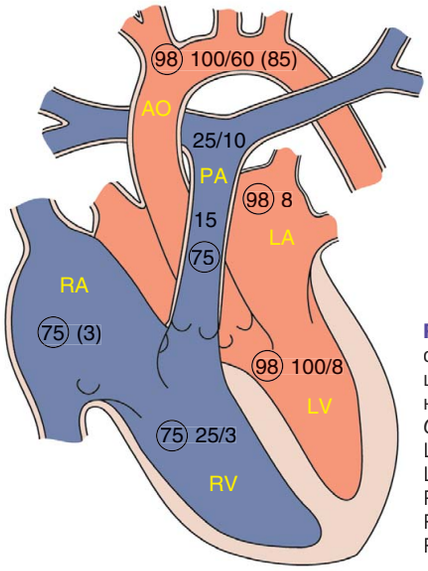


РИС. 139.5 Нормальное сердце. Обведенные цифры означают насыщение кислородом. *Сокращения:* Ao — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

ГЛАВА 140
Обморок

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Обморок

ЭТИОЛОГИЯ

Обморок представляет собой временную потерю сознания и мышечного тонуса, которая, исходя из анамнеза, не вызвана другими измененными состояниями сознания. Предобморок или полуобморок имеют такие же продромальные симптомы, но без потери сознания. Обморок является достаточно распространенным событием (таблица 140.1) и чаще всего связан с вегетативной дисфункцией. Частота эпизодов, выраженность стресса и функциональных нарушений, вызванных обмороком, варьируют. Большинство

ТАБЛИЦА 140.1 Обморок и головокружение: этиология

ДИАГНОЗ	АНАМНЕЗ	ПРИЗНАКИ/ СИМПТОМЫ	ОПИСАНИЕ	ЧСС/АД	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ	ПОСЛЕОБМОРОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ	РЕЦИДИВ
Нейрокардиогенный (вазовагальный)	В покое	Бледность, тошнота, зрительные изменения	Кратковременный, ± судороги	↓/↓	< 1 мин.	Остаточная бледность, пот, жар, может повториться, если ребенок встает	Часто
Другие вагальные							
Микционный	После мочеиспускания	Бледность, тошнота	Кратковременный, редко судороги	↓/↓	< 1 мин.		(+)
Обморок «причесывания»	Ребенка причесывают в положении стоя или касаются ушей	Бледность, тошнота, зрительные изменения, дурнота	Кратковременный		< 1 мин.	Остаточная бледность, пот, жар, может повториться, если ребенок встает слишком быстро	(+)
Кашлевой (глотательный)	Пароксизмальный кашель	Кашель	Внезапное начало	Могут не меняться	< 5 мин.	Усталость или состояние до обморока	(+)
Синдром каротидного синуса	Тесный воротник, поворот головы	Неопределенные симптомы, зрительные изменения	Внезапное начало, бледность	Обычно ↓/↓	< 5 мин.	Усталость или состояние до обморока	(+)
Сердечные							
Обструкция левожелудочкового оттока	Физические упражнения	± боль в груди, одышка	Внезапно во время или после нагрузки, бледность	↑/↓	Любая	Усталость, остаточная бледность, потоотделение	(+)
Легочная гипертензия	Любое время, особенно при физической нагрузке	Одышка	Цианоз и бледность	↑/↓	Любая	Усталость, остаточный цианоз	(+)
Миокардит	Физические упражнения после вирусной инфекции	Одышка, боль в груди, усиленное сердцебиение	Бледность	↑/↓	Любая	Усталость	(+)
Опухоль или объемное образование	В лежачем положение, пароксизмальный	Одышка, ± боль в груди	Бледность	↑/↓	Любая	Состояние, как до обморока	(+)
Ишемическая болезнь сердца	Физические упражнения	Одышка, ± боль в груди	Бледность	↑/↓	Любая	Усталость, боль в груди	(+)
Дизритмия	Любое время	Усиленное сердцебиение, ± боль в груди	Бледность	↑ или ↑/↓	Обычно < 10 мин.	Усталость или состояние до обморока	(+)

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, ± с или без, (+) — возможны, но не всегда, непредсказуемы.
(Источник: *Lewis DA. Syncope and dizziness*. In: Kliegman RM, ed. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. *Philadelphia, WB Saunders; 1996.*)

обмороков не связано с патологией, однако обморок может быть признаком серьезного заболевания сердца, которое может привести к смерти (см. таблицу 140.1). Дифференциальный диагноз типичного обморока включает судороги, метаболические заболевания (гипогликемию), гипервентиляцию, атипичную мигрень и задержку дыхания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичное синкопальное событие обычно происходит, когда человек находится в вертикальном положении или меняет положение. Обморок может быть связан с волнением, болью, взятием крови на анализ или видом крови, голоданием, жарой или большой скученностью людей. Пациент часто бледнеет. Продромальные признаки, такие как головокружение, дурнота, тошнота, потоотделение, изменения зрения (темнота в глазах), иногда усиленное сердцебиение, предупреждают о надвигающем обмороке и часто предотвращают травмы. Бессознательное состояние длится менее минуты. Возвращение к нормальному сознанию происходит достаточно быстро. Большинство синкопальных эпизодов имеют вазовагальное или нейрокардиогенное происхождение. Данные физикального осмотра обычно в норме.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Часто при обмороке требуется только успокоить пациента и его семью. Если эпизоды существенно влияют на повседневную активность, необходимо дальнейшее обследование. На электрокардиограмме следует обратить внимание на интервалы QTc и PR (см. главу 139). Хотя в большинстве случаев ободрение и необходимое количество жидкости и солей могут быть достаточными, иногда показано медикаментозное лечение.

ГЛАВА 141

Боль в груди



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Боль в груди

Боль в груди у педиатрических пациентов часто является причиной серьезного беспокойства как самих пациентов, так и их родителей. Хотя боль в груди у детей редко имеет сердечное происхождение, общеизвестная информация об атеросклеротической болезни сердца заставляет родителей волноваться. Большинство эпизодов боли в груди у детей имеет мышечно-скелетное происхождение. Тем не менее причина некоторых эпизодов боли остается невыясненной. Для точной оценки необходимо иметь представление о полном дифференциальном диагнозе (таблица 141.1).

ТАБЛИЦА 141.1 Дифференциальный диагноз боли в груди у детей

ЧАСТО
Мышечно-скелетные причины
Костохондрит
Травма или мышечное перенапряжение
Легочные причины
Астма (часто связанная с физической нагрузкой)
Сильный кашель
Пневмония
Желудочно-кишечные причины
Рефлюксный эзофагит
Психогенные причины
Волнение, гипервентиляция
Разные причины
Прекордиальный синдром (*англ.* Texidor twinge)
Серповидно-клеточный вено-окклюзионный кризис
Идиопатическая боль
НЕЧАСТО/РЕДКО
Сердечные причины
Ишемия (аномалии венечных артерий, выраженный стеноз аортального или легочного клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия)
Инфекции/воспаление (миокардит, перикардит, болезнь Кавасаки)
Дизритмии
Мышечно-скелетные аномалии
Аномалии грудной клетки/грудного отдела позвоночника
Синдром Титце
«Скользящее» ребро
Опухоль
Легочные причины
Плеврит
Пневмоторакс, пневмомедиастинум
Плевральный выпот
Легочная тромбоэмболия
Желудочно-кишечные причины
Инородное тело в пищеводе
Спазм пищевода
Психогенные причины
Конверсионные симптомы
Соматоформные нарушения
Депрессия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Оценка пациентов с болью в груди включает тщательный сбор анамнеза, в том числе сведения о роде занятий в момент начала боли, ее локализации, иррадиации, характере и длительности, о факторах, облегчающих и усугубляющих боль, и любых сопутствующих симптомах. Семейный анамнез и оценка того, насколько беспокоящим является симптом, играют важную роль и иногда проливают свет на диагноз. Подробный физикальный осмотр фокусируется на грудной стенке, сердце, легких и брюшной полости. Боль в груди, ассоциирующаяся с физической нагрузкой,

обмороками, усиленным сердцебиением, или боль с острым началом, ассоциирующаяся с лихорадкой, вероятно, имеет сердечное происхождение. Сердечные причины боли в груди включают ишемию, воспаление и аритмию.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные тесты редко назначаются на основании анамнеза. Исходя из анамнеза и данных физикального осмотра могут быть назначены рентгенография грудной клетки, электрокардиограмма и 24-часовое холтеровское мониторирование, эхокардиография и нагрузочные пробы. Направление к детскому кардиологу основывается на данных анамнеза (в том числе семейного) и результатах осмотра и часто зависит от того, насколько боль беспокоит пациента и членов его семьи.

ГЛАВА 142

Дизритмии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Учащенное сердцебиение

ЭТИОЛОГИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Сердечные дизритмии, или аномальные сердечные ритмы, в педиатрической практике встречаются нечасто и могут быть вызваны инфекцией, воспалением, структурными повреждениями, метаболическими нарушениями и врожденными нарушениями проводимости (таблица 142.1). Многие педиатрические дизритмии являются вариантами нормы и не требуют лечения и даже дальнейшего обследования.

Синусовый ритм исходит из синусового узла и имеет нормальную ось P-зубца (вертикальную в отведениях I и VF), который предшествует каждому комплексу QRS. Поскольку нормальная частота сердечных сокращений (ЧСС) варьирует с возрастом, синусовая брадикардия и синусовая тахикардия определяются в зависимости от возраста. Синусовая аритмия часто выявляется у детей и представляет собой нормальную вариацию ЧСС, связанную с дыханием. ЧСС увеличивается на вдохе и снижается на выдохе, вызывая повторяющийся паттерн на электрокардиограмме. Синусовая аритмия не является патологией и не требует обследования и лечения.

Предсердные дизритмии

Миграция водителя ритма по предсердию представляет собой изменение морфологии P-зубцов с вариабельным интервалом PR и нормальным комплексом QRS. Это доброкачественное изменение, не требующее дальнейшего обследования и лечения.

Преждевременные сокращения предсердий являются достаточно распространенными у младенцев. Отмечается преждевременный P-зубец, обычно с аномальной осью, имеющий эктопическое происхождение. Преждевременный импульс предсердий может быть заблокирован (отсутствие последующего комплекса QRS), проведен нормально (нормальный комплекс QRS) или проведен аберрантно (расширенный, измененный комплекс QRS). Преждевременные сокращения предсердий обычно не являются патологическими, и даже если они присутствуют вскоре после рождения, как правило, исчезают в течение первых недель жизни.

Трепетание и **фибрилляция предсердий** являются достаточно редкими в педиатрии и обычно присутствуют после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Они также встречаются при миокардите или при лекарственной токсичности.

Наджелудочковая тахикардия — самая распространенная симптоматическая дизритмия у педиатрических пациентов. Она характеризуется быстрыми регулярными сокращениями с узким комплексом QRS. У младенцев ЧСС при наджелудочковой тахикардии достигает 280–300 ударов в минуту, у более старших детей и подростков ЧСС меньше. Тахикардия имеет

ТАБЛИЦА 142.1 Этиология дизритмий

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ/ВЕЩЕСТВА
Интоксикация (кокаин, трициклические антидепрессанты и другие)
Антиаритмические препараты (проаритмические препараты [хинидин])
Симпатомиметики (кофеин, теофиллин, эфедрин и другие)
Дигоксин
ИНФЕКЦИИ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ
Миокардит
Болезнь Лайма
Эндокардит
Дифтерия
Синдром Гийена — Барре
Ревматическая лихорадка
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ/ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ
Электролитные нарушения (↓↑K^+; ↓↑Ca^{2+}; ↓Mg^{2+})
Кардиомиопатия
Тиреотоксикоз
Уремия
Феохромоцитома
Порфирия
Митохондриальные миопатии
СТРУКТУРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ
Врожденные пороки сердца
Опухоль желудочка
Вентрикулотомия
Аритмогенный правый желудочек (дисплазия)
ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ
Адренергически-индуцированная аритмия
Увеличенный интервал QT
Системная красная волчанка у матери
Идиопатические
Центральный венозный катетер

резкое начало и окончание. У ребенка с нормальным строением сердца большинство эпизодов относительно бессимптомны, за исключением ощущения учащенного сердцебиения. Если есть структурные изменения сердца или если эпизоды длительные (более 12 часов), могут возникнуть изменения сердечного выброса и развиться симптомы сердечной недостаточности. Хотя большинство пациентов с наджелудочковой тахикардией имеют структурно нормальное сердце и нормальную исходную ЭКГ, у некоторых детей дизритмия может быть вызвана синдромом Вольфа — Паркинсона — Уайта или преждевременным возбуждением.

Желудочковые дизритмии

У младенцев **преждевременные сокращения желудочков** являются менее распространенными, чем преждевременные сокращения предсердий, однако они чаще встречаются у более старших детей и подростков (таблица 142.2). Преждевременному сокращению не предшествует Р-зубец, а комплекс QRS является широким и деформированным. Если сердце не имеет структурных дефектов, а преждевременные желудочковые сокращения являются единичными, имеют одинаковый фокус и исчезают при увеличении ЧСС, они не опасны и не требуют лечения. Дальнейшее обследование и, возможно, антиаритмическая терапия необходимы в том случае, если в анамнезе есть сведения об обмороках или в семье были случаи внезапной смерти.

Желудочковая тахикардия, определяемая как три и более желудочковых экстрасистол подряд, в педиатрической практике встречается достаточно редко. Хотя для желудочковой тахикардии существует множество причин, обычно она является признаком серьезной сердечной дисфункции или болезни. Желудочковая тахикардия приводит к снижению сердечного выброса и сердечно-сосудистой нестабильности. Лечением у симптоматических пациентов является синхронизированная кардиоверсия. Медикаментозное лечение лидокаином и амиодароном может подойти находящимся в сознании бессимптомным пациентам. Необходима полная оценка этиологической картины, включая электрофизиологические исследования.

Сердечная блокада

Сердечная блокада первой степени представляет собой удлиненный интервал PR. Она бессимптомна и, если присутствует у здоровых детей, не требует дальнейшего обследования и лечения. **Сердечная блокада второй степени** возникает, когда за некоторыми, но не за всеми Р-зубцами следует комплекс QRS. Мобитц тип I (также известный как блокада Венкебаха) характеризуется прогрессивным удлинением интервала PR до тех пор, пока комплекс QRS не исчезает. Часто этот тип наблюдается во время сна, обычно не прогрессирует до других форм блокады и не требует обследования и лечения у детей, здоровых в других отношениях. Мобитц тип II присутствует, когда интервал PR не изме-

ТАБЛИЦА 142.2 Дизритмии у детей

ТИП	ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭКГ	ЛЕЧЕНИЕ
Наджелудочковая тахикардия	ЧСС > 220/мин. (180–320/мин.); аномальная ЧС предсердий для возраста; может присутствовать Р-зубец перед комплексом QRS; нормальный, узкий QRS, если нет аберрантного проведения	Повышение вагального тонуса (ледяная грелка на лицо, маневр Вальсальвы); аденозин; дигоксин; соталол; электрическая кардиоверсия при остром состоянии; катетерная абляция
Трепетание предсердий	ЧС предсердий обычно 300/мин.; различная степень блокады; пилообразные зубцы	Дигоксин; соталол; кардиоверсия
Преждевременное сокращение желудочков	Преждевременный широкий, деформированный комплекс QRS; широкий перевернутый Т-зубец	Не требуется при здоровом сердце, если преждевременное сокращение исчезает при физических упражнениях; лидокаин; прокаинамид
Желудочковая тахикардия	> 3 преждевременных желудочковых сокращений, АВ диссоциация; слитные сокращения, блокада ретроградного АВ проведения; устойчивая тахикардия, если > 30 сек.; ЧСС 120–240/мин.	Лидокаин, амиодарон, прокаинамид, пропранолол; кардиоверсия
Фибрилляция желудочков	Отсутствует четкий комплекс QRS или Т-зубец; неправильная волнистость с разной амплитудой и контуром; отсутствие эффективных сокращений	Несинхронизированная кардиоверсия
Полная блокада сердца	Предсердия и желудочки имеют независимые водители ритма; АВ диссоциация; при врожденной аномалии эктопический водитель ритма находится в АВ соединении	ЧСС при бодрствовании < 55/мин. у новорожденных, или < 40/мин. у подростков, или гемодинамическая нестабильность требуют установки постоянного водителя ритма
Блокада сердца I типа	Удлиненный для возраста интервал PR	Наблюдение; измерение уровня дигоксина, если пациент получает терапию
Мобитц тип I (блокада Венкебаха) (блокада сердца II степени)	Прогрессивное удлинение интервала PR до тех пор, пока комплекс QRS не исчезает перед Р-зубцом	Наблюдение; коррекция электролитных и других аномалий
Мобитц тип II (блокада сердца II степени)	Внезапное отсутствие проведения предсердного импульса — Р-зубец с выпадением комплекса QRS без прогрессивного удлинения интервала PR	Возможна установка водителя ритма
Синусовая тахикардия	ЧСС < 240/мин.	Лечение причины (лихорадки) отмена симпатомиметиков

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ЧС — частота сокращений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

ТАБЛИЦА 142.3 Классификация антиаритмических препаратов

КЛАСС	ДЕЙСТВИЕ	ПРИМЕРЫ
I	Подавление фазы деполяризации (скорости подъема потенциала действия); блокада натриевых каналов	
Ia	Удлинение комплекса QRS и интервала QT	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид
Ib	Выраженное воздействие на аномальное проведение	Лидокаин, мексилетин, фенитоин, токаинид
Ic	Удлинение комплекса QRS и интервала PR	Флекаинид, пропафенон, морицизин
II	β-блокада; замедление синусовых сокращений, удлинение интервала PR	Пропранолол, атенолол, ацебутолол
III	Удлинение потенциала действия; удлинение интервалов PR, QT, комплекса QRS; блокада натриевых и кальциевых каналов	Бретилиум, амиодарон, соталол
IV	Блокада кальциевых каналов; снижение пейсмейкерной активности синуса и АВ узла; удлинение интервала PR	Верапамил и другие блокаторы кальциевых каналов

Сокращение: АВ — атриовентрикулярный.

няется, а комплекс QRS периодически выпадает. Эта форма может прогрессировать до полной блокады и может потребовать установки пейсмейкера. **Сердечная блокада третьей степени**, врожденная или приобретенная, возникает, когда отсутствует связь между активностью предсердий и желудочков. Частота желудочковых сокращений гораздо ниже, чем частота сокращений предсердий. **Врожденная полная блокада сердца** связана с коллагеновой сосудистой болезнью матери (например, с системной красной волчанкой или синдромом Шегрена) или врожденным пороком сердца. Приобретенная форма чаще встречается после перенесенной операции на сердце, однако может быть также следствием инфекции, воспаления или приема препаратов.

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство предсердных дизритмий не требуют вмешательства. Лечение наджелудочковой тахикардии зависит от клинической картины и симптомов. Срочное лечение у младенцев обычно состоит из **вагальных маневров**, таких как применение холода (ледяная грелка) на лицо. Внутривенный **аденозин** обычно устраняет дизритмию, поскольку атриовентрикулярный узел образует часть цепи риентри у большинства пациентов с наджелудочковой тахикардией. Пациентам с сердечно-сосудистыми нарушениями на момент появления тахикардии показана **синхронизированная кардиоверсия** из расчета 1–2 Дж/кг. У пациентов с ощутимым учащенным сердцебиением важно задокументировать ЧСС и ритм во время проявления симптомов, перед тем как выбрать тактику лечения. Частота, длительность и ассоциированные симптомы во время эпизодов, а также понимание того, что требуется для восстановления нормального ритма определяют необходимость дальнейшего лечения. Некоторым пациентам требуется только консультация и наблюдение. При необходимости медикаментозной терапии препаратами выбора являются дигоксин и бета-блокаторы. Однако дигоксин противопоказан пациентам с синдромом Вольфа — Паркинсона — Уайта (WPW-синдром). Дополнительные антиаритмические препараты требуются редко. Бессимптомным пациентам, а также тем, кто не желает ежедневно принимать препараты, может быть выполнена **радиочастотная абляция.**

Для лечения желудочковых дизритмий, требующих медицинского вмешательства, используются разнообразные антиаритмические препараты (таблица 142.3). Лечение сердечной блокады III степени зависит от частоты желудочковых сокращений и наличия симптомов. Лечение, если оно показано, требует установки водителя ритма.

ГЛАВА 143

Бледные (ацианотичные) врожденные пороки сердца

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Сердечные шумы

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Врожденные пороки сердца встречаются у 8 из каждой 1000 новорожденных. Спектр повреждений варьирует от бессимптомных до летальных. Хотя большинство врожденных пороков сердца мультифакторные, некоторые связаны с хромосомными нарушениями, моногенными дефектами, воздействием тератогенов или метаболическими заболеваниями матери (см. таблицу 139.2).

Врожденные пороки сердца делятся на три патофизиологические категории (таблица 143.1):

1. Лево-правый шунт.
2. Право-левый шунт.
3. Обструктивные стенотические повреждения.

Бледные пороки сердца включают шунтирование крови слева направо, которое приводит к увеличению легочного кровотока (открытый артериальный проток — ОАП), дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) и обструктивные повреждения (стеноз аортального клапана и клапана легочной артерии, коарктация аорты), при которых легочный кровоток обычно нормальный.

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Этиология и эпидемиология

Межжелудочковая перегородка является сложной структурой, которую можно разделить на 4 компонента. Самым крупным компонентом является **мышечная перегородка**.

ТАБЛИЦА **143.1**	Классификация врожденных пороков сердца		
	ШУНТИРОВАНИЕ		
СТЕНОТИЧЕСКОЕ	**ПРАВО-ЛЕВОЕ**	**ЛЕВО-ПРАВОЕ**	**СМЕШИВАНИЕ**
Стеноз аортального клапана	Тетрада	Открытый артериальный проток	Общий ствол
Стеноз клапана легочной артерии	Транспозиция	Дефект межжелудочковой перегородки	ТАЛВВ
Коарктация аорты	Атрезия трехстворчатого клапана	Дефект межпредсердной перегородки	ГЛС

Сокращения: ГЛС — синдром гипоплазии левого сердца, ТАЛВВ — тотальный аномальный легочный венозный возврат.

Вход, или задняя перегородка, включает **ткань эндокардиальной подушки**. Подартериальная, или **надгребневая, перегородка** содержит конотрункальную ткань. **Мембранозная перегородка** находится ниже аортального клапана и является относительно небольшой. ДМЖП развивается, когда любой из этих компонентов не развит нормально (рис. 143.1). ДМЖП является самым распространенным из врожденных пороков сердца и составляет 25% случаев врожденных заболеваний сердца. **Перимембранозные дефекты** являются самым распространенным видом ДМЖП (67%).

Хотя локализация ДМЖП имеет важное значение для прогноза и выбора тактики лечения, количество крови, проходящей через МЖП, зависит от размера дефекта и сопротивления легочных сосудов. Крупные ДМЖП не являются симптоматическими при рождении, поскольку легочное сосудистое сопротивление в этот период обычно повышено. По мере снижения сопротивления в первые 6–8 недель жизни количество шунтируемой крови возрастает и появляются симптомы.

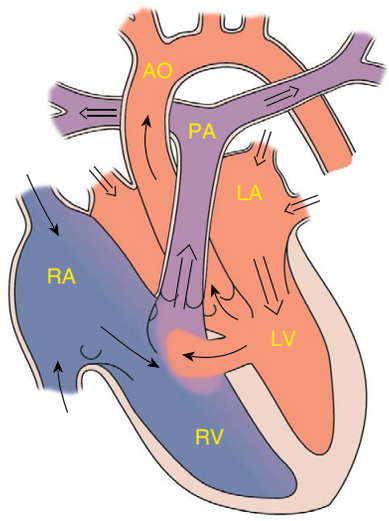


РИС. 143.1 Дефект межжелудочковой перегородки. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

Клинические проявления

Небольшие ДМЖП с незначительным шунтом часто не вызывают симптомов, но производят громкий шум. Умеренные и значительные ДМЖП приводят к легочной гиперциркуляции и сердечной недостаточности. Типичным физическим признаком ДМЖП является **пансистолический шум**, обычно лучше всего выслушиваемый у левой нижней границы грудины. Может также ощущаться дрожание. Значительные шунты увеличивают кровоток через митральный клапан, вызывая **среднедиастолический шум** у верхушки сердца. Расщепление S_2 и интенсивность P_2 зависит от давления в легочной артерии.

Визуализационные исследования

Результаты электрокардиографии (ЭКГ) и рентгенографии грудной клетки зависят от размера ДМЖП. При небольших дефектах исследования не выявляют патологии. Более серьезные дефекты вызывают перегрузку объемом левой части сердца, и ЭКГ отражает увеличение и гипертрофию левого предсердия и желудочка. Рентгенограмма может выявить кардиомегалию, увеличение левого желудочка, увеличение силуэта легочной артерии и повышенный легочный кровоток. Легочная гипертензия, вызванная увеличенным кровотоком или повышенным легочным сосудистым сопротивлением, может привести к увеличению и гипертрофии правого желудочка.

Лечение

Примерно треть ДМЖП закрывается спонтанно. В основном это небольшие дефекты, и если они не закрываются самопроизвольно, может потребоваться их хирургическое закрытие. Первоначальные лечебные меры при умеренных и серьезных ДМЖП включают **диуретики**, некоторые врачи назначают **дигоксин** и/или **снижение постнагрузки**. Если задержка роста и легочная гипертензия персистируют, несмотря на терапию, требуется закрытие дефекта. В большинстве случаев это хирургическая операция, однако некоторые ДМЖП, особенно мышечные дефекты, могут быть закрыты с помощью окклюзионных **устройств**, вводимых при сердечной катетеризации.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Этиология и эпидемиология

Во время эмбрионального развития сердца перегородка растет по направлению к эндокардиальным подушкам, чтобы разделить предсердия. Недостаточный рост или повышенная резорбция ткани приводят к ДМПП (рис. 143.2). ДМПП составляют примерно 10% врожденных пороков сердца. **Дефект типа ostium secundum**, при котором отверстие находится в районе овального окна, является самым распространенным ДМПП. **Дефект типа ostium primum**, локализованный около эндокардиальных подушек, может быть частью дефекта всего атриовентрикулярного канала, но может присутствовать и при неповрежденной межжелудочковой перегородке. Наименее распространенным ДМПП является **дефект венозного синуса**, который может ассоциироваться с аномальным легочным венозным возвратом.

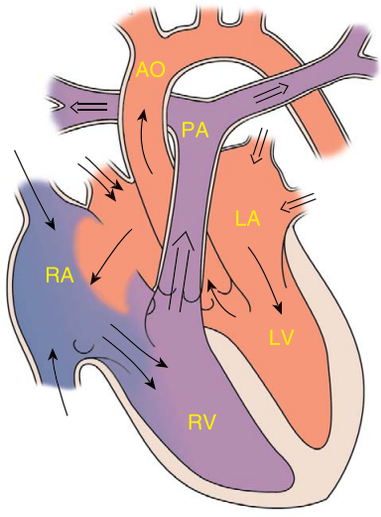


РИС. 143.2 Дефект межпредсердной перегородки. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

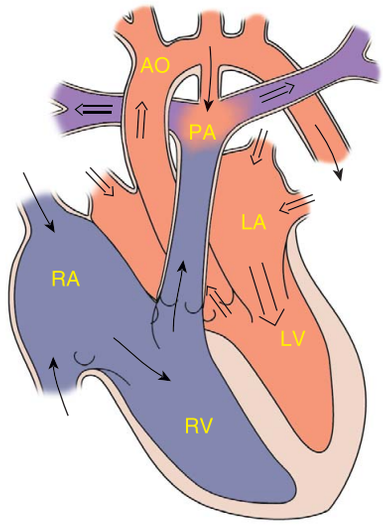


РИС. 143.3 Открытый артериальный проток. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

Клинические проявления

Патофизиология и количество шунтируемой крови зависят от размера дефекта и относительной растяжимости обоих желудочков. Даже при крупных ДМПП и значительных шунтах у младенцев и детей редко проявляются симптомы. Выраженный **правожелудочковый импульс** часто пальпируется на левой нижней границе грудины. Иногда слышен тихий (степень I и II) **систолический шум изгнания** в области выводящего тракта правого желудочка и **фиксированный расщепленный S_2** (из-за перегрузки правого желудочка длительным выбросом в легочную циркуляцию). Более крупный шунт может вызвать среднедиастолический шум, выслушиваемый на левой нижней границе грудины, который является результатом увеличения объема, проходящего через трехстворчатый клапан.

Визуализационные исследования

ЭКГ и рентгенограмма грудной клетки отражают повышенный кровоток через правое предсердие, правый желудочек, легочные артерии и легкие. ЭКГ может показать **отклонение электрической оси сердца вправо** и **увеличение правого желудочка**. На рентгенограмме грудной клетки видны кардиомегалия, увеличенное правое предсердие и выделяющаяся легочная артерия.

Лечение

Медикаментозное лечение показано редко. Если шунт достаточно большой и сохраняется после 3-летнего возраста, рекомендуется закрытие. Многие дефекты ostium secundum могут быть закрыты с помощью **окклюзионного устройства** в лаборатории катетеризации. Дефект ostium primum и дефект венозного синуса требуют хирургического закрытия.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

Этиология и эпидемиология

Артериальный проток позволяет крови из легочной артерии течь в аорту в период внутриутробного развития. Если закрытия этого сосуда не происходит после рождения, это приводит к дефекту, называемому открытым артериальным протоком (ОАП) (рис. 143.3). При падении сопротивления легочных сосудов после рождения происходит сброс крови слева направо, и легочный кровоток увеличивается. Исключая недоношенных младенцев, ОАП составляет примерно 5–10% врожденных пороков сердца.

Клинические проявления

Симптомы зависят от величины легочного кровотока. Величина шунта определяется размером ОАП (диаметр, длина и извитость) и сопротивлением легочных сосудов. Небольшие ОАП бессимптомны; умеренные и крупные шунты могут привести к развитию симптомов сердечной недостаточности, поскольку сопротивление легочных сосудов снижается.

Данные физикального осмотра зависят от количества шунтируемой крови. Часто отмечается **широкое пульсовое давление** как результат утечки крови в легочную циркуляцию во время диастолы. Непрерывный машиноподобный шум может выслушиваться в левой подключичной области с иррадиацией вдоль легочных артерий; он часто хорошо слышен также с левой стороны спины. Крупные шунты увеличивают поток крови через митральный клапан, вызывая среднедиастолический шум в районе верхушки сердца и **гипердинамический прекордий**. Расщепление S_2 и интенсивность P_2 зависят от давления в легочной артерии. Может присутствовать пальпируемое дрожание.

Визуализационные исследования

При небольших ОАП ЭКГ и рентгенограмма грудной клетки не показывают патологических изменений. При умеренных и крупных шунтах на рентгенограмме виден полный силуэт легочной артерии и усиленная легочная сосудистая сеть. Данные ЭКГ могут варьироваться от нормы до признаков левожелудочковой гипертрофии. Если присутствует легочная гипертензия, имеется также гипертрофия правого желудочка.

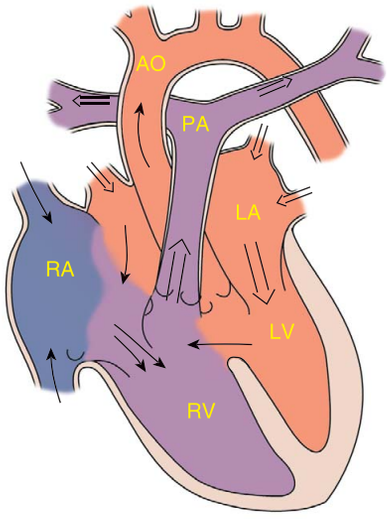


РИС. 143.4 Дефекты атриовентрикулярного канала. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

Лечение

Спонтанное закрытие ОАП через несколько недель после рождения у доношенных младенцев встречается нечасто. Умеренные или значительные ОАП первоначально могут лечиться **диуретиками**, однако в дальнейшем требуют закрытия. Выборочное закрытие небольших, гемодинамически незначимых ОАП является спорным. Многие ОАП могут быть закрыты в лаборатории катетеризации либо с помощью **спиральной эмболизации**, либо с помощью **окклюзионного устройства**.

ДЕФЕКТ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ПОДУШЕК

Этиология и эпидемиология

Дефекты эндокардиальных подушек, также называемые **дефектами атриовентрикулярного канала** или дефектами предсердно-желудочковой перегородки, могут быть полными (рис. 143.4), частичными или переходными. Аномалии развития эндокардиальных подушек приводят к тому, что перегородка не сливается с эндокардиальной подушкой, в результате чего формируются также **аномальные атриовентрикулярные клапаны**. Полный дефект приводит к развитию ДМПП типа ostium primum, заднего ДМЖП и формированию общего атриовентрикулярного клапана с передними и задними сросшимися створками. При частичных или переходных дефектах имеются два отдельных атриовентрикулярных клапана, обычно с расщелиной в передней створке левостороннего клапана. Кроме лево-правого шунтирования на обоих уровнях, может развиться **атриовентрикулярная клапанная недостаточность**.

Клинические проявления

Симптомы сердечной недостаточности обычно развиваются, по мере того как легочное сосудистое сопротивление снижается в течение первых 6–8 недель жизни. Симптомы могут развиться раньше или быть более тяжелыми при значительной недостаточности атриовентрикулярного клапана. Присутствует легочная гипертензия, вызванная повышенным легочным кровотоком, и достаточно рано может развиться обструктивная болезнь легочных сосудов, особенно у пациентов с трисомией 21. Наличие шумов варьирует в зависимости от размера шунта на уровне предсердий и на уровне желудочков. Если присутствует крупный ДМЖП, S_2 будет единым. Обычно ребенок плохо растет. Этот дефект является самым распространенным у детей с синдромом Дауна.

Визуализационные исследования

Диагноз обычно ставится на основе электрокардиограммы. Рентгенограмма грудной клетки выявляет кардиомегалию с увеличением всех камер и **повышенную васкулярность**. На ЭКГ присутствует отклонение электрической оси сердца влево и **гипертрофия желудочков**; может также отмечаться увеличение обоих предсердий.

Лечение

Первоначальное лечение включает диуретики. Некоторые врачи используют снижение постнагрузки для лечения сердечной недостаточности, но в конечном итоге дефект требует хирургического исправления.

СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Этиология

Стеноз легочной артерии составляет около 10% врожденных пороков сердца и может быть **клапанным, подклапанным** или **надклапанным**. Он развивается на раннем сроке беременности в результате нарушений формирования трех створок клапана, недостаточной резорбции ткани инфундибулума или недостаточной канализации периферических легочных артерий.

Клинические проявления

Симптомы зависят от степени обструкции. Легкий стеноз обычно бессимптомный. Умеренный или сильный стеноз приводит к **одышке при нагрузке** и быстрой **утомляемости**. Новорожденные с тяжелым стенозом могут иметь более выраженные симптомы и даже цианоз из-за право-левого шунта на уровне предсердий.

Стеноз легочного ствола вызывает систолический шум изгнания, выслушиваемый во втором левом межреберном пространстве; шум иррадиирует в спину. Может присутствовать дрожание. S_2 может быть широко расщепленным с тихим легочным компонентом. При более тяжелом стенозе импульс на левой нижней границе грудины является результатом **гипертрофии правого желудочка**. Клапанный стеноз вызывает щелчок, варьирующийся с дыханием. Усугубление стеноза делает шум более длительным и высокочастотным. Систолические шумы изгнания при **периферическом легочном стенозе** выслушиваются дистальнее участка обструкции в легочной циркуляции, включая иррадиацию в подмышку и спину.

Визуализационные исследования

При легкой степени стеноза ЭКГ и рентгенограмма грудной клетки в норме. Умеренный и тяжелый стеноз приводят к **отклонению электрической оси вправо** и **гипертрофии правого желудочка.** На рентгенограмме сердце имеет нормальный размер, но может быть видная **дилатация легочной артерии**. ЭКГ позволяет оценить локализацию стеноза, степень гипертрофии, морфологию клапана, а также градиент давления.

Лечение

Клапанный стеноз часто не прогрессирует, особенно небольшой. **Баллонная вальвулопластика** обычно успешно снижает градиент до приемлемого уровня при выраженном или симптоматическом стенозе. **Хирургическая коррекция** требуется при неэффективности баллонной вальвулопластики или наличии подклапанного (мышечного) стеноза.

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Этиология и эпидемиология

Клапанный, подклапанный и надклапанный аортальный стеноз составляет около 5% врожденных пороков сердца. Дефект является результатом недоразвития трех створок клапана или недостаточной резорбции ткани вокруг клапана.

Клинические проявления

Легкая или умеренная обструкция не вызывает симптомов. Более тяжелый стеноз приводит к быстрой утомляемости, боли в груди при нагрузке и обморокам. Младенцы с критическим стенозом имеют симптомы сердечной недостаточности.

Систолический шум изгнания слышен во втором правом межреберном пространстве вдоль грудины и иррадиирует в шею. При увеличении степени стеноза шум становится более продолжительным и высокочастотным. При клапанном стенозе часто слышен **систолический щелчок изгнания** и дрожание на правой нижней границе грудины или в районе надключичной вырезки. Аортальный компонент S_2 может быть снижен по интенсивности.

Визуализационные исследования

При легкой степени стеноза ЭКГ и рентгенограмма грудной клетки в норме. При умеренном или тяжелом стенозе развивается **левожелудочковая гипертрофия**, которая выявляется на ЭКГ и рентгенограмме. **Расширение** восходящей аорты или дуги аорты из-за врожденной аортопатии может обнаруживаться на рентгенограмме. ЭКГ показывает локализацию стеноза, морфологию клапана, наличие гипертрофии левого желудочка и позволяет оценить градиент давления.

Лечение

Степень стеноза часто увеличивается с ростом и возрастом. Обычно развивается и прогрессирует аортальная недостаточность. Показано наблюдение и периодическая эхокардиография. **Баллонная вальвулопластика** обычно является первой интервенционной процедурой при выраженном стенозе. Она не настолько эффективна, как баллонная вальвулопластика клапана легочной артерии и несет более высокий риск клапанной недостаточности. При неэффективной баллонной вальвулопластике или тяжелой клапанной недостаточности показано **хирургическое лечение**.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Этиология и эпидемиология

Коарктация аорты составляет около 10% врожденных аномалий сердца. Она почти всегда расположена на уровне артериального протока (**юкстадуктальный тип**). Во время развития дуги аорты область около впадения артериального протока развивается неправильно, приводя к сужению просвета аорты.

Клинические проявления

Время появления симптомов зависит от тяжести обструкции и ассоциированных пороков сердца. У младенцев с коарктацией аорты часто присутствует гипоплазия дуги, аномалии аортального клапана и ДМЖП. Обеспечение кровотока в нисходящей аорте у таких пациентов зависит от ОАП. Симптомы развиваются, когда закрывается ампула протока. Незначительная обструкция не вызывает симптомов.

Симптомы, включая трудности с кормлением, респираторный дистресс и шок могут развиться до достижения ребенком 2-недельного возраста. Классический бедренный пульс более слабый и запоздалый по сравнению с пульсом на правом запястье. Давление в нижних конечностях ниже, чем в верхних. Однако при ослабленной сердечной функции эти различия могут быть не такими очевидными до осуществления адекватной реанимации. В такой ситуации шумы могут не выслушиваться, но часто присутствует S_3.

У более старших детей с коарктацией симптомы обычно отсутствуют. В анамнезе могут быть сведения о дискомфорте в ногах при физической нагрузке, головных болях и носовых кровотечениях. Могут присутствовать такие признаки, как сниженный или отсутствующий пульс на нижних конечностях, гипертензия (верхние конечности) или шумы. Шум обычно лучше всего выслушивается в левой подлопаточной области. Если развиваются значительные коллатерали, выслушиваются непрерывные шумы по всей грудной клетке. Аномальный аортальный клапан (примерно 50% случаев) вызывает систолический щелчок изгнания и систолический шум изгнания.

Визуализационные исследования

ЭКГ и рентгенограмма грудной клетки демонстрируют признаки увеличения правого желудочка и гипертрофию при младенческой коарктации с выраженной **кардиомегалией** и **отеком легких**. Эхокардиография показывает локализацию коарктации и сопутствующие повреждения. У более старших детей ЭКГ и рентгенограмма показывают левожелудочковую гипертрофию и слегка увеличенное сердце. У старших детей (> 8 лет) с крупными коллатералями может присутствовать **узурация ребер**. Эхокардиография показывает также степень коарктации, наличие левожелудочковой гипертрофии, морфологию и функцию аортального клапана.

Лечение

Лечение младенцев с сердечной декомпенсацией включает внутривенное вливание **простагландина E_1** (химически открывает артериальный проток), инотропные препараты, диуретики и другое поддерживающее лечение. Иногда выполняется **баллонная ангиопластика**, особенно у младенцев в критическом состоянии, однако чаще всего проводится хирургическая коррекция. В качестве первичной терапии у детей более старшего возраста с коарктацией все больше применяется **баллонирование и стентирование**, однако хирургическое восстановление остается распространенным методом лечения.

ГЛАВА **144**

Цианотические врожденные пороки сердца

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Цианоз
Сердечные шумы

Цианотические врожденные пороки сердца развиваются, когда часть системного венозного возврата проходит из правой стороны сердца в левую, а затем возвращается в системную циркуляцию, минуя легкие (**право-левый шунт**). Цианоз, видимый признак этого шунта, развивается, когда в крови системной циркуляции концентрация восстановленного гемоглобина составляет примерно 5 г/100 мл. Таким образом, у пациента с полицитемией цианоз присутствует при более высоком насыщении кислородом, чем у нормоцитемического пациента. Цианоз у пациента с анемией требует более высокой доли восстановленного гемоглобина (более низкой сатурации).

Наиболее распространенные врожденные цианотические пороки сердца входят в группу 5Т:

1. Тетрада Фалло.
2. Транспозиция магистральных артерий.
3. Трикуспидальная атрезия.
4. Truncus arteriosus (общий артериальный ствол).
5. Тотальный аномальный легочный венозный возврат.

Другие врожденные пороки сердца, при которых системная кровь смешивается с венозным возвратом, могут проявляться цианозом в зависимости от количества легочной крови. Многие цианотические повреждения сердца проявляются в неонатальный период (таблица 144.1).

ТЕТРАДА ФАЛЛО

Этиология и эпидемиология

Тетрада Фалло является самым распространенным врожденным цианотическим пороком сердца и составляет около 10% врожденных пороков (рис. 144.1). Она объединяет 4 структурных дефекта: **дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), стеноз легочной артерии, «верхом сидящаю» аорту** и **гипертрофию правого желудочка**. Тетрада Фалло обусловлена аномальным разделением общего артериального ствола на аорту и легочную артерию, которое происходит на раннем сроке гестации (3–4 недели). ДМЖП обычно массивный, стеноз легочной артерии чаще подклапанный или инфундибулярный. Он может быть также клапанным, надклапанным или, часто, сочетанием нескольких уровней обструкции.

Клинические проявления

У младенцев цианоз может отсутствовать. **Легочный стенотический шум** часто является первой обнаруживаемой ано-

ТАБЛИЦА 144.1 Категории презентирующих признаков и симптомов у новорожденных

СИМПТОМ/ПРИЗНАК	ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ	АНАТОМИЧЕСКАЯ ПРИЧИНА	ПОВРЕЖДЕНИЕ
Цианоз с респираторным дистрессом	Повышенный легочный кровоток	Транспозиция	Декстро-транспозиция с или без ассоциированных повреждений
Цианоз без респираторного дистресса	Сниженный легочный кровоток	Обструкция правого сердца	Атрезия трикуспидального клапана Аномалия Эбштейна Атрезия легочного клапана Стеноз легочной артерии Тетрада Фалло
Гипоперфузия	Недостаточный сердечный выброс	Обструкция левого сердца	Тотальный аномальный легочный венозный возврат с обструкцией Аортальный стеноз
	Недостаточность сердечной функции	Нормальная анатомия	Синдром гипоплазии левого сердца Кардиомиопатия Миокардит
Респираторный дистресс с десатурацией (невидимый цианоз)	Двунаправленное шунтирование	Полное смешивание	Общий артериальный ствол АВ канал Один сложный желудочек (включая гетеротаксии) без легочного стеноза
Респираторный дистресс с нормальной сатурацией	Лево-правое шунтирование	Простой внутрисердечный шунт	ДМПП ДМЖП ОАП Аорто-пульмональное окно АВМ

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВМ — артериовенозная мальформация, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ОАП — открытый артериальный проток.

малией. Размер право-левого шунта через ДМЖП (и степень цианоза) повышается по мере увеличения стеноза легочной артерии. С увеличением стеноза шум становится короче и тише. Помимо различной степени цианоза и шума, типичными признаками являются **единый S_2** и **правожелудочковый импульс** у левой границы грудины.

Если происходят **гипоксические приступы** (**тет-приступы**), они обычно являются прогрессирующими. Во время приступа ребенок становится беспокойным, возбужденным, постоянно плачет. Дети, которые уже умеют ходить, иногда приседают. Гиперпноэ развивается вместе с нарастающим цианозом и исчезновением шума. При тяжелых приступах может произойти длительная потеря сознания, судороги, гемипарез или смерть. Независимо от гипоксических приступов, пациенты с нелеченной тетрадой Фалло имеют повышенный риск церебральной тромбоэмболии и абсцессов мозга, частично из-за право-левого внутрисердечного шунта.

Визуализационные исследования

На ЭКГ отмечается **отклонение электрической оси сердца вправо** и **гипертрофия правого желудочка**. Классически на рентгенограмме **сердце имеет форму сапога**, образованную маленьким стволом легочной артерии и направленной вверх верхушкой сердца в результате гипертрофии правого желудочка. Эхокардиография позволяет определить анатомические особенности, включая уровень и размер стеноза легочной артерии. Аномалии венечных артерий (чаще всего это левая передняя нисходящая венечная артерия, выходящая из правой венечной артерии и пересекающая переднюю поверхность выносящего тракта правого желудочка) присутствуют у 5% пациентов с тетрадой Фалло.

Лечение

Естественным течением тетрады Фалло является прогрессирование стеноза легочной артерии и цианоза. Лечение гипоксических приступов состоит в назначении кислорода и придании ребенку коленно-грудного положения (для увеличения венозного возврата). Традиционно используют сульфат морфина (для расслабления инфундибулума правого желудочка и седации). Если необходимо, системное сосудистое сопротивление можно резко увеличить назначением α-адренергических агонистов (фенилэфрина). Наличие цианотических приступов является показанием для хирургической операции.

Полная хирургическая реконструкция с закрытием ДМЖП, рассечением стенозированного клапана легочной артерии и установлением «заплатки» может быть проведена в младенческом возрасте. Иногда при сложных формах тетрады Фалло выполняется **паллиативная операция по созданию шунта** между подключичной и легочной артерией, а полная реконструкция откладывается на более позднее время. **Профилактика подострого бактериального эндокардита** показана в течение 6 месяцев после полной реконструкции, если нет остаточного ДМЖП. В этом случае профилактика продолжается, пока существует ДМЖП.

ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Этиология и эпидемиология

Хотя правосторонняя транспозиция (декстро-транспозиция, декстропозиция) магистральных артерий составляет только 5% врожденных пороков сердца, это самый распространенный цианотический порок, выявляемый в неонатальном периоде (рис. 144.2). При транспозиции магистральных артерий желудочково-артериальное соединение является дискордантным из-за аномалий разделения артериального ствола. При декстропозиции аорта выходит из правого желудочка спереди и правее легочной артерии, которая выходит из левого желудочка. Это приводит к тому, что десатурированная кровь возвращается в правое сердце и поступает обратно в системную циркуляцию, а оксигенированная кровь, возвращающаяся из легких, поступает в левое сердце и закачивается назад в легкие. Без смешивания крови этих двух кругов быстро наступает смерть. Смешивание может происходить на уровне предсердий (открытое овальное отверстие/ДМПП), ДМЖП или крупных сосудов (ОАП).

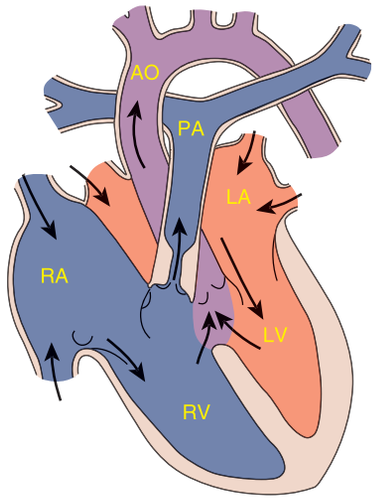


РИС. 144.1 Тетрада Фалло. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

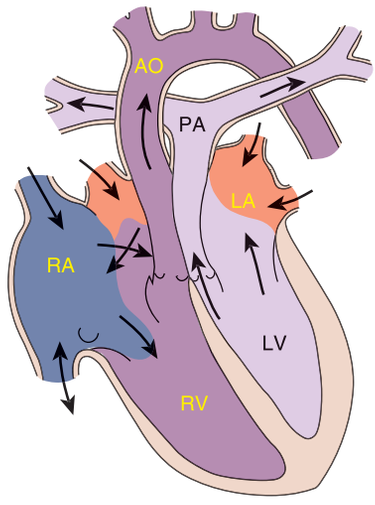


РИС. 144.2 Транспозиция магистральных артерий. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

Клинические проявления

В анамнезе всегда присутствует цианоз, хотя он зависит от степени смешивания. Обычно отмечается тихое тахипноэ и монолитный S_2. Если межжелудочковая перегородка интактна, шум может отсутствовать.

Дети с транспозицией и крупным ДМЖП имеют более высокую степень внутрисердечного смешивания крови и менее выраженный цианоз. У них могут присутствовать признаки сердечной недостаточности. Сердце гипердинамичное с пальпируемыми импульсами левого и правого желудочка. Выслушивается громкий шум ДМЖП. S_2 монолитный.

Визуализационные исследования

На ЭКГ обычно отмечается **отклонение электрической оси сердца вправо** и **гипертрофия правого желудочка**. На рентгенограмме грудной клетки видна **усиленная легочная васкулярность**, а тень сердца имеет форму «яйца на нитке», которая создается суженным верхним средостением. Эхокардиография показывает транспозицию основных артерий, зоны смешивания крови и любые ассоциированные изменения.

Лечение

Первоначальные мероприятия включают назначение простагландина E_1 для поддержания проходимости артериального протока. При выраженной гипоксии на фоне терапии простагландином баллонная септостомия предсердий улучшает смешивание крови. Полная хирургическая коррекция заключается в операции **артериального переключения** (*англ.* arterial switch). Артериальное переключение обычно выполняется в первые 2 недели жизни, пока левый желудочек все еще может поддерживать системное давление.

АТРЕЗИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА

Этиология и эпидемиология

Атрезия трикуспидального (трехстворчатого) клапана составляет 2% врожденных сердечных пороков (рис. 144.3). Отсутствие трикуспидального клапана приводит к **гипоплазии правого желудочка**. Таким образом, весь системный венозный возврат должен пройти через межпредсердную перегородку в левое предсердие. ОАП или ДМЖП необходимы для легочного кровотока и выживания.

Клинические проявления

Младенцы с атрезией трикуспидального клапана имеют выраженный цианоз и единый S_2. Если присутствует ДМЖП, может выслушиваться шум. Может быть слышен диастолический шум через митральный клапан, однако часто значительный шум отсутствует.

Визуализационные исследования

На ЭКГ видна **гипертрофия левого желудочка** и **верхняя QRS ось** (от 0 до –90°). На рентгенограмме силуэт сердца нормальный или слегка увеличенный со **сниженным легочным кровотоком**. Эхокардиография демонстрирует анатомию, ассоциированные повреждения и источник легочного кровотока.

Лечение

Лечение зависит от наличия ДМЖП и величины антеградного кровотока в легкие. Если ДМЖП незначительный или отсутствует, простагландин E_1 помогает поддержать легочный кровоток до проведения операции. Операция проводится в несколько стадий: сначала делается шунт между подключичной и легочной артерией (**процедура Блэлока — Тауссиг**), затем следует двухэтапная процедура создания **двунаправленного кавопульмонального шунта** (двунаправленного шунта Гленна) и **процедура Фонтена**. Эти операции направляют системный венозный возврат прямо в легочные артерии.

ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТВОЛ

Этиология и эпидемиология

Общий артериальный ствол встречается менее чем у 1% детей с врожденными пороками сердца (рис. 144.4). Он является результатом неразделения артериального ствола на 3–4-й неделе беременности. Единый артериальный ствол

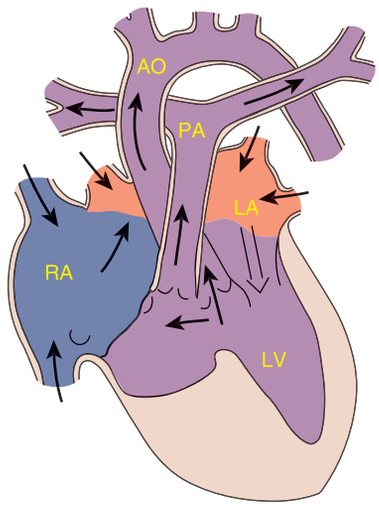


РИС. 144.3 Атрезия трикуспидального клапана с дефектом межжелудочковой перегородки. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

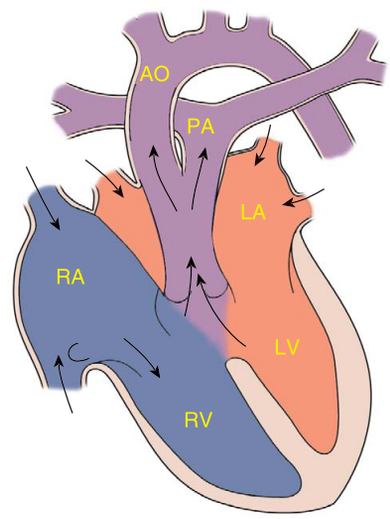


РИС. 144.4 Общий артериальный ствол. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

отходит от сердца, в котором межжелудочковая перегородка имеет большой дефект сразу же под клапаном ствола. Легочные артерии отходят от общего ствола либо как один сосуд, который дальше разделяется, либо как две отдельные артерии в каждое легкое.

Клинические проявления

Степень цианоза зависит от величины легочного кровотока. Если диагноз не ставится сразу после рождения, по мере снижения сопротивления легочных сосудов у ребенка могут развиться признаки сердечной недостаточности. Они включают тахипноэ и кашель. Периферические пульсы — обычно скачущие в результате диастолической утечки в легочные артерии. Единый S_2 обусловлен наличием одного клапана. Может присутствовать систолический щелчок выброса, и часто на левой границе грудины выслушивается систолический шум.

Визуализационные исследования

На ЭКГ присутствует **гипертрофия обоих желудочков** и **кардиомегалия**. На рентгенограмме виден усиленный легочный кровоток и смещенные легочные артерии. Эхокардиография позволяет оценить анатомию, включая ДМЖП, функцию клапана и место ветвления легочных артерий.

Лечение

Обычно требуется медикаментозное лечение, включающее **противоотечные препараты**. **Хирургическое лечение** включает закрытие ДМЖП и помещение кондуита между правым желудочком и легочными артериями.

ТОТАЛЬНЫЙ АНОМАЛЬНЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ВОЗВРАТ

Этиология и эпидемиология

Тотальный аномальный легочный венозный возврат составляет около 1% врожденных пороков сердца (рис. 144.5).

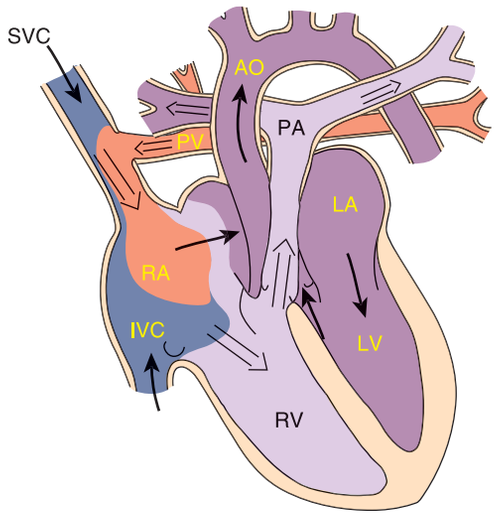


РИС. 144.5 Тотальный аномальный легочный венозный возврат. *Сокращения:* AO — аорта, IVC — нижняя полая вена, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, PV — легочная вена, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек, SVC — верхняя полая вена.

Нарушение развития нормального легочного венозного дренажа на 3-й неделе гестации приводит к одной из 4 аномалий. Все легочные вены не соединены с левым предсердием и аномально возвращают кровь через правую сторону сердца. Они могут иметь **супракардиальный, интракардиальный, кардиальный** или **смешанный дренаж**. Для обеспечения выброса крови в системную циркуляцию и выживания необходимо сообщение между предсердиями.

Клинические проявления

Наиболее важным признаком является наличие или отсутствие **препятствий** легочному венозному дренажу. Дети **без обструкции** имеют минимальный цианоз и могут не проявлять симптомов. Присутствует **гиперактивный правожелудочковый импульс** с **широко расщепленным S_2** (из-за увеличенного объема правого желудочка) и систолический шум изгнания на левой верхней границе грудины. Обычно выслушивается среднедиастолический шум на нижней левой границе грудины из-за увеличенного кровотока через трехстворчатый клапан. Рост обычно замедлен. Дети с **обструкцией** имеют выраженный цианоз, тахипноэ и одышку, признаки правосторонней сердечной недостаточности, включая гепатомегалию. Обструкция приводит к незначительному увеличению правожелудочкового объема, потому шумы и изменения S_2 отсутствуют.

Визуализационные исследования

У младенцев без обструкции данные ЭКГ соответствуют перегрузке правого желудочка объемом. Кардиомегалия с усиленным легочным кровотоком выявляется на рентгенографии. У младенцев с венозной обструкцией ЭКГ отражает отклонение электрической оси вправо и гипертрофию правого желудочка. На рентгенограмме сердце нормальное или слегка увеличенное с различной степенью легочного отека, который может напоминать болезнь гиалиновых мембран или пневмонию. Эхокардиография показывает перегрузку правого сердца объемом, шунтирование справа-налево на уровне предсердий, локализацию общего дренажного участка легочных вен и степень обструкции.

Лечение

При **хирургической операции** общая легочная вена открывается в левое предсердие и лигируется любая вена или канал, дренировавший общую вену.

СИНДРОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Этиология и эпидемиология

Синдром гипоплазии левых отделов сердца составляет около 1% врожденных пороков сердца (рис. 144.6), но является самой распространенной причиной смерти от порока сердца в первый месяц жизни. Синдром гипоплазии левых отделов сердца развивается, когда не сформированы митральный или аортальный клапаны, или дуга аорты. Маленький левый желудочек, не способный поддерживать нормальное системное кровообращение, является основным признаком независимо от этиологии. С этим связана степень гипопла-

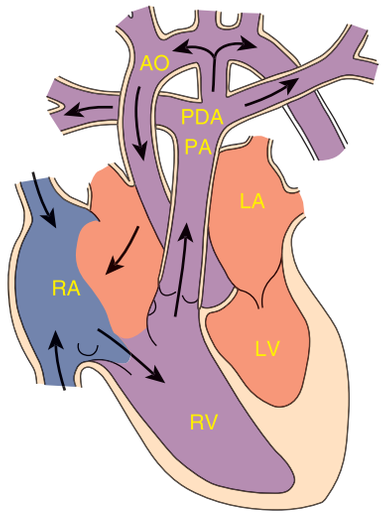


РИС. 144.6 Синдром гипоплазии левых отделов сердца. *Сокращения:* AO — аорта, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, PA — легочная артерия, PDA — открытый артериальный проток, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек.

зии восходящей аорты и дуги аорты. Лево-правое шунтирование крови происходит на уровне предсердий.

Клинические проявления

Новорожденный зависит от право-левого шунтирования крови через артериальный проток для обеспечения системного кровообращения. Если артериальный проток сжимается, наступает критическое состояние с признаками сердечной недостаточности из-за избыточной легочной циркуляции и обструкции системного кровотока. Пульсы диффузно слабые или отсутствуют. S_2 единый и громкий. Обычно сердечные шумы не выслушиваются. Цианоз может быть минимальным, но низкий сердечный выброс придает сероватый цвет прохладной пятнистой коже.

Визуализационные исследования

Данные ЭКГ включают **правожелудочковую гипертрофию со сниженными левожелудочковыми силами**. Рентгенограмма грудной клетки выявляет **кардиомегалию** (увеличение правого сердца) и легочный венозный застой или отек легких. На эхокардиографии видны уменьшенные левые отделы сердца, степень стеноза аортального и митрального клапанов, гипоплазия восходящей аорты и адекватность лево-правого кровотока в предсердиях и право-левого кровотока через артериальный проток.

Лечение

Медикаментозное лечение включает назначение **простагландина E_1** для открытия артериального протока, коррекцию ацидоза и при необходимости — вентиляционную поддержку и поддержание давления. Хирургическая коррекция проводится в несколько этапов. Первая операция (процедура Норвуда или Сано) делается в неонатальный период. Последующие процедуры создают системный источник для легочной циркуляции (двунаправленный шунт Гленна или процедура Фонтена), оставляя правый желудочек для обеспечения системной циркуляции. В последнее время во все три стадии внесены усовершенствования, и за последние два десятилетия прогноз выживаемости значительно улучшился.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Экстракардиальные осложнения представлены в таблице 144.2.

ТАБЛИЦА 144.2 Экстракардиальные осложнения цианотических врожденных пороков сердца

ПРОБЛЕМА	ЭТИОЛОГИЯ	ТЕРАПИЯ
Полицитемия	Персистирующая гипоксия	Флеботомия
Относительная анемия	Питательный дефицит	Железозамещение
Абсцесс ЦНС	Право-левое шунтирование	Антибиотики, дренаж
Тромбоэмболический инсульт ЦНС	Право-левое шунтирование или полицитемия	Флеботомия
Болезнь десен	Полицитемия, гингивит, кровотечение	Гигиена полости рта
Подагра	Полицитемия, прием диуретиков	Аллопуринол
Артрит, симптом «барабанных палочек»	Гипоксическая артропатия	Нет
Беременность	Плохая перфузия плаценты, сниженная способность поддерживать сердечный выброс	Постельный режим
Инфекционные заболевания	Ассоциированная аспления, синдром Ди Джорджи Фатальная пневмония, вызванная РСВ при легочной гипертензии	Антибиотики Рибавирин, РСВ иммуноглобулин
Рост	«Неспособность к процветанию», повышенная потребность в кислороде, снижение потребления питательных веществ	Лечение сердечной недостаточности, ранняя хирургическая коррекция
Психосоциальная адаптация	Ограниченная активность, давление со стороны сверстников, хроническое заболевание, множественные госпитализации, кардиологические операции	Психологические консультации

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, РСВ — респираторный синцитиальный вирус.

ГЛАВА 145

Сердечная недостаточность

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сила, генерируемая волокнами сердечной мышцы, зависит от ее сократимости и начальной длины волокон, которая соответствует преднагрузке. Когда преднагрузка (длина волокон, давление наполнения левого желудочка или его объем) возрастает, работа миокарда (ударный объем и напряжение стенки) увеличивается до некой точки (кривая Франка — Старлинга). Это отношение называется **функциональной желудочковой кривой** (рис. 145.1). Изменения сократимости мышцы снижают относительное положение кривой, но сохраняют отношение длины волокон к работе мышцы. Сердечный выброс равен ударному объему, умноженному на частоту сокращений (ЧСС) в минуту; таким образом, ЧСС является еще одним важным фактором работы сердца. На эффективность работы сердца также влияют дополнительные факторы (таблица 145.1).

Сердечная недостаточность развивается, когда сердце неспособно перекачивать кровь на уровне, соизмеримом с метаболическими потребностями (неадекватная доставка кислорода). Она может быть обусловлена изменением **сократимости миокарда**, что приводит к сниженному сердечному выбросу и **аномальной нагрузке на миокард**. Аномальные условия нагрузки могут относиться к постнагрузке (перегрузке давлением при стенозе аортального клапана или клапана легочной артерии, коарктации аорты) или к преднагрузке (перегрузке объемом при дефекте межжелудочковой перегородки [ДМЖП]), открытом артериальном протоке [ОАП] или клапанной недостаточности). Перегрузка объемом — самая частая причина сердечной недостаточности у детей.

Возраст появления симптомов помогает при постановке дифференциального диагноза (таблица 145.2). В первые недели жизни самой распространенной является избыточная постнагрузка на миокард. Сердечная недостаточность, развившаяся в возрасте около 2 месяцев, обычно вызвана повышенным лево-правым шунтом, который становится очевидным по мере снижения сопротивления легочных сосудов. Приобретенные заболевания сердца, такие как миокардит или кардиомиопатия, могут проявиться в любом возрасте.

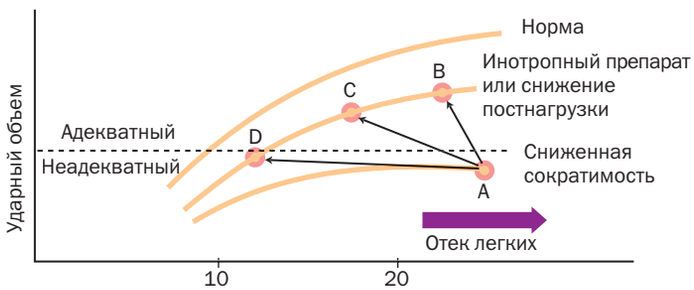


РИС. 145.1 Кривая желудочковой функции иллюстрирует эффект инотропных препаратов или артериальных вазодилататоров. В отличие от диуретиков эффект терапии препаратами наперстянки или артериальными вазодилататорами у пациента с сердечной недостаточностью проявляется перемещением на другую функциональную кривую, промежуточную между нормальной и сниженной. Когда функция желудочков пациента сдвигается от A к B при назначении одного из этих препаратов, конечно-диастолическое давление в левом желудочке может также снизиться благодаря улучшению сердечной функции; дальнейшее назначение диуретиков или венодилататоров может еще дальше сдвинуть функцию влево вдоль той же кривой от B к C и устранить риск отека легких. Сосудорасширяющие препараты с артерио- и венорасширяющими свойствами (например, нитропруссид) сдвинут эту функцию от A прямо к C. Если этот препарат сдвигает функцию от A к D из-за избыточного расширения вен или назначения диуретиков, сердечный выброс может слишком снизиться, даже если конечно-диастолическое давление в левом желудочке будет нормальным (10 мм рт. ст.) для нормального сердца. Конечно-диастолическое давление в левом желудочке 15–18 мм рт. ст. обычно является оптимальным при сердечной недостаточности для того, чтобы достигнуть максимального сердечного выброса и в то же время избежать отека легких. (Источник: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J, eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2001.)

ТАБЛИЦА 145.1 Факторы, влияющие на работу сердца

ПРЕДНАГРУЗКА (ДИАСТОЛИЧЕСКИЙ ОБЪЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА)
Общий объем крови
Венозный тонус (симпатический тонус)
Положение тела
Внутригрудное и внутриперикардиальное давление
Сокращение предсердий
Насосное действие скелетных мышц
ПОСТНАГРУЗКА (ИМПЕДАНС, ПРОТИВ КОТОРОГО ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК ДОЛЖЕН ВЫТОЛКНУТЬ КРОВЬ)
Периферическое сосудистое сопротивление
Объем левого желудочка (преднагрузка, напряжение стенки)
Физические характеристики артериального дерева (эластичность сосудов, существование обструкции)
СОКРАТИМОСТЬ (РАБОТА СЕРДЦА НЕЗАВИСИМО ОТ ПРЕД- И ПОСТНАГРУЗКИ)
Импульсы симпатических нервов*
Циркулирующие катехоламины*
Наперстянка, кальций, другие инотропные агенты*
Повышение ЧСС или постэкстрасистолическое увеличение*
Аноксия, ацидоз**
Фармакологическое подавление**
Потеря жизнеспособного миокарда**
Внутреннее подавление**
ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
Вегетативная нервная система
Температура, скорость метаболизма

* Повышает сократимость.
** Снижает сократимость.
(Источник: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J, eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2001.)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Отек

ТАБЛИЦА **145.2**	Этиология сердечной недостаточности по возрастным группам
ПЛОД	
Тяжелая анемия (гемолиз, фетально-материнская трансфузия, гипопластическая анемия)	
Наджелудочковая тахикардия	
Желудочковая тахикардия	
Полная блокада сердца	
Недостаточность атриовентрикулярных клапанов	
Сердечная недостаточность с высоким выбросом (артериовенозные мальформации, тератома)	
НЕДОНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЕННЫЕ	
Жидкостная перегрузка	
Открытый артериальный проток	
Дефект межжелудочковой перегородки	
Легочное сердце (бронхолегочная дисплазия)	
ДОНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЕННЫЕ	
Кардиомиопатия в результате асфиксии	
Артериовенозные мальформации (вена Галена, печеночные)	
Левосторонние обструктивные повреждения (коарктация аорты, гипоплазия левого сердца, критический аортальный стеноз)	
Транспозиция магистральных артерий	
Крупные смешивающие пороки сердца (один желудочек, общий артериальный ствол)	
Вирусный миокардит	
Анемия	
Наджелудочковая тахикардия	
Полная блокада сердца	
МЛАДЕНЦЫ/ДЕТИ, НАЧАВШИЕ ХОДИТЬ	
Шунтирование справа налево (ДМЖП)	
Гемангиома (артериовенозная мальформация)	
Аномальная левая венечная артерия	
Метаболическая кардиомиопатия	
Острая гипертензия (гемолитический уремический синдром)	
Наджелудочковая тахикардия	
Болезнь Кавасаки	
Послеоперационная сердечная недостаточность (коррекция врожденного порока)	
РЕБЕНОК/ПОДРОСТОК	
Ревматическая лихорадка	
Острая гипертензия (гломерулонефрит)	
Вирусный миокардит	
Тиреотоксикоз	
Гемохроматоз/гемосидероз	
Противораковая терапия (облучение, доксорубицин)	
Серповидноклеточная анемия	
Эндокардит	
Легочное сердце (кистозный фиброз)	
Аритмии	
Хроническая обструкция верхних дыхательных путей (легочное сердце)	
Врожденный порок сердца (без коррекции, с паллиативной коррекцией)	
Кардиомиопатия	

Сокращения: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки.

ТАБЛИЦА **145.3**	Лечение сердечной недостаточности
ТЕРАПИЯ	**МЕХАНИЗМ**
ОБЩАЯ ТЕРАПИЯ	
Покой	Снижает сердечный выброс
Кислород	Улучшает оксигенацию при отеке легких
Ограничение соли, жидкости	Снижает отеки, снижает преднагрузку
ДИУРЕТИКИ	
Фуросемид	Экскреция соли в восходящую петлю Генле снижает преднагрузку; постнагрузка снижается при контроле гипертензии, может также вызывать венодилатацию
Сочетание диуретиков, действующих в дистальных канальцах, и петлевых диуретиков	Более высокая экскреция натрия
ИНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Наперстянка	Ингибирует Na^+, K^+, АТФазу и повышает внутриклеточный Ca^{2+}, улучшает сердечную сократимость, повышает потребление кислорода миокардом
Допамин	Высвобождает миокардиальный норадреналин + непосредственно влияет на β-рецепторы, может повысить системное давление; при низкой скорости инфузии расширяет почечную артерию, облегчает диурез
Добутамин	Стимулирует β_1-рецепторы, часто в сочетании с допамином
Милринон	Ингибитор фосфодиэстеразы 3 с положительными инотропными свойствами; снижает сосудистое сопротивление/постнагрузку
СНИЖЕНИЕ ПОСТНАГРУЗКИ	
Гидралазин	Вазодилататор артериод
Нитропруссид	Расслабляет артерии и вены; венодилатация снижает преднагрузку
Каптоприл/эналаприл	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, снижает выработку ангиотензина II
ДРУГИЕ МЕРЫ	
Механическая противопульсация	Улучшает коронарный кровоток, постнагрузку
Трансплантация	Удаляет больное сердце
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	Оксигенация в обход сердца
Карведилол	β-блокатор

Сердечная недостаточность проявляется у младенцев затрудненным сосанием, «неспособностью к процветанию» (Failure to Thrive), учащенным дыханием и потоотделением при сосании. У более старших детей развивается одышка, быстрая утомляемость, отеки. Данные физикального осмотра зависят от присутствия легочного венозного застоя, системного венозного застоя или и того и другого. При любой причине может присутствовать тахикардия, галопирующий сердечный ритм и нитевидный пульс. При преимущественно левосторонней недостаточности наблюдаются тахипноэ, ортопноэ, хрипы и отек легких. Гепатомегалия, отеки и раздутые шейные вены являются признаками правосторонней недостаточности.

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отсутствие кардиомегалии на рентгенограмме обычно исключает диагноз сердечной недостаточности. Эхокардиография может оценить размер камер сердца, измерить функцию миокарда и диагностировать врожденные пороки сердца (если они присутствуют).

ЛЕЧЕНИЕ

Первоначальные меры направлены на улучшение функции миокарда и оптимизацию пред- и постнагрузки. Применяются диуретики, инотропные препараты и **снижение постнагрузки** (таблица 145.3). Длительная терапия состоит в использовании диуретиков после снижения постнагрузки. Может помочь длительная терапия **β-блокаторами**, хотя в педиатрии этот вопрос остается спорным. Спиронолактон обычно добавляют к медикаментозному режиму из-за его влияния на ремоделирование сердца.

ГЛАВА 146

Ревматическая лихорадка

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Острая ревматическая лихорадка, хотя и редко встречается в США, остается важной предотвратимой причиной сердечных заболеваний. Чаще всего она развивается у детей 6–15 лет из-за иммунологической реакции, которая является отдаленным последствием инфекции горла бета-гемолитическими стрептококками группы А. Дополнительными факторами риска являются отягощенный семейный анамнез и низкий социоэкономический статус.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Сердечные шумы
Артрит
Непроизвольные движения
Лихорадка и сыпь

Диагноз острой ревматической лихорадки ставится на основании клинических и лабораторных данных **пересмотренных критериев Джонса** (таблица 146.1). Наличие либо двух **больших,** либо одного большого и двух **малых критериев** наряду с данными о восходящей стрептококковой инфекции подтверждают диагноз острой ревматической лихорадки. Инфекция часто предшествует началу острой ревматической лихорадки на 4–6 недель. Тест на антистрептококковые антитела (титр антистрептолизина О) является наиболее надежным лабораторным методом выявления предшествующей инфекции.

Артрит является основным проявлением. Он обычно поражает крупные суставы и является мигрирующим. Артралгия не может считаться малым критерием, если артрит используется в качестве большого критерия. **Кардит** развивается у 50% пациентов. Тахикардия, новый сердечный шум (регургитация митрального или аортального клапана), перикардит, кардиомегалия и признаки сердечной недостаточности являются проявлениями кардита. **Ревматическая эритема** (erythema marginatum), серпигинозная, не зудящая и исчезающая сыпь, встречается нечасто, появляется на туловище и усиливается от тепла. **Подкожные узелки** характерны в основном для хронической или рецидивирующей болезни. Они представляют собой твердые, безболезненные, не зудящие, мобильные узелки на разгибательной поверхности крупных и мелких суставов, на волосистой части головы и на позвоночнике. Хорея (хорея Сиденгама, пляска святого Витта) является проявлением неврологических и психиатрических нарушений. Она также не является распространенной и часто развивается спустя длительное время после инфекции.

ТАБЛИЦА 146.1 Большие критерии Джонса для диагностики острой ревматической лихорадки

ПРИЗНАКИ	КОММЕНТАРИИ
Полиартрит	Распространен; опухание, ограничение движений, болезненность суставов, эритема Мигрирующий; вовлекаются крупные суставы; реже — мелкие или нетипичные, например позвонки
Кардит	Распространен; панкардит, клапаны, перикард, миокард Тахикардия сильнее, чем при обычной лихорадке; новые шумы недостаточности митрального и аортального клапана; среднедиастолический шум Кэри — Кумбса; сердечная недостаточность
Хорея Сиденгама	Нечасто; проявляется спустя длительное время после инфекции; чаще встречается у женщин; положительные антинейрональные антитела
Ревматическая эритема	Нечасто; розовые макулы на туловище и проксимальных участках конечностей; развиваются в серпигинозную (кольцевидную) сыпь, которая исчезает и появляется при прикладывании тепла; не зудит
Подкожные узелки	Нечасто; связаны с повторными эпизодами и тяжелым кардитом; локализуются на разгибательной поверхности локтей, коленей, костяшек пальцев и голеностопных суставов, или на скальпе и позвоночнике; твердые, не болезненные

* Малые критерии включают лихорадку (38,2–38,9 °C), артралгию, предшествующие эпизоды ревматической лихорадки, лейкоцитоз, повышенную скорость оседания эритроцитов/уровень С-реактивного белка; удлиненный PR интервал на ЭКГ.
** Один большой и два малых, или два больших критерия вместе с данными о недавней инфекции стрептококком группы А (скарлатина, положительный мазок из горла, повышенный антистрептолизин О или другие антистрептококковые антитела) указывают на диагноз острой ревматической лихорадки.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечение острой ревматической лихорадки включает **бензатин-пенициллин** для уничтожения бета-гемолитических стрептококков, противовоспалительную терапию **салицилатами** и **постельный режим**. Может потребоваться дополнительная терапия при развитии сердечной недостаточности и хореи. Требуется **длительная профилактика пенициллином**, предпочтительно внутримышечным бензатин-пенициллином G в дозе 1,2 млн ЕД каждые 28 дней. Пероральная профилактика считается неэффективной.

Прогноз при острой ревматической лихорадке зависит от степени повреждения сердца. Поражение сердца может разрешиться полностью, особенно если эпизод первый и соблюдается режим профилактики. При каждом рецидиве ревматической лихорадки степень повреждения сердца увеличивается.

ГЛАВА 147

Кардиомиопатии

ЭТИОЛОГИЯ

Кардиомиопатия является эндогенным заболеванием сердечной мышцы и не связана с другими формами болезни сердца (таблица 147.1). В зависимости от анатомических и функциональных особенностей выделяют три типа кардиомаопатии:

1. Дилатационную.
2. Гипертрофическую.
3. Рестриктивную.

Дилатационная кардиомиопатия является самой распространенной. Она часто бывает идиопатической, но может быть связана с инфекцией (эховирус, или вирус Коксаки В) или быть постинфекционной, семейной, а также следствием системного заболевания или действия кардиотоксических препаратов. Гипертрофическая кардиомиопатия обычно семейная и наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако может быть и спорадической. Рестриктивная кардиомиопатия является редкой; она может быть идиопатической или ассоциироваться с системным заболеванием (таблица 147.2).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в груди
Учащенное сердцебиение
Отеки

Дилатационная кардиомиопатия приводит к увеличению только левого желудочка или обоих желудочков. Сократимость миокарда нарушена в разной степени. У детей с дилатационной кардиомиопатией отмечаются признаки и симптомы неадекватного сердечного выброса и **сердечной недостаточности**. При осмотре заметны тахипноэ и тахикардия. Периферические пульсы часто слабые из-за **узкого пульсового давления**. Могут выслушиваться влажные хрипы. Тоны сердца приглушенные, часто выслушивается S_3. У детей с дилатационной кардиомиопатией сопутствующие

ТАБЛИЦА 147.1 Причины заболеваний миокарда

СЕМЕЙНЫЕ/НАСЛЕДСТВЕННЫЕ	**ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ/ГРАНУЛЕМАТОЗ**
Мышечная дистрофия Дюшенна	Системная красная волчанка
Другие мышечные дистрофии (Беккера, конечностно-поясная)	Склеродермия
Миотоническая дистрофия	Амилоидоз
Синдром Кернса — Сейра (прогрессирующая наружная офтальмоплегия)	Ревматическая лихорадка
Синдромы дефицита карнитина	Саркоидоз
Эндокардиальный фиброэластоз	Дерматомиозит
Синдромы митохондриальной миопатии	**ПРЕПАРАТЫ/ТОКСИНЫ**
Семейная дилатационная кардиомиопатия (доминантная, рецессивная, Х-сцепленная)	Доксорубицин (адриамицин)
Семейная гипертрофическая кардиомиопатия	Ипекак
Семейная рестриктивная кардиомиопатия	Перегрузка железом (гемосидероз)
Болезнь Помпе (гликогеноз)	Облучение
ИНФЕКЦИОННЫЕ (МИОКАРДИТ)	Кокаин
Вирусные (коксакивирус, паротит, вирус Эпштейна — Барр, грипп, парагрипп, корь, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция)	Амфетамины
	ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ
Бактериальные (дифтерия, микоплазма, менингококковая инфекция, лептоспироз, болезнь Лайма, пситтакоз, *Coxiella*, пятнистая лихорадка Скалистых гор)	Аномальная левая венечная артерия
	Болезнь Кавасаки
Паразитарные (болезнь Шагаса, токсоплазмоз)	**ДРУГИЕ**
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ/НУТРИЦИОННЫЕ/ЭНДОКРИННЫЕ	Идиопатические
Гипотиреоз	Серповидноклеточная анемия
Гипертиреоз	Эндомиокардиальный фиброз
Феохромоцитома	Дисплазия правого желудочка
Митохондриальные миопатии и дефекты окислительной респираторной цепи	
Х-сцепленная 3-метилглутаконовая ацидурия, тип II	

Сокращение: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

ТАБЛИЦА 147.2 Анатомические и функциональные признаки кардиомиопатий

ПРИЗНАК	ДИЛАТАЦИОННАЯ	ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ	РЕСТРИКТИВНАЯ
Этиология	Инфекционная Метаболическая Токсическая Идиопатическая	Спорадическая Наследственная (аутосомно-доминантный тип)	Инфильтративная (амилоидоз, саркоидоз) Неинфильтративная (идиопатическая, семейная) Болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Фабри) Эндомиокардиальная болезнь
Гемодинамика	Сниженная систолическая функция	Диастолическая дисфункция (нарушение заполнения желудочков)	Диастолическая дисфункция (нарушение заполнения желудочков)
Лечение	Положительные инотропы Диуретики Снижение постнагрузки β-блокаторы Антиаритмические препараты Антикоагулянты Пересадка сердца	β-блокаторы Блокаторы кальциевых каналов	Диуретики Антикоагулянты Пересадка сердца

инфекционные заболевания могут привести к циркуляторному коллапсу и шоку.

Диагноз гипертрофической кардиомиопатии может быть затруднен. У младенцев (но не у старших детей) часто присутствуют признаки сердечной недостаточности. У более старших детей внезапная смерть может оказаться первым проявлением болезни. Могут присутствовать такие симптомы, как одышка, усталость, боль в груди, обмороки и полуобмороки, учащенное сердцебиение. Шумы выслушиваются более чем у 50% детей, направленных на обследование в связи с положительным семейным анамнезом. Рестриктивные кардиомиопатии в педиатрической практике встречаются относительно редко. Симптомы включают одышку, усиливающуюся при респираторных инфекциях, обмороки, гепатомегалию и тон S_4, выслушиваемый при осмотре.

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Отек

Рентгенография грудной клетки обычно выявляет кардиомегалию при всех трех типах кардиомиопатии. ЭКГ при дилатационной кардиомиопатии может показывать неспецифические изменения зубцов ST–T и гипертрофию левого желудочка. ЭКГ-признаки гипертрофии правого желудочка присутствуют у 25% детей с кардиомиопатией. При гипертрофической кардиомиопатии ЭКГ всегда аномальная, но изменения неспецифические. Первичная гипертрофическая кардиомиопатия связана с удлинением интервала QT. У детей с рестриктивной кардиомиопатией ЭКГ может показать увеличение предсердий. Эхокардиографические признаки варьируют в зависимости от типа кардиомиопатии. Дилатационная кардиомиопатия приводит к увеличению левого предсердия и желудочка, снижению фракции укорочения мышечных волокон и глобально сниженной сократимости. Асимметричная септальная гипертрофия и обструкция выносящего тракта левого желудочка наблюдаются при гипертрофических кардиомиопатиях. Массивное расширение предсердий характерно для рестриктивных кардиомиопатий. Эндомиокардиальная биопсия, полученная у гемодинамически стабильных пациентов, помогает идентифицировать гистологический тип и провести тесты на митохондриальные или инфильтративные заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Поддерживающая терапия, включающая **диуретики, инотропные препараты** и **снижение постнагрузки**, показана при всех трех типах кардиомиопатии. Если известна этиология, лечение должно быть направлено на нее. Важна симптоматическая терапия и тщательное наблюдение. Из-за высокой смертности, связанной со всеми формами кардиомиопатии, важной опцией является **пересадка сердца**.

ГЛАВА 148

Перикардит

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Перикардит представляет собой воспаление париетальной и висцеральной поверхностей перикарда. Чаще всего перикардит имеет вирусное происхождение; возбудителями могут стать многие типы вирусов. Бактериальная этиология является редкой, но вызывает гораздо более серьезное симптоматическое заболевание. Наиболее вероятными бактериальными причинами являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. Перикардит связан с коллагеновыми сосудистыми болезнями, такими как ревматоидный артрит, и наблюдается при уремии (таблица 148.1). **Постперикардиотомный синдром** является относительно частой формой перикардита, развивающейся после операции на сердце.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в груди

Симптомы перикардита (см. таблицу 148.2) зависят от количества жидкости в перикардиальном пространстве и скорости ее накопления. Небольшой выпот обычно переносится

ТАБЛИЦА 148.1 Этиология перикардита и перикардиального выпота

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ (НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНО ВИРУСНЫЕ) ИНФЕКЦИОННЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ	Саркоидоз
	Васкулит
Бактериальные	**ТРАВМЫ**
Стрептококки группы А	Ушиб сердца (тупая травма)
Staphylococcus aureus	Проникающая травма
Пневмококки, менингококки*	Постперикардиотомный синдром
*Haemophilus influenzae**	Облучение
Mycobacterium tubercuulosis	**КОНТАКТНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ**
Вирусные**	Заболевания плевры
Коксакивирус (группа А, В)	Пневмония
Эховирус	Аневризма аорты (расслаивающая)
Паротит	**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ**
Грипп	Гипотиреоз
Вирус Эпштейна — Барр	Уремия
Цитомегаловирус	Хилоперикардиум
Грибковые	**НЕОПЛАЗМЫ**
Histoplasma capsilatum	Первичные
Coccioides immitis	Контактные
Blastomyces dermatititdis	Метастатические
Candida	Инфильтративные (лейкозы)
КОЛЛАГЕНОВЫЕ СОСУДИСТЫЕ/ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	**ДРУГИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**
Ревматическая лихорадка	Лекарственные реакции
Системная красная волчанка (идиопатическая и медикаментозная)	Панкреатит
Ревматоидный артрит	Состояние после инфаркта миокарда
Болезнь Кавасаки	Талассемия
Склеродермия	Перфорация центрального венозного катетера
Смешанное заболевание соединительной ткани	Сердечная недостаточность
Воспалительное заболевание кишечника	Кровотечение (коагулопатия)

* Инфекции или иммунные комплексы.
** Часто (вирусный перикардит или миоперикардит является самой частой причиной острого перикардита у ранее здоровых детей).
(Источник: *Sigman G. Chest Pain. In: Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS*, eds. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. 2nd ed. *Philadelphia, WB Saunders; 2004. Tab 9-9.)*

ТАБЛИЦА 148.2 Проявления перикардита

СИМПТОМЫ	Гепатомегалия
Боль в груди (усугубляется в положении лежа и на вдохе)	Парадоксальный пульс (pulsus paradoxus) (> 10 мм рт. ст. на вдохе)
Одышка	Узкое пульсовое давление
Недомогание	Слабый пульс, плохая периферическая перфузия
Предпочтительно сидячее положение	**Констриктивный**
ПРИЗНАКИ	Вздутые вены на шее
Неконстриктивный	Симптом Куссмауля (увеличение давления в яремной вене на вдохе)
Лихорадка	Дистантные тоны сердца
Тахикардия	Перикардиальный стук
Шум трения перикарда (усилен на вдохе, при изменении положения тела)	Гепатомегалия
Увеличение сердца (при перкуссии и на рентгенограмме)	Асцит
Дистантные тоны сердца	Отек
Тампонада	Тахикардия
Как и выше, плюс	
Вздутые вены на шее	

хорошо. Крупный выпот может не вызвать симптомов, если накапливается медленно. Чем быстрее накапливается жидкость, тем скорее наступают гемодинамические нарушения и развиваются симптомы.

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эхокардиография является наиболее специфичным и полезным исследованием для выявления перикардиального выпота. Рентгенография может показать кардиомегалию. Массивный выпот создает округленный сердечный силуэт. Данные ЭКГ включают тахикардию, повышенный ST сегмент, сниженный вольтаж комплекса или вариабельную амплитуду комплекса QRS. Возбудителя можно выявить с помощью вирусных титров, титров антистрептолизина О или диагностического тестирования перикардиальной жидкости.

ЛЕЧЕНИЕ

Перикардиоцентез показан для лечения гемодинамически значимого выпота и для определения этиологии перикардита. Дополнительное лечение определяется этиологией. Специфического лечения вирусного перикардита, кроме **противовоспалительных препаратов**, не существует.

Рекомендуемая литература

Allen HD, Shaddy RE, Penny DJ, et al. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.

Eidem BW, Cetta F, O'Leary PW. *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Park M. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2014.

Shaddy RE. *Heart Failure in Congenital Heart Disease*. London: Springer; 2014.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 139

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

- Темпы роста — один из наиболее важных и объективных показателей сердечно-сосудистого здоровья.
  - У детей сердечная недостаточность больше влияет на набор веса, чем на рост и окружность головы.
- Витальные сердечно-сосудистые признаки варьируют с возрастом, поэтому необходимо знать возрастные показатели для каждой группы, чтобы уметь отличить норму от патологии.
- Артериальное давление должно сначала измеряться на правой руке, и если оно повышено, измерения должны быть сделаны на всех четырех конечностях.
  - Нормальное давление на правой руке и нормальный ножной пульс позволяют достоверно исключить коарктацию аорты.
- Периферический цианоз (кисти рук, стопы, область вокруг рта), также известный как акроцианоз, распространен у младенцев; его необходимо отличать от центрального цианоза (язык, губы).
- Сердечные шумы создаются турбулентным кровотоком и часто встречаются у педиатрических пациентов.
  - Время появления шума является важным для определения его клинической значимости и постановки диагноза.
  - Диастолический шум, голосистолический шум, непрерывный шум (за исключением венозного шума) и шумы с пальпируемым дрожанием являются патологическими.
  - Чтобы шум считался нормальным (функциональным), необходимо, чтобы кардиологический анамнез и остальные данные физикального осмотра соответствовали норме.
- Нормальный размер сердца на рентгенограмме грудной клетки позволяет исключить сердечную недостаточность, однако увеличенное сердце само по себе не означает сердечную недостаточность.

ГЛАВА 140

Обморок

- Обморок представляет собой временную потерю сознания и мышечного тонуса и обычно ассоциируется с вертикальным положением, продромальными симптомами, бледностью и быстрым возвращением к нормальному сознанию.
  - Обморок, связанный с физическими упражнениями или с сердечными симптомами, должен считаться нетипичным до более тщательной оценки.

ГЛАВА 141

Боль в груди

- Боль в груди распространена в педиатрической практике, но редко имеет сердечное происхождение. Примерно треть случаев грудной боли в педиатрии являются идиопатическими; мышечно-скелетная боль является самой частой причиной диагностируемой боли в груди.

ГЛАВА 142

Дизритмии

- Самой частой педиатрической дизритмией является наджелудочковая тахикардия.
- Синусовая аритмия часто встречается у детей и является нормальной вариацией сердечного ритма при дыхании.

ГЛАВА 143

Бледные (ацианотичные) врожденные пороки сердца

- Врожденные пороки сердца встречаются у 1% новорожденных и включают широкий спектр дефектов, от бессимптомных до фатальных.

- Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) является самым распространенным врожденным пороком сердца.
  - Величина шунта при ДМЖП зависит от размера дефекта и легочного сосудистого сопротивления.
  - Массивные шунты являются результатом избыточного легочного кровотока (застойная сердечная недостаточность) и проявляются тахипноэ, усталостью, потоотделением при сосании и плохим набором веса.
- Дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) редко вызывают симптомы у детей.
  - Величина шунта при ДМПП зависит от размера дефекта и относительной растяжимости желудочков.
  - Помимо систолического шума изгнания из-за увеличенного кровотока через клапан легочной артерии, классическим признаком, ассоциирующимся с ДМПП, является широко расщепленный второй сердечный тон, который не изменяется с дыханием.
- Открытый артериальный проток (ОАП) приводит к перегрузке левого сердца объемом и шунтированию крови, которое зависит от размера ОАП и легочного сосудистого сопротивления.
- Самым распространенным врожденным пороком сердца у детей с трисомией по 21-й хромосоме является дефект эндокардиальных подушек, который также называется дефектом атриовентрикулярного канала, или дефектом атриовентрикулярной перегородки.
- Симптомы и лечение аортального стеноза и стеноза легочной артерии зависят от тяжести стеноза.
  - Стеноз клапана легочной артерии редко прогрессирует; стеноз аортального клапана обычно прогрессирует.
- Коарктация аорты, как правило, локализуется в юкстадуктальной области.
  - Симптомы и клиническая картина зависят от степени обструкции и сопутствующих врожденных пороков.

ГЛАВА 144

Цианотические врожденные пороки сердца

- Клинический цианоз развивается при концентрации восстановленного гемоглобина в системной циркуляции > 5 г/100 мл.
- Самыми распространенными цианотическими врожденными пороками сердца являются 5Т: тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий, трикуспидальная атрезия, truncus arteriosus (общий артериальный ствол), тотальный аномальный легочный венозный возврат.
- Тетрада Фалло является самым распространенным из цианотических врожденных пороков сердца. Степень цианоза и сердечного шума зависят от величины легочного стеноза.
- Транспозиция магистральных артерий является самым распространенным цианотическим дефектом, диагностируемым в неонатальный период.
- Врожденные пороки сердца с одним функциональным желудочком (атрезия трикуспидального клапана, синдром гипоплазии левого желудочка) требуют стадированной хирургической коррекции.
  - Выживаемость детей с синдромом гипоплазии левого желудочка — самой распространенной причиной смерти от порока сердца в первый месяц жизни — значительно увеличилась за последние десятилетия благодаря поэтапному хирургическому и активному медикаментозному лечению.

ГЛАВА 145

Сердечная недостаточность

- Причины и клиническая картина застойной сердечной недостаточности варьируют в зависимости от возраста.
- Заболевания/факторы, которые влияют на преднагрузку, постнагрузку и сократимость, могут привести к ухудшению работы сердца и сердечной недостаточности.
- Лечение сердечной недостаточности включает диуретики, инотропные препараты и снижение постнагрузки.

ГЛАВА 146

Ревматическая лихорадка

- Ревматическая лихорадка остается важной предотвратимой причиной заболеваний сердца по всему миру. Диагноз ревматической лихорадки ставится на основе клинических и лабораторных данных, соответствующих пересмотренным критериям Джонса.

ГЛАВА 147

Кардиомиопатии

- Выделяют три типа кардиомиопатий: (1) дилатационная (самая распространенная), (2) гипертрофическая и (3) рестриктивная.
- Поддерживающая терапия, включающая диуретики, инотропные препараты и снижение постнагрузки, используется при всех типах кардиомиопатий.
- Поскольку все типы кардиомиопатии связаны с высокой смертностью, трансплантация сердца может рассматриваться в качестве терапевтической опции.

ГЛАВА 148

Перикардит

- Перикардит является воспалением париетальной и висцеральной поверхностей перикарда, и чаще всего причиной становится вирусная инфекция.
  - Тяжесть симптомов зависит от количества жидкости в перикардиальном пространстве и скорости, с которой эта жидкость накапливается.

ГЕМАТОЛОГИЯ

Аманда Брандоу | Дж. Пол Скотт

ГЛАВА 149

Гематологическая оценка

АНАМНЕЗ

Для диагностики гематологических заболеваний важны подробные сведения о начале, тяжести, прогрессировании симптомов, любых связанных с ними системных проявлениях и факторах, усугубляющих состояние пациента. Для многих гематологических заболеваний важен семейный анамнез и **генеалогическая схема**, позволяющая диагностировать наследственные заболевания крови.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР И РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха
Анемия
Кровотечение
Петехии/пурпура
Панцитопения
«Неспособность к процветанию»

При физикальном осмотре пациентов с заболеваниями крови прежде всего следует обратить внимание на гемодинамическую стабильность. Острые эпизоды анемии могут угрожать жизни, приводя к нарушениям перфузии и когнитивного статуса. Два самых распространенных симптома анемии включают **бледность** и **желтуху**. Наличие **петехий, пурпуры** и более глубоких источников **кровотечения**, включая генерализованное кровотечение, указывают на аномалии тромбоцитов, факторов коагуляции, или того и другого. **Параметры роста** свидетельствуют об остром или хроническом характере анемии. Тяжелые формы анемии, тромбоцитопения и панцитопения часто связаны с врожденными аномалиями и особым паттерном задержки роста. Вовлечение других органов (особенно **гепатоспленомегалия** и **лимфаденопатия**) или системные проявления указывают на то, что причиной гематологических нарушений является генерализованное заболевание (таблица 149.1).

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Диагностика педиатрических заболеваний крови требует знания нормальных гематологических параметров, соответствующих возрасту, а после полового созревания — и полу (таблица 149.2). Исходя из данных анамнеза, физикального осмотра и неонатального скрининга, назначают соответствующие лабораторные тесты для подтверждения диагноза.

ГЕМАТОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

Гемопоэз начинается к 3-й неделе гестации с **эритропоэза** в желточном мешке. На втором месяце беременности первичный участок гемопоэза мигрирует в печень. К 5–6 месяцам процесс переход в костный мозг. У глубоконедоношенных младенцев может отмечаться значительный **экстрамедуллярный гемопоэз** из-за ограниченных гемопоэтических возможностей костного мозга. В период младенчества в активный гемопоэз вовлечены почти все костные полости, и пропорция кроветворных элементов по отношению к стромальным достаточно велика. По мере роста ребенка процесс кроветворения смещается в центральные кости (позвонки, грудину, ребра, таз), и костный мозг постепенно замещается жировой тканью. Гемолиз или повреждение костного мозга могут привести к тому, что костные полости опять заполнятся костным мозгом, и уже прекратившийся гемопоэз возобновится, или сдвиг кроветворения в центральные кости задержится. Гепатоспленомегалия у пациентов с хроническим гемолизом может означать экстрамедуллярный гемопоэз. При оценке пациента с цитопенией исследование костного мозга может дать ценную информацию о процессах, которые приводят к недостаточной выработке циркулирующих клеток. Кроме того, инфильтрация костного мозга неопластическими элементами или пенистыми клетками часто происходит вместе с инфильтрацией селезенки, печени и лимфоузлов.

Гемопоэтические клетки включают следующие категории.

1. Небольшой компартмент **плюрипотентных стволовых клеток**, напоминающих маленькие лимфоциты и способных трансформироваться в любой миелоидный элемент.

2. Большой компартмент коммитированных пролиферирующих клеток миелоидной, эритроидной и мегакариоцитарной линий.

3. Большой компартмент постмитотических созревающих клеток (рис. 149.1).

ТАБЛИЦА **149.1**	Клиническая картина гематологических нарушений	
СОСТОЯНИЕ	**СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ**	**РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИМЕРЫ**
Анемия	Бледность, усталость, сердечная недостаточность, желтуха	Дефицит железа, гемолитическая анемия
Полицитемия	Раздражительность, цианоз, судороги, желтуха, инсульт, головная боль	Цианотический порок сердца, диабет матери, кистозный фиброз
Нейтропения	Лихорадка, фарингит, язвы во рту, целлюлит, лимфаденопатия, бактериемия, гингивит, перириктальные инфекции	Врожденный или медикаментозный агранулоцитоз, лейкоз
Тромбоцитопения	Петехии, экхимозы, желудочно-кишечное кровотечение, носовое кровотечение	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лейкоз
Коагулопатия	Образование синяков, гемартроз, кровотечение из слизистых оболочек	Болезнь фон Виллебранда, гемофилия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Тромбоз	Легочная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен	Волчаночный антикоагулянт; дефицит белка C, белка S, антитромбина III; Лейденская мутация фактора V; протромбин 20210

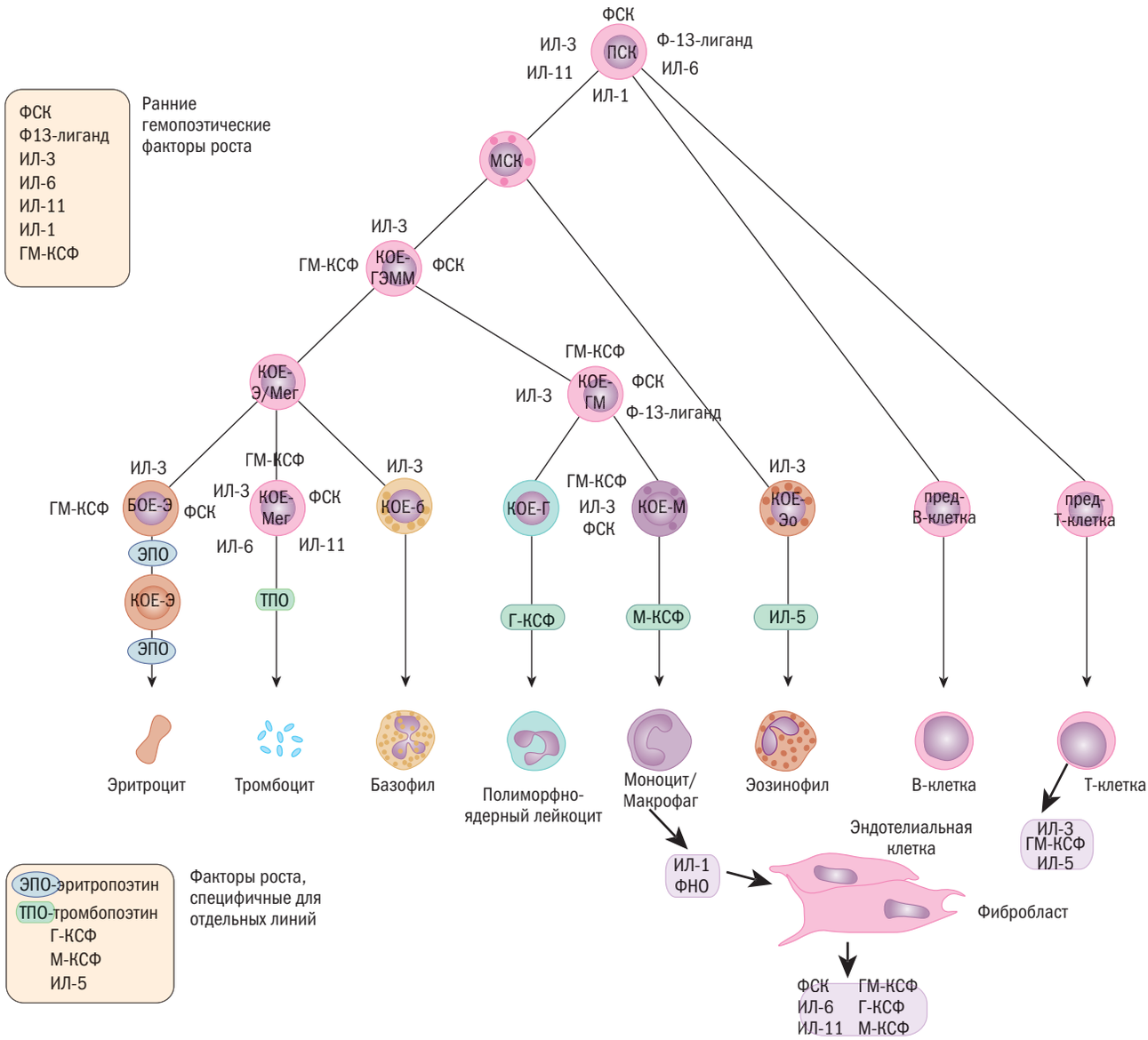


РИС. 149.1 Основные источники цитокинов и события, стимулирующие гемопоэз. Клетки микроокружения костного мозга, такие как макрофаги, эндотелиальные клетки и ретикулярные фибробласты, продуцируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) после стимуляции. Для всех линий оптимальное развитие требует сочетания ранних и поздних действующих факторов. *Сокращения:* БОЕ — бурстообразующая единица, ИЛ — интерлейкин, КОЕ — колониеобразующая единица, КОЕ-б — колониеобразующая единица базофилов, КОЕ-Г — колониеобразующая единица гранулоцитов, КОЕ-ГЭММ — смешанная колониеобразующая единица (гранулоциты, эритроциты, макрофаги, мегакариоциты), КОЕ-М — колониеобразующая единица макрофагов, КОЕ-Мег — колониеобразующая единица мегакариоцитов, КОЕ-Э — колониеобразующая единица эритроцитов, КОЕ-Эо — колониеобразующая единица эозинофилов, МСК — миелоидная стволовая клетка, ПСК — плюрипотентная стволовая клетка, ТПО — тромбопоэтин, Ф13-лиганд — лиганд фактора коагуляции 13, ФНО — фактор некроза опухолей, ФСК — фактор стволовых клеток, ЭПО — эритропоэтин.

Костный мозг является основным хранилищем зрелых нейтрофилов: он содержит в 7 раз больше нейтрофилов, чем внутрисосудистый пул. Клеток миелоидной линии в нем в 2,5–5 раз больше, чем клеток эритроидной линии. В костном мозге также находится (в меньших количествах) запас мегакариоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, лимфоцитов и стромальных клеток.

Эритропоэз (выработка эритроцитов) контролируется эритропоэтином, гликопротеином, который стимулирует дифференцировку примитивных плюрипотентных стволовых клеток в клетки эритроидной линии. Эритроэтин вырабатывается юкстагломерулярным аппаратом почек в ответ на локальную гипоксию. В норме высокий гемоглобин плода является результатом продукции фетального эритропоэтина в печени в ответ на низкое парциальное давление кислорода (pO_2). Эритропоэтин приводит к образованию **эритроидных колониеобразующих единиц**. Самой ранней распознаваемой эритроидной клеткой является эритробласт, образующий восемь и более дочерних клеток. Ядро эритроцита постепенно сморщивается и, в конце концов, изгоняется. Затем клетка высвобождается из костного мозга, уже в виде **ретикулоцита**, который еще сохраняет остаточную митохондриальную и синтетическую функцию. Эти высокоспециализированные предшественники эритроцитов в основном продуцируют **глобиновые цепи, гликолитические ферменты** и **гем**. Железо поступает через рецепторы трансферрина и встраивается в гемовое кольцо, которое соединяется с глобиновыми цепями, синтезированными в незрелых эритроцитах. Когда матричная РНК и митохондрии полностью удаляются из эритроцитов, синтез гема и белка становится невозможным, однако эритроциты продолжают функционировать на протяжении примерно 120 дней (нормальная продолжительность жизни эритроцитов).

Эмбриональный гемоглобин вырабатывается в процессе эритропоэза в желточном мешке, затем заменяется фетальным гемоглобином (гемоглобином F, $\alpha_2\gamma_2$) во время печеночной фазы. В третьем триместре беременности выработка гамма-цепей постепенно сокращается, заменяясь выработкой бета-цепей, что приводит к образованию **гемоглобина A** ($\alpha_2\beta_2$). Некоторые факторы (например, диабет матери) задерживают выработку бета-цепей, однако недоношенность на этот процесс не влияет. Сразу же после рождения происходит быстрое увеличение сатурации кислородом, и продукция эритропоэтина прекращается, а с ней прекращается и эритропоэз. Фетальные эритроциты имеют более короткую продолжительность жизни (60 дней).

В первые месяцы после рождения быстрый рост, короткий период жизни эритроцитов и прекращение эритропоэза вызывают постепенное снижение уровня гемоглобина; надир достигается к 8–10-й неделе жизни. Этот так называемый **физиологический надир** особенно выражен у недоношенных младенцев. В ответ на снижение гемоглобина и уменьшение доставки кислорода вырабатывается эритропоэтин, и эритропоэз возобновляется, сопровождаясь увеличением количества ретикулоцитов. Постепенно повышается уровень гемоглобина, при этом увеличивается синтез гемоглобина A. К возрасту 6 месяцев у здоровых детей наблюдается только остаточный синтез гамма-цепей.

Образование **предшественников нейтрофилов** контролируется в основном двумя различными колониестимулирующими факторами (см. рис. 149.1). Наименее зрелые предшественники нейтрофилов контролируются **гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором** (ГМ-КСФ), продуцируемым моноцитами и лимфоцитами. ГМ-КСФ стимулирует дифференцировку примитивных клеток-предшественников в клетки миелоидной линии. **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор** (Г-КСФ) увеличивает выработку более зрелых предшественников гранулоцитов. ГМ-КСФ и Г-КСФ, действуя совместно, могут повысить продукцию нейтрофилов и со-

ТАБЛИЦА 149.2 Гематологические показатели в младенчестве и детстве

								ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА					
	ГЕМОГЛОБИН (Г/ДЛ)		ГЕМАТОКРИТ (%)		РЕТИКУЛОЦИТЫ (%)	ЛЕЙКОЦИТЫ (НА ММ³)		НЕЙТРОФИЛЫ (%)		ЛИМФОЦИТЫ (%)	ЭОЗИНОФИЛЫ (%)	МОНОЦИТЫ (%)	ЯДЕРНЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ/ 100 ЛЕЙКОЦИТОВ
Возраст	Ср	Д	Ср	Д	Ср	Ср	Д	Ср	Д	Ср	Ср	Ср	
Пуповинная кровь	16,8	13,7–20,1	55	45–65	5	18 000	9000–30 000	61	40–80	31	2	6	7
2 недели	16,5	13–20	50	62–66	1	12 000	5000–21 000	40		48	3	9	3–10
3 месяца	12,0	9,5–14,5	36	31–41	1	12 000	6000–18 000	30		63	2	5	0
6 мес. – 6 лет	12,0	10,5–14	37	33–42	1	10 000	6000–15 000	45		48	2	5	0
7–12 лет	13,0	11–16	38	34–40	1	8000	4500–13 000	55		38	2	5	0
ВЗРОСЛЫЕ													
Женщины	14,0	12–16	42	37–47	1,6	7500	5000–10 000	55	35–70	35	3	7	0
Мужчины	16,0	14–18	47	32–52									

Сокращения: Ср — среднее значение, Д — диапазон.
(Источник: Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia WB Saunders; 1992.)

кратить период их превращения из стволовых клеток в зрелые нейтрофилы (обычно 10–14 дней), а также стимулировать их функциональную активность. Быстрый рост числа нейтрофилов, который происходит при инфекции, вызван высвобождением нейтрофилов из костного мозга под контролем ГМ-КСФ. Во время созревания существует митотический пул предшественников нейтрофилов — миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов, имеющих первичные гранулы. Постмитотический пул состоит из метамиелоцитов, палочкоядерных клеток и зрелых полиморфноядерных лейкоцитов, содержащих вторичные, или специфические, гранулы, определяющие клеточный тип. Только палочкоядерные и зрелые нейтрофилы являются полностью функциональными в отношении фагоцитоза, хемотаксиса и уничтожения бактерий. Нейтрофилы мигрируют из костного мозга, циркулируют в крови в течение 6–7 часов и проникают в ткани, где становятся конечными клетками, которые уже не возвращаются в циркуляцию. Выработка эозинофилов осуществляется под контролем еще одного гликопротеинового гормона, интерлейкина 3. Эозинофилы, играющие важную роль в защите от паразитов, способны существовать в тканях продолжительный период.

Мегакариоциты — гигантские мультиядерные клетки, развивающиеся из примитивных стволовых клеток и являющиеся полиплоидными (содержание ДНК в 16–32 раза больше, чем в нормальных клетках) из-за ядерного, а не цитоплазматического деления. Тромбоциты образуются при инвагинации клеточной мембраны мегакариоцитов и имеют выросты по периферии. **Тромбопоэтин** является основным регулятором образования тромбоцитов. Тромбоциты прикрепляются к поврежденному эндотелию и субэндотелиальным поверхностям благодаря специфическим рецепторам к белкам адгезии, фактору фон Виллебранда (ФфВ) и фибриногену. Тромбоциты также имеют специальные гранулы, которые быстро высвобождают свое содержимое после стимуляции и запускают процесс агрегации тромбоцитов. Тромбоциты циркулируют в течение 7–10 дней и не имеют ядра.

Лимфоциты являются наиболее многочисленными клетками в костном мозге маленьких детей. Преимущественно это В-лимфоциты, развивающиеся в селезенке и лимфоузлах, однако Т-лимфоциты также присутствуют.

ГЛАВА 150

Анемия

ЭТИОЛОГИЯ

Диагноз анемии ставится на основании сравнения уровня гемоглобина пациента с нормальными значениями для данного возраста и пола (таблица 149.2). Выработка андрогенов у мальчиков с началом полового созревания поддерживает гемоглобин на уровне примерно на 1,5–2 г/дл больше, чем у девочек. Самое простое количественное определение анемии — это любое значение гемоглобина и гематокрита на 2 стандартных отклонения (СО, 95% доверительный интервал) ниже среднего значения для данного возраста и пола. Тем не менее при определенных патологических состояниях анемия может присутствовать при нормальном уровне гемоглобина (например, при цианотическом заболевании сердца или легких или аномально высоком сродстве гемоглобина к кислороду). Это физиологическое определение анемии. Анемия часто является проявлением другого первичного процесса и может указывать на дисфункцию некоторых органов.

Анемии классифицируются на основе размера клеток и содержания в них гемоглобина (рис. 150.1). Причиной **гипохромной микроцитарной анемии** является неадекватная выработка гемоглобина. Этот тип анемии чаще всего вызван дефицитом железа и талассемией. Большинство **нормоцитарных анемий** связано с системными заболеваниями, нарушающими синтез эритроцитов в костном мозге. Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты приводит к **макроцитарной анемии**. **Гемолитическая анемия** вызывается внешними или внутренними факторами, усиливающими разрушение эритроцитов. Самыми распространенными дефектами мембран эритроцитов являются **наследственный сфероцитоз** и **наследственный эллиптоцитоз**. При обоих этих нарушениях аномалии белков внутри цитоскелета приводят к неправильной форме эритроцитов и нарушению их функции. Дефицит многочисленных эритроцитарных ферментов может привести к гемолизу, но только два нарушения являются достаточно распространенными: **дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы** (Г6ФД) и **дефицит пируваткиназы**. Иммуно-опосредованный гемолиз может быть внесосудистым, когда эритроциты, покрытые антителами или компонентами комплемента, фагоцитируются ретикуло-эндотелиальной системой, а также внутрисосудистым, когда связывание антител приводит к фиксации комплемента и лизису эритроцитов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Сердечные шумы
Желтуха
Спленомегалия
Отеки
Анемия

Внезапное начало анемии может привести к состоянию недостаточной компенсации, которая проявляется учащенным сердцебиением, систолическим шумом, непереносимостью физической нагрузки, головными болями, сонливостью (особенно у младенцев) или утомляемостью, раздражительностью, проблемами с кормлением и обмороками. В отличие от острой, хроническая анемия часто хорошо переносится детьми благодаря сердечно-сосудистому резерву. Обычно дети с хронической анемией имеют минимальную тахикардию и систолический шум при осмотре. Срочность диагностических и терапевтических вмешательств, особенно переливания упакованных эритроцитов, диктуется степенью сердечно-сосудистой дисфункции и функциональных нарушений в большей степени, чем абсолютным уровнем гемоглобина.

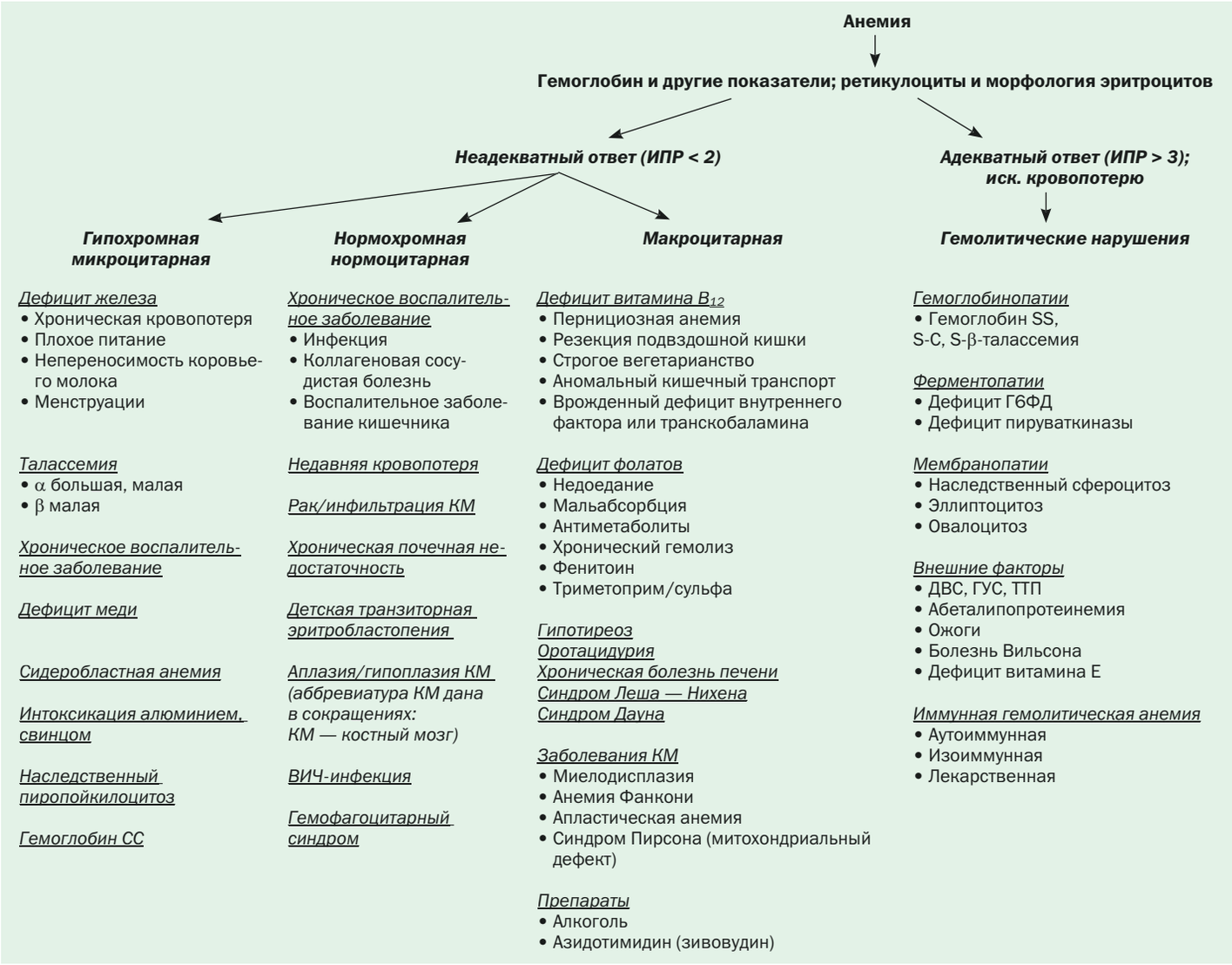


РИС. 150.1 Использование данных анализа крови (с учетом количества ретикулоцитов) и мазка крови для диагностики анемии. *Сокращения:* ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, Г6ФД — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, ГУС — гемолитический уремический синдром, иск. — исключить, ИПР — индекс продукции ретикулоцитов, КМ — костный мозг, ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Причины анемии часто можно заподозрить, исходя из данных анамнеза с учетом возраста пациента (таблицы 150.1 и 150.2). Анемия в любом возрасте требует поиска источника возможной **кровопотери**. Желтуха, бледность, анемия у сиблингов, употребление наркотиков/препаратов матерью или большая потеря крови при родах дают важные ключи к постановке диагноза у новорожденных. Тщательный **пищевой анамнез** является чрезвычайно важным. **Желтуха, бледность** и/или **спленомегалия** часто присутствуют при гемолитической анемии. Из-за повышенной выработки билирубина частым осложнением хронического гемолиза являются **желчные камни** (билирубинаты). Системные жалобы указывают на острое или хроническое заболевание, которое может быть причиной анемии. В позднем детском и подростковом возрасте наличие конституциональных симптомов, необычный рацион питания, прием препаратов или кровопотери, особенно менструальные, могут указать на причину анемии. **Врожденные гемолитические нарушения** (дефициты ферментов или аномалии мембран) часто проявляются в первые 6 месяцев жизни и ассоциируются с неонатальной желтухой, хотя иногда эти патологии могут остаться незамеченными. **Лекарственный анамнез** может быть важным для выявления медикаментозной анемии. Низкое содержание железа в рационе является редкой причиной, за исключением детей в возрасте от 1 до 3 лет, у которых непереносимость коровьего молока вызывает желудочно-кишечные кровопотери и усугубляет уже существующий дефицит железа в организме.

Физикальный осмотр также может указать на потенциальные причины (таблица 150.2). **Физиологическая стабильность** пациента может быть нарушена вследствие острой кровопотери и острого гемолиза, что проявляется тахикардией, изменениями давления и, что наиболее тревожно, изменениями сознания. Наличие **желтухи** указывает на гемолиз, **петехии** и **пурпура** — на коагулопатию. **Гепатоспленомегалия** и **аденопатия** могут быть признаками инфильтративных процессов. **Плохой рост** и недостаточный набор веса заставляют предположить воспалительную ане-

ТАБЛИЦА **150.1**	Сведения из анамнеза, которые могут являться ключами к оценке анемии
ПЕРЕМЕННЫЕ	**КОММЕНТАРИЙ**
Возраст	Дефицит железа редко встречается в отсутствие кровопотери у доношенных младенцев до 6 месяцев жизни или у недоношенных младенцев до удвоения массы тела при рождении Неонатальная анемия и ретикулоцитоз указывают на гемолиз или кровопотерю; ретикулоцитопения указывает на заболевание костного мозга Серповидноклеточная анемия и β-талассемия проявляются, когда исчезает фетальный гемоглобин (возраст 6–8 месяцев)
Семейный анамнез, генетические факторы	Х-сцепленные нарушения: дефицит Г6ФД Аутосомно-доминантные нарушения: сфероцитоз Аутосомно-рецессивные нарушения: серповидноклеточная анемия, анемия Фанкони У члена семьи: холецистэктомия (билирубиновые камни) или спленэктомия в раннем возрасте Этническая принадлежность: талассемия у лиц средиземноморского происхождения; дефицит Г6ФД у темнокожих, греков и выходцев с Ближнего Востока Раса: β-талассемия у лиц средиземноморского, африканского, азиатского происхождения; α-талассемия у лиц африканского и азиатского происхождения; SS и SC — у выходцев из Африки
Питание	Питание коровьим молоком: дефицит железа Строгое вегетарианство: дефицит витамина B_{12} Питание козьим молоком: дефицит фолатов Пика: отравление свинцом, дефицит железа Холестаз, мальабсорбция: дефицит витамина Е
Препараты	Г6ФД: антиоксиданты (например, нитрофурантоин), противомалярийные препараты Иммуно-опосредованный гемолиз (пенициллин) Угнетение костного мозга (химиотерапия) Фенитоин, повышенная потребность в фолатах
Диарея	Мальабсорбция витамина B_{12}, Е или железа Воспалительное заболевание кишечника и анемия воспаления (хронического заболевания) с или без кровопотери Кровопотери, связанные с непереносимостью молочного белка Резекция кишечника: дефицит витамина B_{12}
Инфекции	Жиардиаз: мальабсорбция железа Избыточный рост кишечных бактерий (слепая петля): дефицит витамина B_{12} Рыбий солитер: дефицит витамина B_{12} Вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус: угнетение костного мозга, гемофагоцитарные синдромы Микоплазма: гемолиз Парвовирус: угнетение костного мозга ВИЧ-инфекция Хронические инфекции Эндокардит Малярия: гемолиз Гепатит: апластическая анемия

Сокращение: Г6ФД — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа.

мию (ранее называвшуюся анемией хронического заболевания). Важным элементом обследования является анализ кала на присутствие **скрытой крови**.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ гемоглобина или гематокрита указывает на тяжесть анемии. Если есть обоснованные подозрения на анемию, диагностические действия должны включать полный анализ крови с лейкоцитарной формулой и гематологическими показателями, определение количества тромбоцитов и индекс продукции ретикулоцитов. Мазок периферической крови помогает оценить морфологию эритроцитов (рис. 150.2), количество лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо тщательно изучить все клеточные линии, чтобы определить, является анемия результатом процесса, ограниченного только эритроидной линией, или процесса, влияющего на все элементы костного мозга. Используя индекс продукции ретикулоцитов, следует оценить адекватность/неадекватность выработки эритроцитов и их размер (микро-, макро- или нормоцитарные) (рис. 150.1).

Адекватный ответ костного мозга на анемию включает повышение абсолютного количества ретикулоцитов, что говорит об увеличении выработки эритроцитов. Это является результатом либо гемолиза, либо кровопотери. Анемия с нормальным количеством ретикулоцитов указывает на снижение или неэффективную продукцию для данной степени анемии. Ретикулоцитопения означает либо острое начало анемии (у костного мозга не было достаточно времени, чтобы отреагировать), либо аутоиммунное разрушение ретикулоцитов в костном мозге, либо присутствие заболевания самого костного мозга. Лучшими показателями тяжести гемолиза являются уровень гемоглобина и увеличение **количества ретикулоцитов**. Биохимические свидетельства гемолиза включают повышенный уровень билирубина и лактатдегидрогеназы и снижение гаптоглобина.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Гипохромная микроцитарная анемия

Железодефицитная анемия



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия

Этиология

Младенцы, которые питаются коровьим молоком в возрасте до 1 года; дети старше 1 года, получающие большие количества коровьего молока; девочки-подростки, у которых уже начались менструации, имеют риск развития железодефицитной анемии, если не получают дополнительного железа. **Пищевая** железодефицитная анемия распространена у детей, которые вскармливаются коровьим молоком и не получают достаточного количества железа с другими продуктами (см. главы 28 и 31). Железодефицитная анемия может развиться у детей с хроническими воспалительными заболеваниями даже без **хронических кровопотерь**.

Эпидемиология

Распространенность дефицита железа, основной причины анемии в мире, составляет примерно 9% у маленьких детей, 9–11% — у девочек-подростков и менее 1% — у мальчиков-подростков. Железодефицитная анемия развивается у одной трети детей, не получающих достаточного количества железа (таблица 150.3). Дети из семей с низким социоэкономическим статусом имеют повышенный риск дефицита железа из-за неправильного питания (см. главу 31).

ТАБЛИЦА 150.2	Физические признаки анемии	
СИСТЕМА/СТРУКТУРА	**НАБЛЮДЕНИЕ**	**ЗНАЧЕНИЕ**
Кожа	Гиперпигментация	Анемия Фанкони, врожденный дискератоз
	Пятна «кофе с молоком»	Анемия Фанкони
	Витилиго	Дефицит витамина B_{12}
	Частичный глазной/кожный альбинизм	Синдром Чедиака — Хигаси
	Желтуха	Гемолиз
	Петехии, пурпура	Инфильтрация костного мозга, аутоиммунный гемолиз с тромбоцитопенией, ГУС, гемофагоцитарные синдромы
	Эритематозная сыпь	Инфекция парвовирусом или ВЭБ
	Сыпь в виде бабочки	СКВ антитела
	Синяки	Нарушения коагуляции, намеренная травма, цинга
Голова	Выступающий лоб	Большая талассемия, тяжелый дефицит железа, хроническая субдуральная гематома
	Микроцефалия	Анемия Фанкони
Глаза	Микроофтальмия	Анемия Фанкони
	Ретинопатия	Гемоглобин SS, SC (таблица 150.7)
	Атрофия зрительного нерва	Остеопетроз
	Непроходимость слезных путей	Врожденный дискератоз
	Кольцо Кайзера — Флейшера	Болезнь Вильсона
	Голубые склеры	Дефицит железа, остеопетроз
Уши	Глухота	
Рот	Глоссит	Дефицит витамина B_{12}, дефицит железа
	Угловой стоматит	Дефицит железа
	Расщелина губы	Синдром Даймонда — Блекфена
	Пигментация	Синдром Пейтца — Егерса (кишечные кровопотери)
	Телеангиэктазия	Синдром Ослера — Вебера — Рандю (кровопотери)
	Лейкоплакия	Врожденный дискератоз
Грудная клетка	Щитовидная грудь, широко расставленные соски	Синдром Даймонда — Блекфена
	Шумы	Эндокардит, гемолиз при клапанном протезе, тяжелая анемия
Брюшная полость	Гепатомегалия	Гемолиз, инфильтративная опухоль, хроническое заболевание, гемангиома, холецистит, экстрамедуллярный гемопоэз
	Спленомегалия	Гемолиз, серповидноклеточная анемия, (ранняя) талассемия, малярия, лейкоз/лимфома, ВЭБ, портальная гипертензия
	Нефромегалия	Анемия Фанкони
	Отсутствие почки	Анемия Фанкони
Конечности	Отсутствие больших пальцев	Анемия Фанкони
	Большие пальцы с тремя фалангами	Синдром Даймонда — Блекфена
	Ложковидные ногти	Дефицит железа
	Линии Бо на ногтях	Отравление тяжелыми металлами, тяжелая болезнь
	Линии Мееса на ногтях	Отравление тяжелыми металлами, тяжелая болезнь, серповидноклеточная анемия
	Дистрофия ногтей	Врожденный дискератоз
Прямая кишка	Геморрой	Портальная гипертензия
	Гем-положительный стул	Желудочно-кишечное кровотечение
Нервная система	Раздражительность, апатия	Дефицит железа
	Периферическая нейропатия	Дефицит витаминов B_1, B_{12}, E; отравление свинцом
	Деменция	Дефицит витаминов B_{12}, E
	Атаксия, признаки поражения задних столбов спинного мозга	Дефицит витамина B_{12}
	Инсульт	Серповидноклеточная анемия
Общие признаки	Низкий рост	Анемия Фанкони, ВИЧ-инфекция, недоедание

Сокращение: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр, ГУС — гемолитический уремический синдром, СКВ — системная красная волчанка.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, риск дефицита железа меньше, чем у тех, кто питается смесями: хотя в грудном молоке железа меньше, оно более эффективно абсорбируется. Тем не менее у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании во втором полугодии жизни, также существует риск развития дефицита железа.

Клинические проявления

Помимо сердечно-сосудистых проявлений, дефицит железа может вызвать аномалии со стороны центральной нервной системы (**апатию, раздражительность, плохую концентрацию**), вероятно, из-за изменений в железосодержащих ферментах (моноаминоксидаза) и цитохромах. Другими проявлениями являются мышечная слабость, желудочно-кишечная дисфункция и нарушение функции лейкоцитов и Т-лимфоцитов. Дефицит железа в младенческом возрасте может быть связан с **когнитивными нарушениями** в дальнейшем и плохой успеваемостью в школе.

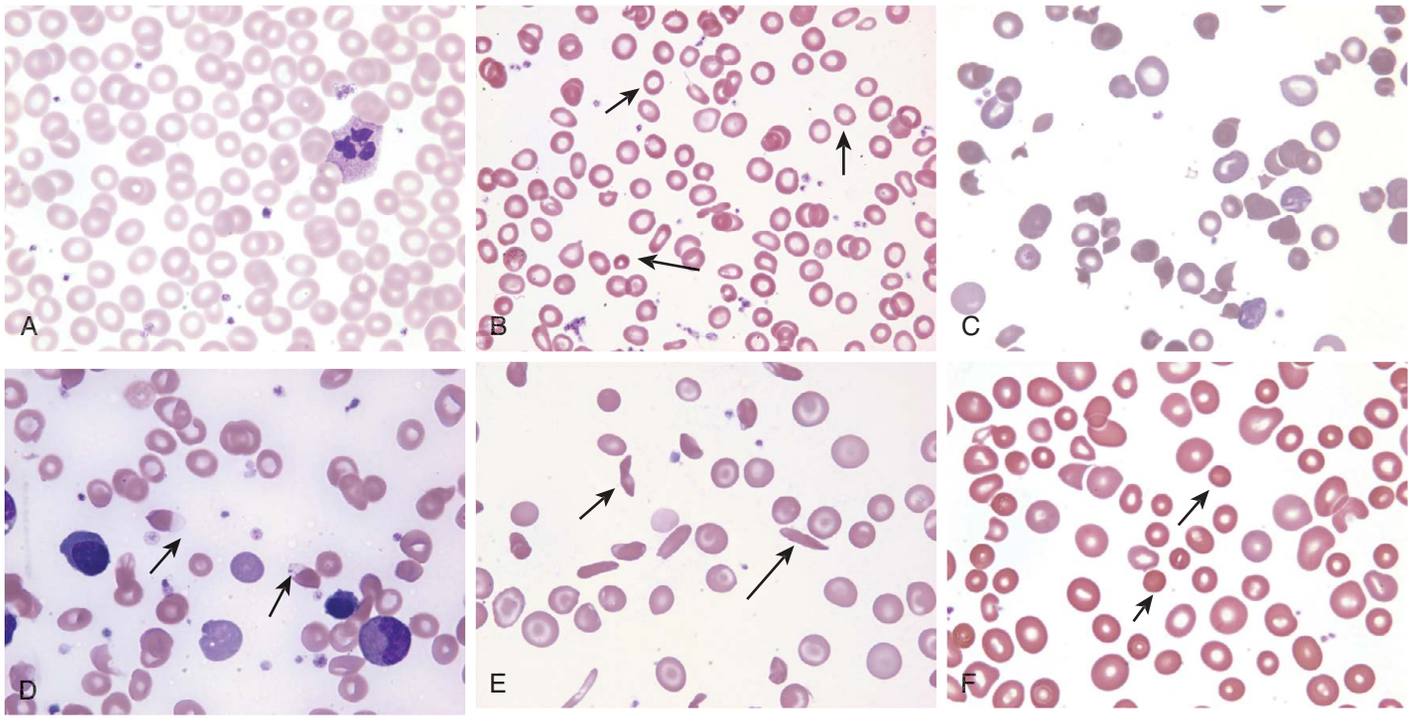


РИС. 150.2 Морфологические аномалии эритроцитов. **A.** Норма. **B.** Гипохромные микроциты (дефицит железа). **C.** Шистоциты (гемолитический уремический синдром). **D.** Блистерные клетки (дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы). **E.** Серповидные клетки (болезнь гемоглобина SS). **F.** Сфероциты (аутоиммунная гемолитическая анемия). Стрелками обозначены указанные клетки. (С любезного согласия Б. Троста и Дж. П. Скотта.)

ТАБЛИЦА **150.3**	Стадии развития железодефицитной анемии			
ГЕМОГЛОБИН (Г/ДЛ)	**ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ МАЗОК**	**СЫВОРОТОЧНОЕ ЖЕЛЕЗО (МКГ/ДЛ)**	**ЖЕЛЕЗО КОСТНОГО МОЗГА**	**СЫВОРОТОЧНЫЙ ФЕРРИТИН (НГ/МЛ)**
13+ (норма)	Нх/нц	50–150	Fe^{2+}	Муж. 40–340 Жен. 40–150
10–12	Нх/нц	↓	Fe^{2+} отсутствует, эритроидная гиперплазия	< 12
8–10	Гипо/нц	↓	Fe^{2+} отсутствует, эритроидная гиперплазия	< 12
< 8	Гипо/микро*	↓	Fe^{2+} отсутствует, эритроидная гиперплазия	< 12

* Микроцитоз определяется как средний корпускулярный объем (в фемтолитрах [фл]) < 2 стандартных отклонений (СО) от среднего, должен корректироваться по возрасту (например, -2 СО в возрасте 3–6 месяцев = 74, в возрасте 0,5–2 года = 75, в возрасте 6–12 лет = 77, в возрасте 12–18 лет =78).
Сокращения: Гипо — гипохромная, микро — микроцитарная, нх — нормохромная, нц — нормоцитарная. (Источник: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al., eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 4th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1997.)

Лечение

У здоровых в других отношениях детей **пероральное пробное введение железа** является лучшим диагностическим исследованием при условии, что ребенок после этого повторно обследуется и ответ документируется. Ответ на применение пероральных препаратов железа включает быстрое субъективное улучшение состояния, особенно неврологической функции (в течение 24–48 часов) и ретикулоцитоз (48–72 часа), повышение уровня гемоглобина (4–30 дней) и восполнение запасов железа (1–3 месяца). Обычная терапевтическая доза 4–6 мг/день элементного железа вызывает повышение гемоглобина на 0,25–0,4 г/дл в день (увеличение гематокрита на 1% в день). Если уровень гемоглобина не повышается в течение 2 недель после начала лечения, следует провести дополнительное обследование для выявления возможных кровопотерь, инфекций, несоблюдения режима терапии, мальабсорбции и других причин микроцитарной анемии (табл. 150.4, рис. 150.1).

Профилактика

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать смеси, обогащенные железом, до возраста 12 месяцев. Дети, питающиеся только грудным молоком, после возраста 6 месяцев должны получать добавки железа. Введение в рацион обогащенной железом твердой пищи после 6-месячного возраста, ограничение употребления коровьего молока и увеличение пропорции твердой пищи в рационе после достижения 1 года помогает предотвратить развитие у детей железодефицитной анемии. Девочки-подростки, испытывающие менструальные кровопотери, должны включать в рацион больше железосодержащих продуктов. Могут использоваться витаминные добавки с железом.

ТАБЛИЦА 150.4 Дифференциальные признаки микроцитарных анемий

ТЕСТ	ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ	МАЛАЯ ТАЛАССЕМИЯ**	АНЕМИЯ ВОСПАЛЕНИЯ***
Сывороточное железо	Низкое	Норма	Низкое
Железосвязывающая способность сыворотки	Высокая	Норма	Низкая или норма
Сывороточный ферритин	Низкий	Норма или высокий	Норма или высокий
Запасы железа в костном мозге	Низкие или отсутствуют	Норма или высокие	Норма или высокие
Сидеробласты костного мозга	Снижены или отсутствуют	Норма или повышены	Норма или повышены
Свободный эритроцитарный протопорфирин	Высокий	Норма или слегка повышен	Высокий
Гемоглобин A_2 или F	Норма	Высокий при β-талассемии; норма при α-талассемии	Норма
Ширина распределения эритроцитов[1]*	Высокая	Норма	Норма/↑

*Для определения микроцитоза см. таблицу 150.3.
** Малая α-талассемия может быть диагностирована по наличию гемоглобина Барта на неонатальном скрининге.
*** Обычно нормохромная, в 25% случаев микроцитарная.
[1]* Этот показатель отражает степень анизоцитоза (различного размера) эритроцитов.

Малая талассемия

Этиология и эпидемиология

Малая α-талассемия и малая β-талассемия являются распространенными причинами микроцитоза, сопровождающегося или не сопровождающегося небольшой гипохромной микроцитарной анемией. Эти заболевания преобладают у представителей некоторых этнических групп (средиземноморское население, выходцы из Юго-Восточной Азии, афроамериканцы). У лиц азиатского происхождения существует риск делеции трех или четырех α-генов, что приводит к гемоглобиновой болезни (тетрамеры β_4) или водянке плода с гемоглобином Барта (тетрамеры γ_4) (таблица 150.5 и рис. 150.3).

Лабораторные исследования

Синдромы малой талассемии (носительство признака α- или β-талассемии) характеризуются легкой формой гипохромной микроцитарной анемии с низким абсолютным содержанием ретикулоцитов (таблица 150.5). Количество эритроцитов

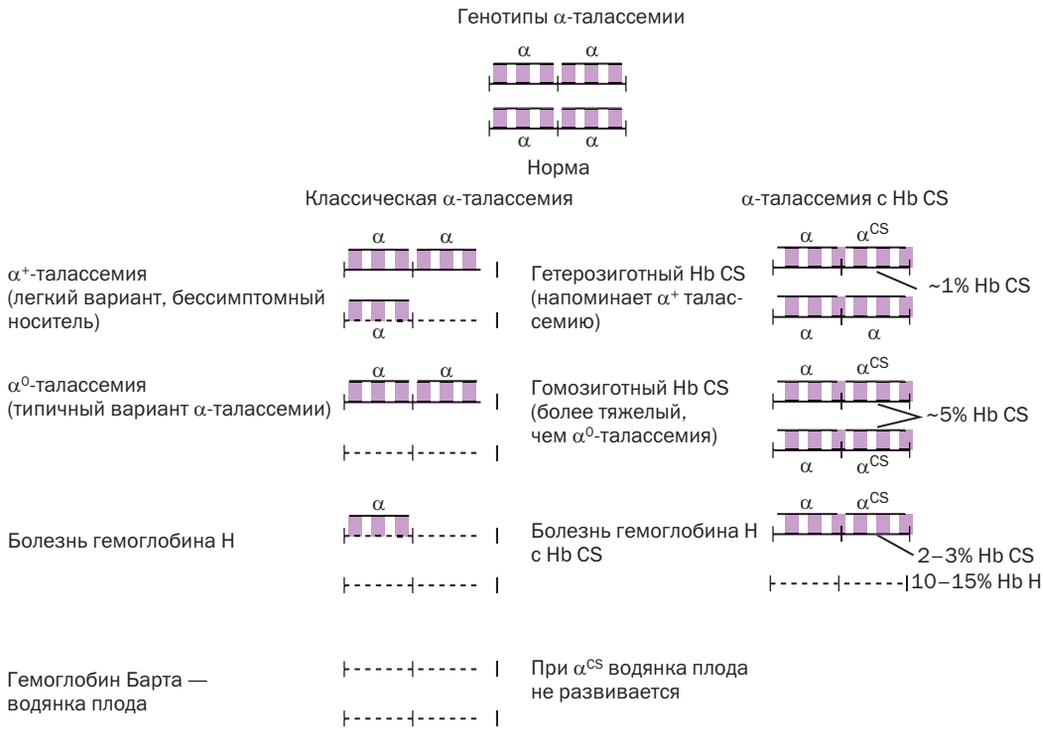


РИС. 150.3 Генетические основы синдромов классической α-талассемии, вызванной делециями в генном кластере α-глобина. Гемоглобин Constant Spring (Hb CS) является вариантом с α-глобиновой цепью, синтезируемой в таких малых количествах (1–2% нормы), что он имеет фенотипическое воздействие неделеционного аллеля тяжелой α-талассемии, однако аллель α^{CS} всегда связан с функциональным геном α-глобина, поэтому он никогда не ассоциируется с водянкой плода. (Источник: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 5th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2008.)

ТАБЛИЦА **150.5**	Синдромы талассемии	
НАРУШЕНИЕ	**ГЕННАЯ АНОМАЛИЯ**	**КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП**
β-ТАЛАССЕМИЯ		
Большая талассемия (анемия Кули)	Гомозиготная β^0-талассемия	Тяжелый гемолиз, неэффективный эритропоэз, зависимость от трансфузии, гепатоспленомегалия, перегрузка железом
Промежуточная талассемия	Сложная гетерозиготная β^0- и β^+-талассемия	Умеренный гемолиз, спленомегалия; умеренно тяжелая анемия, но не трансфузионно-зависимая; основное угрожающее жизни осложнение — перегрузка железом
Малая талассемия	Гетерозиготная β^0- и β^+-талассемия	Микроцитоз, легкая анемия
α-ТАЛАССЕМИЯ		
Бессимптомное носительство	α-/αα (α-талассемия, делеция	Нормальный анализ крови
Легкая форма α-талассемии	αα/-- (α-талассемия 1, делеция *cis*) *или* α-/α- (α-талассемия 2, делеция *trans*)	Легкая микроцитарная анемия
Гемоглобин H	α-/--	Микроцитарная анемия, легкий гемолиз, не трансфузионно-зависимая*
Водянка плода	--/--	Тяжелая анемия, внутриутробная анасарка из-за застойной сердечной недостаточности; смерть внутриутробно или сразу после рождения

* Вариант Constant Spring может потребовать постоянных переливаний.
(Источник: Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.)

обычно повышено. В результате, если средний корпускулярный объем (СКО), деленный на количество эритроцитов, меньше 12,5 (индекс Ментцера), ставится диагноз носительства признака талассемии. При малой α-талассемии в мазке крови обнаруживается только микроцитоз. После неонатального периода, когда гемоглобин Барта больше не обнаруживается, электрофорез гемоглобина при малой α-талассемии обычно показывает нормальные результаты (рис. 150.3). Мазки крови пациентов с малой β-талассемией также выявляют микроцитоз эритроцитов. Кроме того, могут присутствовать мишеневидные клетки и эритроциты с базофильной зернистостью, вызванной преципитацией тетрамеров α-цепей. Диагноз малой β-талассемии основан на повышении уровней гемоглобина A_2 и F. Молекулярное тестирование показано для диагностики более тяжелых или необычных форм.

Лечение

Детям с **малой талассемией** лечение не требуется. Однако при более тяжелых формах, таких как промежуточная или большая β-талассемия, болезнь гемоглобина H (тетрамеры β_4), особенно при варианте гемоглобина Constant Spring (CS) необходима постоянная инфузионная терапия (таблица 150.5).

Отравление свинцом

Отравление свинцом связано с гипохромной микроцитарной анемией, поскольку большинство пациентов имеют сопутствующий дефицит железа. Проживание в домах старой постройки (до 1980 года) с потрескавшейся краской на стенах и свинцовой пылью должно возбудить подозрения об отравлении свинцом, особенно у детей с извращенным аппетитом (**пика**). Следует также сделать анализ воды на содержание свинца, который может попадать туда из водопроводных труб. При отравлении часто встречается **базофильная зернистость** (пунктация) эритроцитов в мазке крови. Отравление свинцом редко вызывает гемолитическую анемию. Выявление отравления во время неонатального скрининга, удаление источника свинца, хелатотерапия и коррекция дефицита железа являются ключевыми для последующего развития ребенка.

Нормоцитарная анемия

Этиология и лечение

Анемия нередко является компонентом хронического воспалительного заболевания. Гепцидин — белок, синтезируемый в печени, — играет ключевую роль в гомеостазе железа. Воспаление вызывает увеличение продукции гепцидина, нарушая процесс высвобождения железа макрофагами и абсорбцию железа из кишечника, приводя к анемии. **Анемия воспаления** может быть нормоцитарной или, реже, микроцитарной. Выявление микроцитарной анемии у детей с воспалительными заболеваниями, сопровождающимися кровопотерей (например, с воспалительным заболеванием кишечника), может представлять клиническую дилемму. В такой ситуации только аспирация костного мозга с окрашиванием образца на железо позволяет достоверно определить тип анемии (таблица 150.4). Низкие уровни ферритина указывают на сопутствующий дефицит железа. Пробная терапия железом не показана детям с признаками системного заболевания без точно установленного диагноза.

Инфильтрация костного мозга злокачественными клетками обычно вызывает нормохромную нормоцитарную анемию. Механизм воздействия опухолевых клеток на гемопоэз в костном мозге является многофакторным. Количество ретикулоцитов часто низкое. Из-за наличия инфильтрирующих опухолевых клеток в периферическую кровь могут высвобождаться незрелые миелоидные элементы. Исследование периферической крови может выявить лимфобласты, которые редко обнаруживаются в периферической крови при поражении костного мозга метастазами солидных опухолей. В периферической крови могут обнаруживаться также слезоподобные клетки (дакриоциты). Нормохромная нормоцитарная анемия часто диктует необходимость исследования костного мозга.

Врожденная гипопластическая анемия (синдром Даймонда — Блекфена) — это хроническое заболевание, кото-

рое обычно проявляется тяжелой анемией с незначительным макроцитозом или нормоцитарной анемией в первые месяцы жизни или сразу после рождения. Аномалия эритроцитов обусловлена дефицитом предшественников этих клеток в костном мозге (таблица 150.6). Более чем у трети пациентов присутствует низкорослость. Многие пациенты (50–66%) отвечают на терапию кортикостероидами, но должны получать лечение пожизненно. Пациенты, не отвечающие на кортикостероиды, зависят от переливаний крови и подвержены многочисленным осложнениям, связанным с длительной трансфузионной терапией, особенно перегрузке железом. У таких пациентов риск развития лейкозов и других гематологических злокачественных заболеваний выше, чем в общей популяции.

В отличие от врожденной гипопластической анемии, **детская транзиторная эритробластопения**, анемия, вызванная подавлением эритропоэза, обычно выявляется в возрасте от 6 месяцев до 5 лет у детей, здоровых в других отношениях (таблица 150.6). Считается, что триггерами являются вирусные инфекции, хотя механизм, приводящий к аплазии эритроцитов, остается неясным. Начало обычно постепенное, но анемия может перерасти в тяжелую. Выздоровление обычно происходит спонтанно. Отличить этот вид анемии от синдрома Даймонда — Блекфена, при котором также отсутствуют или снижены предшественники эритроцитов в костном мозге, достаточно сложно. Если анемия становится симптоматической до выздоровления, может потребоваться переливание упакованных эритроцитов.

Апластический криз может быть осложнением любой хронической гемолитической анемии. Человеческий парвовирус B19 (причина пятой болезни) инфицирует эритроидные клетки-предшественники и останавливает эритропоэз. У детей с хронической гемолитической анемией такие периоды выраженной ретикулоцитопении могут вызвать тя-

ТАБЛИЦА 150.6 Разграничение апластических и панцитопенических синдромов

НАРУШЕНИЕ	ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ЛЕЧЕНИЕ
ВРОЖДЕННАЯ			
Синдром Даймонда — Блекфена (врожденная гипопластическая анемия)	Новорожденные — 1 месяц; 90% пациентов < 1 года	Только аплазия эритроцитов; АР признак, повышенный фетальный Hb; присутствие антигена; макроцитарная; низкорослость; крыловидная шея; расщелина губы; большой палец с тремя фалангами; лейкоз с поздним дебютом, анализ мутаций	Преднизон, переливание крови; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ПРИОБРЕТЕННАЯ			
Транзиторная эритробластопения	6 мес. — 5 лет; 85% пациентов < 1 года	Только дефект эритроцитов, отсутствие аномалий; фетальный Hb или i-антиген; спонтанное выздоровление; нормальный СКО	Возможна трансфузия при симптоматической анемии
Идиопатическая апластическая анемия (постгепатическая, медикаментозная, неизвестная причина)	Любой	Вовлечены все клеточные линии; воздействие фелбамата, хлорамфеникола, облучения	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; антитимоцитарный глобулин; циклоспорин, андрогены
СЕМЕЙНАЯ			
Анемия Фанкони	Обычно до 10 лет, средний возраст — 8 лет	Все клеточные линии; микроцефалия; отсутствие больших пальцев; пятна «кофе с молоком»; гиперпигментация кожи; низкий рост; хромосомные разрывы; высокий СКО и Hb F; подковообразная или отсутствующая почка; лейкемическая трансформация; АР признак	Андрогены, кортикостероиды; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	После 5 лет	Первоначально гемолиз, затем апластическая анемия; повышенный комплемент-опосредованный гемолиз; тромбоз; дефицит железа; низкий уровень CD59	Железо, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, андрогены, стероиды, экулизумаб
Врожденный дискератоз	Средний возраст 10 лет для кожи, 17 лет — для анемии	Панцитопения; гиперпигментация; дистрофия ногтей, лейкоплакия; Х-сцепленный рецессивный признак; стеноз слезного протока; высокий СКО и фетальный Hb	Андрогены, спленэктомия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	До 2 лет	Панцитопения; лихорадка; гепатоспленомегалия; плеоцитоз ЦСЖ	Переливание крови; высокая летальность; этопозид, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, внутривенные иммуноглобулины; циклоспорин
ИНФЕКЦИОННАЯ			
Парвовирус	Любой	Любая хроническая гемолитическая анемия, обычно серповидноклеточная; новая ретикулоцитопения и тяжелая анемия	Переливание эритроцитов
ВЭБ	Любой, обычно < 5 лет	Х-сцепленный синдром иммунодефицита; панцитопения	Переливание крови, пересадка костного мозга
Вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром (ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ)	Любой	Панцитопения; гемофагоцитоз в костном мозге; лихорадка; гепатоспленомегалия	Переливание крови, антивирусная терапия; внутривенные иммуноглобулины

Сокращения: АР — аутосомно-рецессивный, ВГЧ-6 — вирус гепатита человека-6, ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр, СКО — средний корпускулярный объем, ЦМВ — цитомегаловирус, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, Hb — гемоглобин.

желое обострение анемии, которое может стать причиной сердечно-сосудистой декомпенсации. У пациентов с нормальной продолжительностью жизни эритроцитов транзиторная эритроидная аплазия проходит без последствий. Выздоровление от парвовирусной инфекции при гемолитическом заболевании является спонтанным, однако при тяжелой анемии может потребоваться переливание крови.

Макроцитарная анемия

См. рис. 150.1.

Недостаточность костного мозга/панцитопения

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия

Этиология

Панцитопения — одновременное количественное снижение всех форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. У пациентов чаще развиваются симптомы инфекции или кровотечения, чем симптомы анемии из-за относительно короткой продолжительности жизни лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с эритроцитами. Причины панцитопении включают неспособность к выработке клеток (заболевание костного мозга), секвестрацию (гиперспленизм) и усиленное периферическое разрушение.

Дифференциальный диагноз

Признаки, указывающие на **дисфункцию костного мозга** и необходимость его диагностического исследования, включают низкий уровень ретикулоцитов, слезоподобную форму эритроцитов (которая указывает на замещение костного мозга, а не просто на его дисфункцию), наличие аномальных форм лейкоцитов или миелоидных элементов, менее зрелых, чем палочкоядерные; маленький размер тромбоцитов и повышенный СКО на фоне ретикулоцитопении. Панцитопения, являющаяся результатом дисфункции костного мозга, обычно развивается постепенно, начинаясь с одной или двух клеточных линий; впоследствии вовлекаются все три линии. Признаки повышенной деструкции включают ретикулоцитоз, желтуху, незрелые эритроидные или миелоидные элементы в мазке крови, крупные тромбоциты и повышенные сывороточные уровни билирубина и лактатдегидрогеназы.

Апластическая анемия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия

Этиология и эпидемиология

У ребенка с апластической анемией панцитопения развивается, по мере того как гемопоэтические элементы костного мозга исчезают и замещаются жировой тканью. В развитых странах апластическая анемия в основном является идиопатической. Она также может быть связана с приемом лекарств, таких как хлорамфеникол и фелбамат, или с отравлением токсическими веществами (бензол). Кроме того, апластическая анемия может развиваться после инфекций, особенно гепатита и инфекционного мононуклеоза (таблица 150.6). Иммуносупрессия гемопоэза является важным механизмом у пациентов с постинфекционной и апластической анемией.

Лабораторные исследования

Биопсия костного мозга является основным методом определения степени насыщенности костного мозга клетками и утраты гемопоэтических элементов.

Лечение

Выживаемость при апластической анемии составляет около 20% при поддерживающей терапии, хотя продолжительность жизни можно существенно увеличить, используя активную антибиотикотерапию и переливание продуктов крови. Для детей с тяжелой апластической анемией, которая определяется как абсолютное количество ретикулоцитов менее 50 000/мкл, абсолютное количество нейтрофилов менее 500/мм^3, количество тромбоцитов менее 20 000/мм^3, а насыщенность костного мозга клетками менее 25% нормы, лечением выбора является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от сиблинга с идентичным человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) и совместимыми смешанными лимфоцитами. Если ТГСК проводится до сенсибилизации реципиента к продуктам крови, выживаемость составляет более 80%. Разрабатываются также методы лечения апластической анемии в отсутствие HLA-совместимого донора. Существуют две основные опции: мощная иммуносупрессия или неродственный частично совместимый донор. Клинические исследования иммуноподавляющей терапии антитимоцитарным глобулином, циклоспорином и кортикостероидами в сочетании с гемопоэтическими факторами роста показали обнадеживающие результаты. Однако такая терапия часто связана с токсическими эффектами, и после ее прекращения нередко возникают рецидивы.

Анемия Фанкони

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия
Петехии/пурпура
Панцитопения

Этиология и эпидемиология

Анемия Фанкони является конституциональной формой апластической анемии, которая обычно проявляется во второй половине первого десятилетия жизни и может развиваться годами. У пациентов с анемией Фанкони, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу, отмечается группа генетических дефектов белков, участвующих в процессе **репарации ДНК**. Диагноз основан на демонстрации повышенной ломкости хромосом под воздействием ДНК-повреждающих агентов. При анемии Фанкони механизмы репарации повреждений ДНК аномальны во всех клетках, что значительно увеличивает риск развития злокачественных опухолей. Острый лейкоз развивается в 10% случаев. Другие злокачественные заболевания включают солидные опухоли головы и шеи, желудочно-кишечного тракта и гинекологические опухоли.

Клинические проявления

Пациенты с анемией Фанкони имеют многочисленные характерные клинические признаки (таблица 150.6).

Лечение

ТГСК может излечить панцитопению, вызванную аплазией костного мозга. У многих пациентов с анемией Фанкони и примерно у 20% пациентов с апластической анемией в течение какого-то времени наблюдается ответ на **терапию андрогенами**, которая вызывает маскулинизацию, а также может вызвать повреждение или опухоль печени. Андрогенная терапия повышает синтез эритроцитов и может снизить необходимость трансфузии. На синтез гранулоцитов, и особенно тромбоцитов, эта терапия влияет меньше.

Другие, менее распространенные причины семейной дисфункции костного мозга, вызывающие панцитопению, приведены в таблице 150.6. Они включают врожденный дискератоз и семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Замещение костного мозга

Замещение костного мозга может быть результатом **лейкоза**, **солидных опухолей** (особенно нейробластомы), **болезней накопления**, **остеопетроза** у младенцев и **миелофиброза**, который редко встречается у детей. Механизмы, в результате которых злокачественные клетки нарушают синтез нормальных гемопоэтических элементов в костном мозге, являются комплексными и не до конца понятными. Для точного определения причины нарушения синтетической функции костного мозга необходима его аспирация и исследование биоптата.

Панцитопения в результате деструкции клеток

Панцитопения, являющаяся результатом разрушения клеток, может быть вызвана **интрамедуллярной деструкцией** гемопоэтических элементов (миелопролиферативные заболевания, дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12}) или **периферической деструкцией** зрелых клеток. Обычным участком периферической деструкции клеток крови является селезенка, хотя это может происходить и в печени, и в других органах ретикулоэндотелиальной системы. **Гиперспленизм** может быть результатом анатомических причин (портальная гипертензия или гипертрофия селезенки при талассемии), инфекций (включая малярию) или злокачественного процесса (лимфома, гистиоцитоз). Спленэктомия показана, только если панцитопения является клинически значимой.

Гемолитические анемии

Основные гемоглобинопатии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха
Спленомегалия
Красная моча и гематурия
Анемия

Гемоглобинопатии с дефектами альфа-цепей

Этиология. Поскольку альфа-цепи необходимы для фетального эритропоэза и синтеза гемоглобина F ($\alpha_2\gamma_2$), гемоглобинопатии с нарушением синтеза альфа-цепей присутствуют во внутриутробной жизни. Четыре альфа-гена присутствуют на двух хромосомах 16 (рис. 150.3 и таблица 150.5). Делеции единичного гена не вызывают заболевания (бессимптомное носительство), но выявляются при измерении уровня синтеза α- и β-цепей или с помощью биомолекулярных методов. Делеция двух генов вызывает **малую α-талассемию** с легкой анемией (или без анемии) и микроцитозом. У лиц африканского происхождения делеции происходят на разных хромосомах (*trans*). Таким образом, у детей, оба родителя которых имеют генные делеции *trans*, наблюдается мягкая форма α-талассемии. В азиатской популяции делеции могут происходить на одной хромосоме (*cis*). Дети, у которых оба родителя имеют делеции *cis*, могут унаследовать две хромосомы 16 с недостающими тремя или четырьмя генами, что приводит к тяжелой форме заболевания. Результатом делеции всех четырех генов является водянка плода, тяжелая внутриутробная анемия и смерть, если не провести внутриутробное переливание крови. Делеция трех генов приводит к умеренной гемолитической анемии с γ_4 тетрамерами (**гемоглобин Барта**) у плода и β_4 тетрамерами (гемоглобин H) у более старших детей и взрослых (таблица 150.5).

Гемоглобинопатии с дефектами бета-цепей

Гемоглобинопатии с дефектами бета-цепей являются в США более распространенными, чем гемоглобинопатии с альфа-дефектами, возможно потому, что эти нарушения не являются симптоматическими внутриутробно. Основные гемоглобинопатии с аномалиями бета-цепей включают нарушения, изменяющие функцию гемоглобина (**гемоглобин S, C, E и D**) и синтез бета-цепей (**β-талассемии**). Поскольку каждый эритроцит содержит две копии хромосомы 11 и они экспрессируют оба гена β-глобина, большинство нарушений, связанных с бета-цепями, не являются клинически тяжелыми, если только обе бета-цепи не являются аномальными. При описании генов β-талассемии принято обозначать символом β^0 ген талассемии, приводящий к отсутствию синтеза бета-цепей, и символом β^+ ген, приводящий к сниженному, но не отсутствующему синтезу нормальных бета-цепей. Аномалии бета-цепей обычно проявляются клинически в возрасте от 4 до 12 месяцев, когда фетальный гемоглобин снижается до минимума, если эти нарушения не были выявлены пренатально или при скрининге пуповинной крови.

Большая β-талассемия (анемия Кули)

Этиология и эпидемиология

Большая β-талассемия вызывается мутациями, нарушающими **синтез бета-цепей**. Из-за несбалансированного синтеза альфа- и бета-цепей — альфа-цепи осаждаются в клетках, приводя к разрушению эритроцитов либо в костном мозге, либо в селезенке. Большая β-талассемия в основном характерна для лиц средиземноморского или азиатского происхождения. Клиническая тяжесть заболевания зависит от молекулярного дефекта (таблица 150.5).

Клинические проявления

Признаки и симптомы большой β-талассемии являются результатом сочетания хронического гемолиза, сниженной

ТАБЛИЦА 150.7 Сравнение серповидноклеточных синдромов

ГЕНОТИП	КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ	HB A (%)	HB S (%)	HB A_2 (%)	HB F (%)	HB C (%)	ДРУГИЕ ПРИЗНАКИ
SA	Серповидно-клеточный признак	55–60	40–45	2–3	—	—	Обычно симптомы отсутствуют
SS	Серповидно-клеточная анемия	0	85–95	2–3	5–15	—	Тяжелая анемия, гетерогенное распределение Hb F
S-β^0 талассемия	Серповидно-клеточная S-β^0 талассемия	0	70–80	3–5	10–20	—	Умеренно тяжелая анемия; спленомегалия у 50%; в мазке: гипохромная микроцитарная анемия
S-β^+ талассемия	Серповидно-клеточная S-β^+ талассемия	10–20	60–75	3–5	10–20	—	Гетерогенное распределение Hb F; легкая микроцитарная анемия
SC	Болезнь гемоглобина SC	0	45–50	—	—	45–50	Умеренно тяжелая анемия; спленомегалия; ретинопатия; мишеневидные клетки
S-HPFH	Серповидно-клеточное наследственное сохранение Hb F	0	70–80	1–2	20–30	—	Часто бессимптомно; равномерное распределение Hb F

(Источник: Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, eds. *Cecil Essentials of Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.)

или отсутствующей продукции гемоглобина А и неэффективного эритропоэза. Анемия является тяжелой и приводит к задержке роста и сердечной недостаточности с высоким выбросом. **Неэффективный эритропоэз** требует повышенных энергозатрат и приводит к расширению костномозговых полостей во всех костях, что, в свою очередь, ведет к остеопении, патологическим переломам, экстрамедуллярному эритропоэзу с последующей гепатоспленомегалией и повышением уровня абсорбции железа.

Лечение

Лечение большой β-талассемии основано на **программе гипертрансфузии**, которая корректирует анемию и подавляет собственный неэффективный эритропоэз пациента, ограничивая стимулы к повышенной абсорбции железа. Это способствует заживлению костей, снижению метаболических энергозатрат, усиливает рост и ограничивает всасывание железа. Спленэктомия может снизить объем трансфузий, но повышает риск серьезных инфекций. Хелатотерапия дефероксамином или деферазироксом должна начинаться сразу же после получения лабораторного подтверждения перегрузки железом (**гемохроматоза**) и до появления клинических признаков (неиммунный сахарный диабет, цирроз, сердечная недостаточность, бронзовый оттенок кожи и множественные эндокринные нарушения). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в детстве, до развития органной дисфункции, вызванной перегрузкой железом, продемонстрировала хорошие результаты и является терапией выбора при большой β-талассемии.

Серповидноклеточная болезнь

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Желтуха
Гепатомегалия
Спленомегалия
Анемия
Панцитопения
Лихорадка без установленного источника
Раздражительный младенец

Этиология и эпидемиология

Распространенными серповидноклеточными синдромами являются **болезнь гемоглобина SS**, **болезнь гемоглобина S-C**, **гемоглобин S-β^0-талассемия, гемоглобин S-β^+-талассемия** и редкие варианты (таблица 150.7). Установление специфического фенотипа гемоглобина важно, поскольку клинические осложнения различаются по частоте, типу и тяжести. В результате **замещения одной аминокислоты** (валин вместо глутаминовой кислоты в позиции β6) серповидный гемоглобин кристаллизуется и образует гель в дезоксигенированном состоянии. После реоксигенации серповидный гемоглобин становится нормально растворимым. Так называемая обратимая серповидная клетка способна вернуться в микроциркуляцию. Когда кислород экстрагируется и сатурация снижается, клетки приобретают серповидную форму, закупоривая мелкие сосуды. В окружающих тканях развивается инфаркт, вызывая боль и дисфункцию. Образование серповидных эритроцитов усиливается гипоксией, ацидозом, лихорадкой, гипотермией и обезвоживанием.

Клинические проявления и лечение

Ребенок с серповидноклеточной болезнью уязвим для **жизнеугрожающих инфекций** к 4 месяцам жизни из-за **дисфункции селезенки**. Дисфункция вызывается образованием в селезенке серповидных эритроцитов, что у большинства пациентов приводит к неспособности отфильтровывать микроорганизмы из кровотока. За дисфункцией селезенки следует ее инфаркт, обычно к возрасту 2–4 года. Потеря нормальной функции селезенки делает пациента уязвимым для инфекций инкапсулированными организмами, особенно *Streptococcus pneumoniae* и другими патогенами (таблица 150.8). Основным признаком инфекции является лихорадка. Пациенты с серповидноклеточной болезнью и температурой выше 38 °C должны быть немедленно обследованы (см. главу 96). Профилактические меры включают ежедневный пероральный прием пенициллина с момента постановки диагноза и вакцинацию против пневмококков, *Haemophilus influenzae* типа b, менингококков, вируса гепатита B и вируса гриппа.

Анемия при болезни гемоглобина SS представляет собой хроническую, умеренно тяжелую гемолитическую анемию,

обычно не требующую постоянной трансфузии. Тяжесть частично зависит от фенотипа пациента. Проявления хронической анемии включают желтуху, бледность, спленомегалию различной степени в младенчестве, сердечные шумы, задержку роста и полового развития. Решение о гемотрансфузии должно приниматься на основании клинической картины, уровня гемоглобина и количества ретикулоцитов.

Серповидноклеточная болезнь осложняется внезапными и иногда жизнеугрожающими событиями, которые вызваны острым внутрисосудистым образованием серповидных эритроцитов, сопровождающимся болью и дисфункцией (**криз**). В двух различных клинических ситуациях острое, потенциально угрожающее жизни снижение уровня гемоглобина может наложиться на хроническую компенсированную анемию. **Криз селезеночной секвестрации** является угрожающим жизни сверхострым падением уровня гемоглобина (объема крови) вследствие скопления эритроцитов в селезенке и их превращением в серповидные клетки. Селезенка при этом умеренно или сильно увеличена; количество ретикулоцитов повышено. При **апластическом кризе** парвовирус B19 инфицирует предшественников эритроцитов в костном мозге, вызывая транзиторную эритроцитарную аплазию с ретикулоцитопенией и быстрым усугублением анемии из-за очень короткой продолжительности жизни серповидных эритроцитов. При секвестрации и апластическом кризе показана трансфузионная терапия, если анемия становится симптоматической.

Вазо-окклюзионные болевые события могут касаться любого органа и проявляются болью и/или значительной дисфункцией (таблица 150.8). **Острый грудной синдром** является вазо-окклюзионным кризом в легких с радиографическими признаками новых инфильтратов. Он часто связан с инфекцией и инфарктом. Пациент сначала может жаловаться на боль в груди, но в течение нескольких часов развивается кашель, повышается частота дыхания и сердцебиения, развивается гипоксия и прогрессирующий респираторный дистресс. Физикальный осмотр выявляет области сниженных дыхательных звуков и перкуторную тупость. Лечение включает раннюю диагностику и профилактику артериальной гипоксемии. В качестве терапии при остром грудном синдроме применяются кислород, жидкости, разумные дозы обезболивающих, антибиотики, бронходилататоры и переливание эритроцитов (редко — обменное переливание). *Стимулирующая спирометрия* может помочь снизить частоту острых грудных кризов у пациентов с болью в груди или животе.

Острые болевые события являются самым распространенным проявлением вазо-окклюзионных кризов. Боль обычно локализуется в длинных костях рук и ног (у младенцев может затронуть более мелкие кости кистей и стоп [дактилит]), а также в животе. Болевые кризы обычно продолжаются 2–7 дней. Повторяющиеся кризы в области бедра могут привести к аваскулярному некрозу головки бедренной кости и хроническому заболеванию тазобедренного сустава. Лечение включает назначение жидкостей, аналгезию (обычно используют опиаты и нестероидные противовоспалительные препараты) и кислород, если у пациента развивается гипоксия. Адекватное применение анальгетиков важно для контроля болевого синдрома. Пациентам с серповидноклеточной болезнью для контроля боли часто тре-

ТАБЛИЦА 150.8 Клинические проявления серповидноклеточной болезни

ПРОЯВЛЕНИЯ	КОММЕНТАРИИ
Анемия	Хроническая, начало — в возрасте 3–4 месяцев, может потребоваться терапия фолатами при хроническом гемолизе; гемоглобин — обычно 6–10 г/дл
Апластический криз	Парвовирусная инфекция; ретикулоцитопения; острый и обратимый криз; может потребоваться переливание
Секвестрационный криз	Массивная спленомегалия (может быть вовлечена печень), шок, лечение трансфузией
Гемолитический криз	Может быть связан с дефицитом Г6ФД
Дактилит	Опухание кистей и стоп у младенцев
Боль	Микроваскулярные болезненные вазо-окклюзионные инфаркты мышц, костей, костного мозга, легких, кишечника; хроническая боль (сенсибилизация нервной системы)
Цереброваскулярные события (явные и скрытые)	Окклюзия мелких и крупных сосудов → тромбоз/кровотечение (инсульт); требуется постоянная трансфузия
Острый грудной синдром	Инфекция, астма, ателектаз, инфаркт, жировая эмболия; тяжелая гипоксемия, инфильтраты, одышка, отсутствие дыхательных звуков; лечение включает трансфузию, антибиотики, кислород, бронходилататоры
Хроническая болезнь легких	Легочный фиброз, рестриктивная болезнь легких, легочное сердце, легочная гипертензия
Приапизм	Вызывает импотенцию; лечение трансфузией, кислородом и шунтирование крови из пещеристых тел в губчатые
Зрительные проблемы	Ретинопатия
Заболевание желчного пузыря	Билирубиновые камни, холецистит
Почечные нарушения	Гематурия, папиллярный некроз, нарушения концентрации мочи, нефропатия
Кардиомиопатия	Сердечная недостаточность
Скелетные патологии	Остеонекроз (аваскулярный) головки бедренной или плечевой кости
Язвы на ногах	Наблюдаются у более старших пациентов
Инфекции	Функциональная аспления, дефекты в системе пропердина, пневмококковая бактериемия, менингит, артрит; глухота из-за менингита; остеомиелит, вызванный *Salmonella* и *Staphylococcus aureus*; тяжелая пневмония, вызванная *Mycoplasma*
Задержка роста и полового созревания	Может наблюдаться ответ на пищевые добавки
Психологические проблемы	Наркомания (редко), зависимость (нечасто); хроническое заболевание, хронический болевой синдром

* Клинические проявления у носителей серповидноклеточного признака являются необычными, но включают почечный папиллярный некроз (гематурию), внезапную смерть при физической нагрузке; кровоизлияние в переднюю камеру глаза (гифема) и образование серповидных эритроцитов во время авиаперелетов в негерметичных самолетах.
Сокращения: Г6ФД — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа.

буются высокие дозы опиоидов из-за привыкания. Частота острых болевых событий увеличивается с возрастом. Кроме того, независимо от острых вазо-окклюзионных кризов пациенты испытывают ежедневную боль, которая также прогрессирует с возрастом: она отмечается у 30% взрослых и 23–40% детей. Вероятно, триггером хронической боли у пациентов с серповидноклеточной болезнью является постоянная сенсибилизация нервной системы.

Приапизм характерен для мальчиков и юношей от 6 до 20 лет. Дети испытывают внезапную болезненную эрекцию без последующего расслабления. Терапевтические меры включают кислородную и жидкостную поддержку, аналгезию и при необходимости переливание крови для снижения уровня гемоглобина S до < 30%. Снижение уровня гемоглобина S может потребовать экстренного обменного переливания.

Примерно у 8–10% пациентов с болезнью гемоглобина SS осложнением является **инсульт**. Явный инсульт может проявиться внезапным изменением сознания, судорогами и фокальным параличом. **Скрытый инсульт**, который определяется по признакам церебрального инфаркта на визуализационных исследованиях, но не сопровождается неврологическими изменениями при осмотре, встречается чаще и отмечается почти у 20% пациентов с гемоглобином SS. Скрытый инсульт может вызвать ухудшение успеваемости в школе и поведенческие изменения. Дети старше 3 лет с болезнью гемоглобина SS должны проходить регулярный скрининг на скрытый инсульт с использованием транскраниальной допплерографии (ТДГ). Постоянное ежемесячное переливание крови показано при явном инсульте и аномалиях на ТДГ, а также может рассматриваться при скрытом инсульте.

Лабораторный диагноз

Диагноз гемоглобинопатий ставится на основе определения точного количества и типа гемоглобина с использованием **электрофореза гемоглобина**, **изоэлектрического фокусирования** или **высокопроизводительной жидкостной хроматографии**. Каждый представитель группы риска должен пройти тест на определение фенотипа гемоглобина сразу после рождения (желательно) или в ранний младенческий период. Скрининг новорожденных на серповидноклеточную болезнь обязателен во всех штатах США.

Лечение

Непосредственная терапия серповидноклеточной болезни разрабатывается, однако основой лечения на данный момент является поддерживающая терапия. Постоянное переливание эритроцитов пациентам, перенесшим инсульт, очень успешно. Постоянные переливания эритроцитов также успешно предотвращают рецидивы вазо-окклюзионных кризов, включая боль, острый грудной синдром и приапизм. **Гидроксиуреа**, которая повышает гемоглобин F, снижает количество и тяжесть болезненных приступов, частоту острого грудного синдрома и необходимость трансфузий у детей, начиная с возраста 1 год. Согласно действующим клиническим рекомендациям Национальных институтов здоровья и Национального института сердца легких и крови США терапия гидроксиуреа должна начинаться у детей с тяжелой серповидноклеточной болезнью (HbSS или HbSβ^0-талассемией) до развития симптомов. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от подходящего сиблинга может излечить пациента от серповидноклеточной болезни. Использование альтернативных доноров при отсутствии HLA-совместимого сиблинга изучается.

Ферментопатии



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Спленомегалия
Анемия

Этиология

Дефицит Г6ФД является аномалией одного из путей окисления глюкозы, **гексозного монофосфатного шунта** и приводит к снижению восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ-Н) и неспособности регенерировать восстановленный глутатион. Когда пациент с дефицитом Г6ФД подвергается выраженному оксидативному стрессу, гемоглобин окисляется, образуя преципитаты сульфгемоглобина (**тельца Гейнца**), которые видны на специально окрашенных препаратах. Ген Г6ФД расположен на Х-хромосоме.

Тяжесть гемолиза зависит от варианта фермента. При многих вариантах Г6ФД ферменты становятся нестабильными при старении эритроцитов и не могут восполняться, поскольку эритроциты лишены ядра. Более старые клетки наиболее уязвимы для оксидативного гемолиза. При других вариантах фермент является кинетически аномальным.

Эпидемиология

Наиболее распространенные варианты дефицита Г6ФД встречаются в регионах, где малярия является эндемичной. Дефицит Г6ФД защищает от эритроцитарных паразитов. Самый распространенный вариант с нормальной активностью называется **типом В** и определяется по его электрофоретической подвижности. Примерная генная распространенность у афроамериканцев следующая: 70% тип В, 20% тип А и 10% тип А-. Только **вариант А-,** называемый *африканским вариантом*, является нестабильным. Он встречается у 10% темнокожих мужчин. Группа вариантов, которые присутствуют у жителей Сардинии, Сицилии, греков, евреев-сефардов и арабов, носит общее название **средиземноморского варианта** и связана с хроническим гемолизом и угрожающей жизни гемолитической болезнью.

Поскольку ген, отвечающий за дефицит Г6ФД, находится на Х-хромосоме, клинический гемолиз более распространен у мужчин. Симптомы могут проявляться у гетерозиготных женщин, у которых случайным образом инактивирована значительная часть нормального гена, а также у гомозиготных женщин с вариантом А- (0,5–1% женщин африканского происхождения).

Клинические проявления

Дефицит Г6ФД характеризуется двумя основными проявлениями. Пациенты с вариантом А- в обычном состоянии имеют нормальные уровни гемоглобина, но серьезная бактериальная инфекция или прием оксидантов вызывает у них **острый эпизод гемолиза**. Во время эпизодов морфология эритроцитов является необычной: они имеют выемки, напоминающие надкусанное печенье. Это области отсутствия ге-

моглобина, которые образуются при фагоцитозе телец Гейнца селезеночными макрофагами; в результате образуются эритроциты с неровными, «обкусанными» краями. Во время гемолитических эпизодов у пациента отмечается желтуха, темная моча из-за пигментов билирубина, гемоглобинурия при внутрисосудистом гемолизе и сниженный уровень гаптоглобина. На начальном этапе гемолиз обычно превышает компенсаторную способность костного мозга и уровень ретикулоцитов остается низким в течение 3–4 дней.

Лабораторные исследования

Диагноз дефицита Г6ФД основан на сниженном образовании НАДФ-Н. Уровень Г6ФД во время острого, тяжелого гемолитического эпизода может быть нормальным, поскольку наиболее дефицитные клетки разрушены и ретикулоциты обогащены Г6ФД. Повторение теста через некоторое время, когда пациент находится в стабильном состоянии тестирование матери, если у мальчика есть подозрение на дефицит Г6ФД; или электрофорез для идентификации специфического варианта, подтверждают диагноз.

Лечение и профилактика

Лечение дефицита Г6ФД поддерживающее. Переливания показаны при выраженных сердечно-сосудистых нарушениях. Поддержание водного баланса и ощелачивание мочи защищают почки от повреждений осажденным свободным гемоглобином. Гемолиз можно предотвратить, избегая известных оксидантов (сульфаниламиды длительного действия, нитрофурантоин, примахин, димеркапрол и нафталин [средство от моли]). Бобы (бобовые культуры) стимулируют гемолиз, особенно у пациентов со средиземноморским вариантом. Потенциальными триггерами гемолиза при дефиците Г6ФД также являются серьезные инфекции.

Дефицит пируваткиназы является менее распространенным, чем дефицит Г6ФД и представляет собой спектр нарушений, вызванных функциональной недостаточностью пируваткиназы. Некоторые пациенты имеют истинно дефицитные состояния, однако у многих наблюдается аномальная кинетика фермента. Метаболическим последствием дефицита пируваткиназы является снижение аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах, что влияет на их выживаемость. Дефицит пируваткиназы является аутосомным нарушением, и большинство больных детей (не рожденных в кровнородственных браках) являются двойными гетерозиготами по двум аномальным ферментам. Гемолиз не усугубляется оксидативным стрессом, поскольку при этом нарушении наблюдается выраженный ретикулоцитоз. Апластические кризы являются потенциально жизнеугрожающими. Поскольку при дефиците пируваткиназы селезенка является местом деструкции эритроцитов, у большинства пациентов наблюдается улучшение состояния и снижается необходимость в трансфузии после спленэктомии.

Мембранные дефекты



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Анемия
Панцитопения

Этиология

Биохимические основы **наследственного сфероцитоза** и **наследственного эллиптоцитоза** сходны. При обоих заболеваниях имеется дефект белкового цитоскелета (спектрин, анкирин, белок полосы 4,2; белок полосы 3 [band 3]), которые лежат в основе липидного бислоя и обеспечивают стабильность мембранной формы эритроцитов. При наследственном сфероцитозе кусочки мембраны отрываются в виде микропузырьков из-за аномального вертикального взаимодействия белков цитоскелета и отделения липидного бислоя от цитоскелета. Когда эритроцит теряет мембрану, форма клетки меняется с двояковогнутого диска на сфероцит. Эритроцит становится менее деформируемым при прохождении через узкие сосуды селезенки. Наследственный эллиптоцитоз является нарушением взаимодействия спектриновых димеров и характерен для представителей африканской расы. Трансмиссия обоих вариантов обычно является аутосомно-доминантной, но часто встречаются также спонтанные мутации, приводящие к наследственному сфероцитозу. **Наследственный пиропойкилоцитоз** (необычная нестабильность эритроцитов при температуре 45 °C) является результатом структурной аномалии спектрина.

Клинические проявления

Наследственный сфероцитоз значительно варьирует по тяжести клинических проявлений: от бессимптомной, хорошо компенсированной, легкой гемолитической анемии, которая может быть диагностирована случайно, до тяжелой гемолитической анемии с задержкой роста, спленомегалией, необходимостью постоянных трансфузий в младенчестве и ранней спленэктомии. Самым распространенным вариантом наследственного эллиптоцитоза является клинически незначимая морфологическая аномалия без укорочения продолжительности жизни эритроцитов. Менее распространенный вариант связан со сфероцитами, овалоцитами и эллиптоцитами с умеренным, обычно компенсированным гемолизом. Гораздо более значительный гемолиз происходит при пиропойкилоцитозе. При наследственном пиропойкилоцитозе периферический мазок крови часто включает эллиптоциты, сфероциты, фрагментированные эритроциты и заметный микроцитоз. У таких пациентов в неонатальный период может быть необычный мазок крови с маленькими фрагментированными эритроцитами.

Лабораторный диагноз

Клинический диагноз наследственного сфероцитоза должен быть заподозрен у пациентов даже с незначительным количеством сфероцитов в мазке крови, поскольку селезенка в первую очередь разрушает сфероциты. Тест на **осмотическую хрупкость** эритроцитов подтверждает наличие сфероцитов и повышает вероятность диагноза. Этот тест является аномальным при любом гемолитическом заболевании, связанном с присутствием сфероцитов (например, при антитело-опосредованном гемолизе). Генетические исследования (мутации гена белка полосы 3) также могут подтвердить диагноз наследственного сфероцитоза.

Лечение

Спленэктомия корригирует анемию и нормализует выживаемость эритроцитов при наследственном сфероцитозе, однако морфологические аномалии сохраняются. Спленэктомия должна выполняться только при тяжелом заболевании с симптомами хронической анемии и задержкой роста. Спленэктомию следует отложить до возраста 5 лет, если позволяют обстоятельства, чтобы минимизировать риск ураганного постспленэктомического сепсиса и максимизировать реакцию антител на поливалентную пневмококковую и менингококковую вакцину. В нескольких публикациях сообщалось о том, что частичная спленэктомия уменьшает гемолитическую анемию, в то же время сохраняя защитную функцию селезенки.

Гемолитические анемии, вызванные нарушениями, не связанными с аномалиями эритроцитов

Этиология и клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Анемия

Изоиммунный гемолиз развивается вследствие активной иммунизации матери против фетальных антигенов, не экспрессируемых материнскими эритроцитами (см. главу 62). Примерами являются антитела к антигенам A, B и Rh D, другим Rh антигенам; Kell, Duffy и другим группам крови. Анти-A и анти-B гемолиз вызывается плацентарным переносом естественных антител от матери, у которой отсутствуют антигены A и B (обычно группа крови O). Положительный результат прямого антиглобулинового теста (**тест Кумбса**) на эритроцитах младенца (рис. 150.4), непрямого антиглобулинового теста на сыворотке матери и наличие сфероцитов и незрелых эритроидных предшественников (эритробластоз) в мазке крови младенца подтверждают диагноз. Изоиммунная гемолитическая болезнь варьирует по степени тяжести. У младенца могут отсутствовать клинические проявления или присутствовать желтуха, выраженная анемия и водянка плода.

Аутоиммунная гемолитическая анемия обычно является острым, самокупирующимся, Кумбс-положительным процессом, который развивается после инфекции (микоплазма, вирус Эпштейна — Барр, другие вирусные инфекции) в результате выработки антител, вызывающих разрушение эритроцитов. Аутоиммунная гемолитическая анемия может быть презентирующим симптомом хронического аутоиммунного заболевания (системная красная волчанка, лимфопролиферативные нарушения, иммунодефицит). Некоторые препараты могут вызвать Кумбс-положительную гемолитическую анемию, образуя гаптены на мембране эритроцитов (пенициллин) или иммунные комплексы (хинидин), которые прикрепляются к мембране эритроцитов. Затем антитела активируют комплемент-индуцированный внутрисосудистый гемолиз. Третий тип медикаментозного иммунного гемолиза развивается во время лечения α-метилдопой и некоторыми другими препаратами. При этом типе длительное воздействие лекарств изменяет мембрану эритроцитов, вызывая образование неоантигенов. Вырабатываются антитела, связывающие эти антигены; это дает положительный результат антиглобулинового теста гораздо чаще, чем вызывает реальный гемолиз. При каждом из этих состояний эритроцит является *невинным свидетелем*.

Вторая форма приобретенной гемолитической болезни вызывается механическим повреждением мембраны эритроцитов во время циркуляции. При **тромботической микроангиопатии** эритроциты захватываются фибриновыми нитями и физически повреждаются силами сдвига во время прохождения через эти нити. Причинами тромботической ангиопатии могут быть гемолитический уремический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, злокачественная гипертензия, токсемия и сверхострое отторжение почечного трансплантата. Тромбоциты обычно крупные, что указывает на их молодость, однако их продолжительность жизни снижена, хотя количество может быть нормальным. При ДВС расходование факторов свертывания больше, чем при других формах тромботической микроангиопатии. В мазке крови обнаруживаются фрагменты эритроцитов (шистоциты), микросфероциты, слезовидные формы и полихромазия. Другие примеры механического повреждения эритроцитов включают столкновение с неэндотелиальными поверхностями (искусственные клапаны

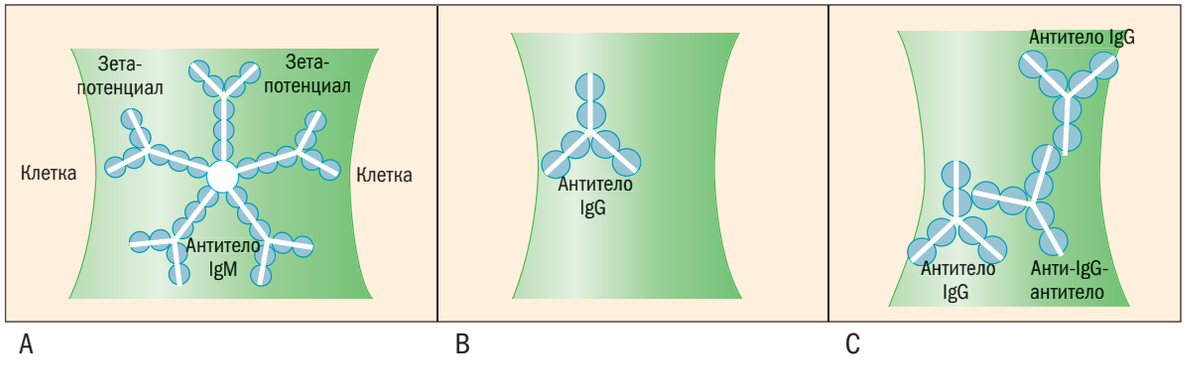


РИС. 150.4 Тест Кумбса, или прямой антиглобулиновый тест. В этом тесте так называемая сыворотка Кумбса, которая распознает человеческий иммуноглобулин (Ig) или комплемент (C), используется для выявления антител или C на поверхности эритроцитов с помощью агглютинации. **(A)**. Антитело IgM может связывать одновременно два эритроцита благодаря множественным антиген-связывающим участкам. Большой размер позволяет IgM преодолеть поверхностные отталкивающие силы (дзета-потенциал) между эритроцитами и вызвать агглютинацию. **(B)** Антитело IgG слишком маленькое, чтобы преодолеть дзета-потенциал и вызвать агглютинацию. **(C)** При добавлении сыворотки Кумбса дзета-потенциал успешно преодолевается, и эритроциты агглютинируют. (Модифицировано из: Ware RE, Rosse WF. Autoimmune hemolytic anemia. In: Orkin SH, Nathan DG, Look AT, Ginsburg D, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003: 530.)

сердца) или усиленный кровоток и силы сдвига при гигантских гемангиомах (**синдром Казабаха — Меррита**).

Изменения содержания липидов в плазме, особенно холестерина, может привести к повреждению мембраны эритроцитов и уменьшению продолжительности их жизни. Липиды плазмы находятся в равновесии с липидами в составе эритроцитарной мембраны. Высокий уровень холестерина повышает мембранный холестерин и увеличивает общую поверхность мембраны, не изменяя при этом объем клетки. Это приводит к образованию **шпоровидных эритроцитов** (акантоцитов), которые обнаруживаются при абеталипопротеинемии и болезнях печени. Гемолиз происходит в селезенке, где низкая деформируемость эритроцитов приводит к их разрушению. Циркулирующие токсины (например, змеиный яд и тяжелые металлы), которые связывают сульфгидрильные группы, могут повредить мембрану эритроцитов и вызвать гемолиз. Эритроциты, имеющие острые неравномерные выросты (эхиноциты), наблюдаются при почечной недостаточности. **Дефицит витамина Е** также может привести к приобретенной гемолитической анемии в результате аномальной чувствительности мембранных липидов к окислительному стрессу. Дефицит витамина Е отмечается у недоношенных младенцев, не получающих витаминные добавки или достаточного питания, у младенцев с выраженной мальабсорбцией (включая кистозный фиброз) и у младенцев с трансфузионной перегрузкой железом, которая может привести к оксидативному стрессу.

Лабораторный диагноз

Мазок периферической крови при аутоиммунной гемолитической анемии обычно выявляет сфероциты и иногда — ядерные эритроциты. Показатели ретикулоцитов варьируют, поскольку у некоторых пациентов количество ретикулоцитов низкое в результате присутствия аутоантител, которые перекрестно реагируют с предшественниками эритроцитов.

Лечение и прогноз

Трансфузия при аутоиммунном гемолизе проблематична из-за трудностей совместимости крови, поскольку аутоантитела реагируют практически со всеми эритроцитами. Помимо **трансфузии**, которая может спасти жизнь пациента, лечение аутоиммунной гемолитической анемии зависит от типа антител. Терапия может включать **кортикостероиды** и иногда **внутривенный иммуноглобулин**. Кортикостероиды снижают клиренс сенсибилизированных эритроцитов в селезенке. При медикаментозном гемолизе отмена препарата обычно приводит к прекращению гемолитического процесса. Более 80% детей с аутоиммунной гемолитической анемией выздоравливают спонтанно.

ГЛАВА 151

Нарушения гемостаза

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Гемостаз является динамическим процессом **коагуляции**, поскольку происходит на участках сосудистого повреждения и включает тщательно регулируемое взаимодействие тромбоцитов, сосудистой стенки и прокоагулянтных и антикоагулянтных белков. После повреждения сосудистого эндотелия субэндотелиальный коллаген вызывает конформационные изменения фактора фон Виллебранда (**ФфВ**), адгезивного белка, с которым тромбоциты связываются через гликопротеиновый рецептор Ib. После адгезии тромбоциты активируются и высвобождают многочисленные внутриклеточные компоненты, включая аденозиндифосфат (АДФ). Эти **активированные тромбоциты** далее вызывают агрегацию дополнительных тромбоцитов. Одновременно тканевый фактор, коллаген и другие белки матрикса активируют коагуляционный каскад, приводя к образованию фермента **тромбина** (рис. 151.1). Тромбин вызывает агрегацию тромбоцитов, положительную ответную активацию факторов 5 и 8, превращение фибриногена в фибрин и активацию фактора 11. Образуется **тромбоцитарный сгусток**, и кровотечение прекращается, обычно в течение 3–7 минут. Выработка тромбина приводит к образованию постоянного сгустка благодаря активации фактора 13, который перекрестно связывает фибрин, формируя стабильный тромб. Наконец, сократительные элементы внутри тромбоцита опосредуют **ретракцию сгустка**. Тромбин также способствует ограничению размера сгустка, связываясь с белком тромбомодулином на интактных эндотелиальных клетках, превращая С-белок в активированный. Тромбин способствует и конечному лизису тромба, активируя превращение плазминогена в плазмин. Все гемостатические процессы тесно взаимосвязаны и протекают на биологических поверхностях, которые опосредуют коагуляцию, обеспечивая непосредственную близость ключевых участников — тромбоцитов, эндотелиальных клеток и субэндотелия — к про- и антикоагулянтным белкам.

Многие считают, что коагуляция имеет **внешний и внутренний пути**, но в реальности они тесно переплетены и не работают независимо друг от друга (рис. 151.2). Для простоты использования факторы коагуляции обозначают арабскими, а не римскими цифрами, чтобы не путать при чтении факторы VII (7) и VIII (8). В живом организме фактор 7 аутокатализируется, образуя небольшое количество фактора 7а. При повреждении тканей высвобождается тканевый фактор, вызывающий взрывную продукцию фактора 7а. **Тканевый фактор** в сочетании с кальцием и фактором 7а активирует факторы 9 и 10. Активация фактора 9 фактором 7а вызывает продукцию тромбина, который, в свою очередь, влияет на фактор 11, приводя к выработке фактора 11а и ускоряя образование тромбина. Этот процесс объясняет, почему дефицит фактора 8 или фактора 9 приводит к серьезным кровотечениям, в то время как дефицит фактора 11 обычно приводит к легким симптомам, а дефицит фактора 12 вообще не вызывает симптомов.

Серия **ингибирующих факторов** служит для строгого регулирования активации коагуляции. **Антитромбин III** инактивирует тромбин и факторы 10а, 9а и 11а. Система **белков С и S** инактивирует активированные факторы 5 и 8, которые являются кофакторами, локализованными в «теназном» и «протромбиназном» комплексах. **Ингибитор пути тканевого фактора**, антикоагулянтный белок, ограничивает активацию коагуляционного каскада факторами 7а и 10а. **Фибринолиз** инициируется действием тканевого

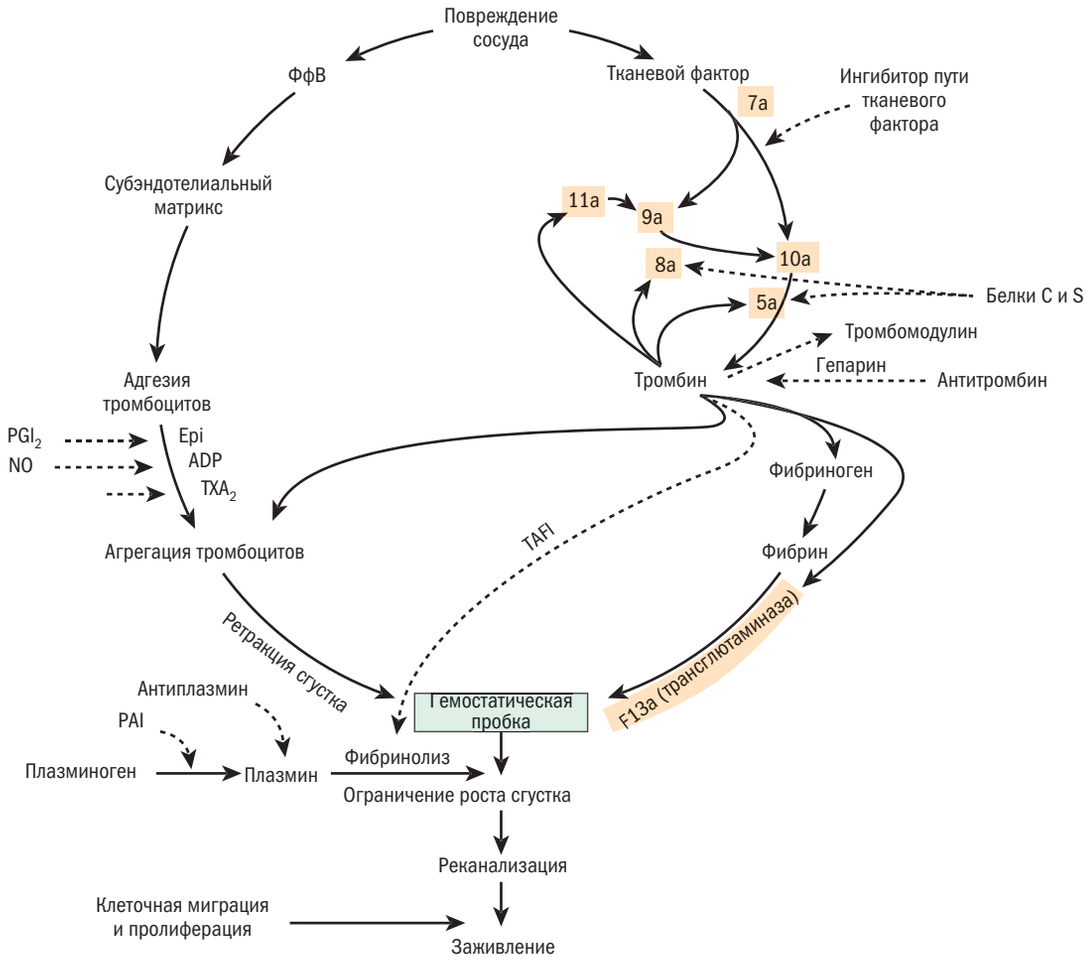


РИС. 151.1 Диаграмма множественных взаимодействий гемостатического механизма. Сплошными линиями показаны реакции, способствующие коагуляции, а прерывистыми — реакции, ингибирующие свертывание. *Сокращения:* Epi — эпинефрин (адреналин), GAGs — гликозаминогликаны, NO — оксид азота, PAI — ингибитор активатора плазминогена, PGI_2 — простагландин I_2 (простациклин), TAFI — тромбин-активированный ингибитор фибринолиза, TXA_2 — тромбоксан A_2, VWF (ФфВ) — фактор фон Виллебранда. (Модифицировано из: *Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 2062.)

активатора плазминогена на плазминоген, вызывая продукцию плазмина, активного фермента, расщепляющего фибрин. Фибринолиз в итоге приводит к растворению сгустка и позволяет возобновиться нормальному кровотоку. Дефицит антикоагулянтных белков может предрасполагать к тромбозу.

ГЕМОСТАЗ В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

У плода фибриноген, фактор 5, фактор 8 и тромбоциты приближаются к нормальным уровням во втором триместре беременности. Уровни других факторов свертывания и антикоагулянтных белков постепенно возрастают на протяжении всего периода гестации. У недоношенных младенцев одновременно существует риск кровотечений и тромбоза, который усиливается многочисленными медицинскими вмешательствами, необходимыми для выхаживания таких младенцев, особенно постоянными артериальными и венозными катетерами. У большинства детей нормальные уровни прокоагулянтных и антикоагулянтных белков достигаются к возрасту 1 года, хотя уровни белка С отстают и нормализуются только в подростковый период.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Этиология и эпидемиология

Важнейшую роль в диагностике нарушений гемостаза (кровотечений и тромбозов) играет **семейный анамнез**. Гемофилия является Х-сцепленным заболеванием и поражает практически только мальчиков. Болезнь фон Виллебранда обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу. При обследовании на тромботические нарушения необходимо принять во внимание случаи тромбов в нижних конечностях и в легких у пациента и в семье; случаи раннего инсульта, сердечных приступов — все эти факторы говорят о наследственной предрасположенности к тромбозу. Причины кровотечений могут быть как гематологическими, так и сосудистыми (негематологическими) (рис. 151.3). Тромботические нарушения могут быть врожденными и приобретенными (таблица 151.1) и часто развиваются после провоцирующего события (центральный катетер, травма, злокачественная опухоль, инфекция, беременность или лечение эстрогенами), которое создает очаг для тромбообразования, или после действия прокоагулянтного стимула.

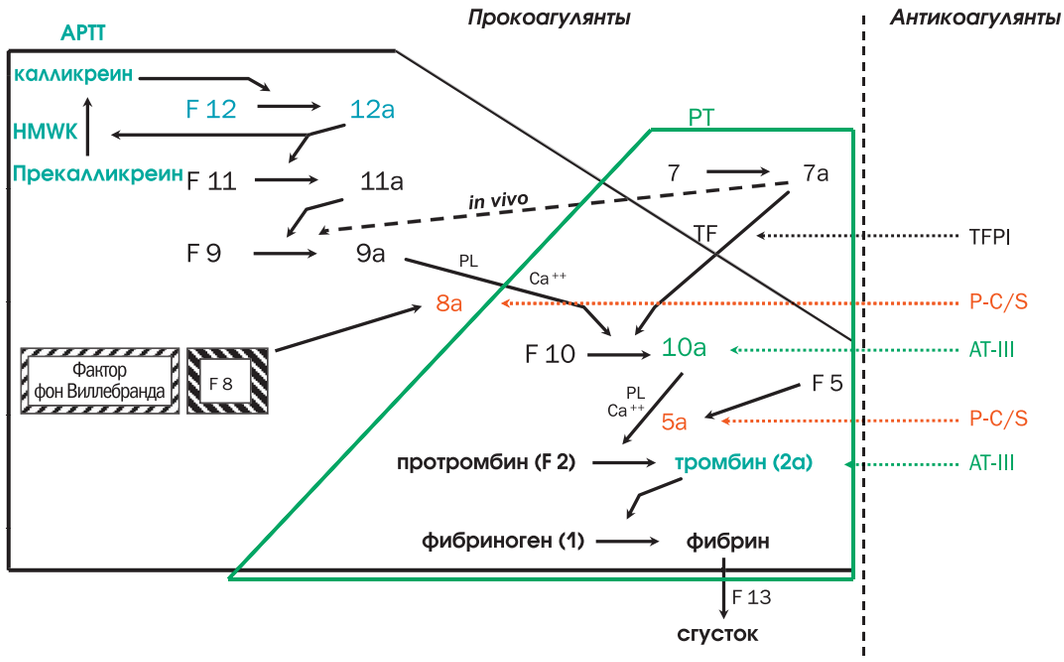


РИС. 151.2 Упрощенный путь свертывания крови. Область внутри сплошной черной линии представляет собой внутренний путь, измеряемый активированным частичным тромбопластиновым временем (aPTT). Область, ограниченная зеленой линией, представляет собой внешний путь, измеряемый протромбиновым временем (PT). Область, охватываемая обеими линиями, представляет общий путь. *Сокращения:* ATIII — антитромбин III, F — фактор, HMWK — кининоген с высоким молекулярным весом, P-C/S — белок C/S, PL — фосфолипид, TFPI — ингибитор пути тканевого фактора. (Модифицировано из: *Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 2061.)

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желудочно-кишечное кровотечение
Кровотечение
Петехии/пурпура

Пациенты с нарушениями гемостаза могут жаловаться на кровотечение или тромбообразование. Возраст начала кровотечений указывает на врожденный или приобретенный характер проблемы. **Источник кровотечения** (кожно-слизистое или более глубокое) и **степень повреждения** (спонтанно заживающее или серьезное) указывают на тип и тяжесть нарушения. Известно, что определенные препараты (аспирин и вальпроевая кислота) усиливают уже имеющееся кровотечение, поскольку нарушают функцию тромбоцитов.

Физикальный осмотр должен выявить наличие кровоточивых участков на коже и слизистых оболочках и более глубокие источники кровотечения: кровоизлияния в мышцы, полости суставов, внутренние органы. Термином «**петехии**» обозначают пятнышки размером менее 2 мм, не бледнеющие при надавливании. **Пурпура** представляет собой группу расположенных близко друг к другу петехий; **экхимозы** (синяки) являются изолированными повреждениями, более крупными, чем петехии; а **гематомы** — это приподнятые пальпируемые экхимозы.

При физикальном осмотре следует обратить внимание на другие признаки, которые могут указывать на фоновое заболевание: лимфаденопатию, спленомегалию, васкулитную сыпь, в также хронические заболевания печени и почек. При

ТАБЛИЦА 151.1 Распространенные состояния гиперкоагуляции

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
Фактор V Лейден (резистентность активированного белка C)
Протромбин 20210
Дефицит белка C
Дефицит белка S
Дефицит антитромбина III
Дефицит плазминогена
Дисфибриногенемия
Гомоцистеинурия
ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
Постоянные катетеры
Волчаночный антикоагулянт/антифосфолипидный синдром
Нефротический синдром
Злокачественные опухоли
Беременность
Противозачаточные препараты
Аутоиммунные заболевания
Иммобилизация/хирургические операции
Травма
Инфекции
Воспалительное заболевание кишечника

(Источник: *Scott JP. Bleeding and thrombosis.* In: Kliegman RM, ed. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Practice; Philadelphia: WB Saunders; 1996.)



РИС. 151.3 Распространенные причины кровотечений. *Сокращения:* ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГУС — гемолитический уремический синдром, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, СКВ — системная красная волчанка, TAR — тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей (синдром).

тромбах глубоких вен конечности или органы могут быть теплыми на ощупь, опухшими, лилово-красными и болезненными, однако иногда внешние признаки отсутствуют. При **артериальных тромбах** конечности резко болезненные, бледные, плохо перфузируемые. Артериальные тромбы внутренних органов имеют признаки и симптомы инфаркта.

Лабораторные исследования

Скрининговые лабораторные исследования у пациентов с кровотечениями включают определение **количества тромбоцитов, протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени,** уровня **фибриногена** и **времени кровотечения**, а также другие скрининговые тесты функции тромбоцитов. Многие лаборатории вместо определения времени кровотечения в качестве скринингового инструмента применяют анализатор функции тромбоцитов (АФТ) для оценки возможных аномалий и выявления болезни фон Виллебранда. АФТ имеет различную чувствительность и специфичность для разных нарушений свертывания крови. Нет единого теста, который мог бы выявить все нарушения гемокоагуляции. Результаты скрининговых тестов варьируют в зависимости от типа нарушения (таблица 151.2).

Дифференциальный диагноз

Аномалии тромбоцитов

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровотечение
Петехии/пурпура

Количество тромбоцитов менее 150 000/мм^3 означает **тромбоцитопению**. Кожно-слизистые кровотечения являются отличительным признаком аномалий тромбоцитов, включая тромбоцитопению. Риск кровотечений примерно коррелирует с количеством тромбоцитов. Дети, у которых количество тромбоцитов выше 80 000/мм^3, способны выдерживать практически все гемостатические потрясения, за исключением экстремальных, таких как хирургическая операция или серьезная травма. Дети, у которых количество тромбоцитов не превышает 20 000/мм^3, имеют риск спонтанного кровотечения. Эти общие положения модифицируются такими факторами, как возраст тромбоцитов (молодые крупные тромбоциты обычно функционируют лучше, чем старые) и наличие ингибиторов тромбоцитарной функции, таких как антитела, препараты (особенно аспирин), продукты дегенерации фибрина и токсины, образующиеся при заболеваниях печени и почек. Размер тромбоцитов обычно измеряется как средний объем тромбоцитов (СОТ). Этиология тромбоцитопении (рис. 151.4) может быть сгруппирована в три механизма:

1. Снижение выработки тромбоцитов.
2. Повышенная деструкция.
3. Секвестрация.

Тромбоцитопения, вызванная снижением выработки тромбоцитов

Первичные нарушения мегакариопоэза (продукции тромбоцитов) в детстве являются редкими, за исключением случаев, когда они являются частью апластического синдрома. **Тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей** (TAR-синдром [thrombocytopenia with absent radii]) характеризуется тяжелой степенью тромбоцитопении в сочетании с ортопедическими аномалиями, особенно аномалиями верхних конечностей. Обычно со временем тромбоцитопения снижается. **Амегакариоцитарная тромбоцитопения** прояв-

ТАБЛИЦА 151.2 Скрининговые тесты на нарушения свертывания крови

ТЕСТ	ТЕСТИРУЕМЫЙ МЕХАНИЗМ	НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ	НАРУШЕНИЕ
Протромбиновое время	Внешний и общий пути	< 12 сек. после неонатального периода; 12–18 сек. у доношенных новорожденных	Дефект витамин К-зависимых факторов; геморрагическая болезнь новорожденных, мальабсорбция, болезнь печени, ДВС, пероральные антикоагулянты, проглатывание крысиного яда
Активированное частичное тромбопластиновое время	Внутренний и общий пути	70 сек. у доношенных новорожденных; 25–40 сек. после неонатального периода	Гемофилия, болезнь фон Виллебранда, гепарин, дефицит факторов 11 и 12, волчаночный антикоагулянт
Тромбиновое время	Превращение фибриногена в фибрин	12–17 сек. у доношенных новорожденных; 10–15 сек. после неонатального периода	Продукты расщепления фибрина, ДВС, гипофибриногенемия, гепарин, уремия
Время кровотечения	Гемостаз, функция капилляров и тромбоцитов	3–7 мин. после неонатального периода	Дисфункция тромбоцитов, тромбоцитопения, болезнь фон Виллебранда, аспирин
Количественный анализ	Количество тромбоцитов	150 000–450 000/мл	Дифференциальный диагноз тромбоцитопении (см. рис. 151.4)
АФТ	Время свертывания		
Мазок крови	Количество и размер тромбоцитов; морфология эритроцитов	—	Крупные тромбоциты указывают на периферическую деструкцию; фрагментированные неправильной формы эритроциты указывают на микроангиопатический процесс (например, ГУС, гемангиому, ДВС)

Сокращения: АФТ — анализатор функции тромбоцитов, ГУС — гемолитический уремический синдром, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

ляется при рождении или вскоре после рождения тяжелой тромбоцитопенией при отсутствии других врожденных аномалий. При этом нарушении в костном мозге отсутствуют мегакариоциты, и заболевание обычно прогрессирует до аплазии всех гемопоэтических ростков.

Приобретенная тромбоцитопения в результате сниженной продукции редко является изолированным нарушением. Чаще она наблюдается в контексте **панцитопении, связанной с дисфункцией костного мозга** в результате инфильтративных или апластических процессов. Некоторые химиотерапевтические препараты могут избирательно повлиять на мегакариоциты больше, чем на другие элементы костного мозга. **Цианотический врожденный порок сердца с полицитемией** часто ассоциируется с тромбоцитопенией, однако она редко бывает тяжелой или приводит к значительным кровотечениям. Врожденные (TORCH-инфекции: токсоплазмоз, другие [сифилис, varicella-zoster, парвовирус B19], краснуха, цитомегаловирус, герпес) или приобретенные **вирусные инфекции** (вирус иммунодефицита человека [ВИЧ], вирус Эпштейна — Барр, корь) и некоторые **препараты** (противосудорожные, цитотоксические, гепарин, хинидин) могут вызвать тромбоцитопению. Постнатальные инфекции и лекарственные реакции обычно вызывают транзиторную тромбоцитопению, в то время как врожденные инфекции могут привести к длительной супрессии функции костного мозга.

Тромбоцитопения, вызванная периферическим разрушением тромбоцитов

Этиология

У детей, которые выглядят здоровыми, **иммуно-опосредованные механизмы** являются самой частой причиной тромбоцитопении, вызванной быстрым периферическим разрушением покрытых антителами тромбоцитов ретикулоэндотелиальными клетками. **Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура** (НАТП) является результатом сенсибилизации матери к антигенам, присутствующим на фетальных тромбоцитах. Антитела пересекают плаценту и атакуют тромбоциты плода (см. главу 59). Многие тромбоцитарные аллоантигены были идентифицированы и секвенированы, что позволяет проводить пренатальную диагностику в ситуациях высокого риска. Матери с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (материнская ИТП) или с ИТП в анамнезе могут пассивно передавать плоду антитромбоцитарные антитела, что приводит к развитию неонатальной тромбоцитопении (см. главу 59). Количество материнских тромбоцитов иногда является полезным индикатором вероятности развития заболевания у младенца.

Клинические проявления

У младенцев с НАТП существует риск **внутричерепного кровоизлияния**, которое может развиться внутриутробно или в процессе родов. При ИТП самый высокий риск существует при прохождении плода через родовой канал, когда сдавливание головы может вызвать кровоизлияние. Для измерения фетальных тромбоцитов может использоваться образец крови из скальпа или из пуповины.

Лечение

Назначение внутривенного иммуноглобулина до родов повышает уровень тромбоцитов у плода и может уменьшить тромбоцитопению у младенцев с НАТП и ИТП. Рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения, чтобы снизить риск кровоизлияния в ЦНС (см. главу 59). Новорожденные с тяжелой тромбоцитопенией (< 20 000/мм^3) могут получать внутривенный иммуноглобулин или кортикостероиды, пока тромбоцитопения не снизится. При необходи-

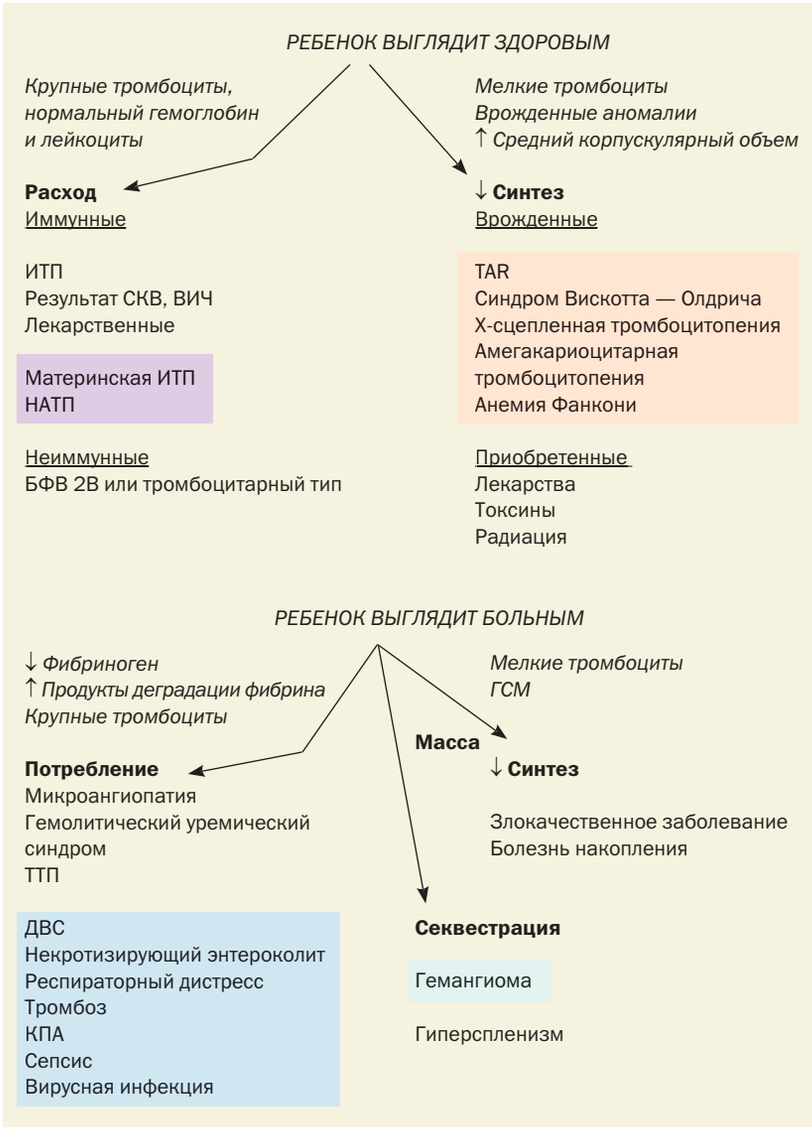


РИС. 151.4 Дифференциальный диагноз детских тромбоцитопенических синдромов. Синдромы первоначально делятся на основании клинической картины. Ключевые диагностические признаки даны курсивом. Механизмы и нарушения, вызывающие эти признаки, даны в нижней части рисунка. Нарушения, часто встречающиеся у новорожденных, указаны в рамках. *Сокращения:* ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ГСМ — гепатоспленомегалия, ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, НАТП — неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, СКВ — системная красная волчанка, TAR — тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей, ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, КПА — катетер пупочной артерии, БФВ — болезнь фон Виллебранда. (Источник: *Scott JP. Bleeding and thrombosis*. In: Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, eds. *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Practice*; Philadelphia: Saunders; 2004: 920.)

мости младенцам с НАТП могут быть перелиты отмытые материнские тромбоциты.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Этиология

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей (детская ИТП) является распространенным заболеванием, которое обычно развивается после острой вирусной инфекции. Детская ИТП вызывается антителами (IgG и IgM), которые связываются с мембраной тромбоцитов. Это приводит к Fc-рецептор-опосредованному разрушению покрытых антителами тромбоцитов в селезенке. Редко ИТП может быть презентирующим симптомом аутоиммунного заболевания, например системной красной волчанки (СКВ).

Клинические проявления

У маленьких детей ИТП проявляется через 1–4 недели после вирусного заболевания, когда внезапно появляются петехии, пурпура, носовые кровотечения, которые сопровождаются выраженной тромбоцитопенией. Значительная аденопатия или гепатоспленомегалия не характерны; количество эритроцитов и лейкоцитов обычно в норме.

Диагноз

Диагноз ИТП обычно основан на клинической картине и подсчете тромбоцитов и не требует исследования костного мозга. Тем не менее при атипичных проявлениях исследование костного мозга показано для исключения инфильтративных (лейкоз) или апластических (апластическая анемия) процессов. При ИТП анализ костного мозга выявляет повышение мегакариоцитов и нормальные эритроидные и миелоидные элементы.

Лечение и прогноз

Терапия редко показана при количестве тромбоцитов > 30 000/мм^3. Лечение не влияет на долговременный результат и направлено на быстрое повышение числа тромбоцитов. При умеренных и сильных кровотечениях с выраженной тромбоцитопенией (< 10 000/мм^3) терапевтические опции включают **преднизон** со стартовой дозой 2 мг/кг/сутки в течение 2 недель или внутривенный иммуноглобулин 1г/кг/сутки в течение 1–2 дней. Эти методы скорее снижают скорость клиренса сенсибилизированных тромбоцитов, чем выработку антител. Выбор оптимальной терапии является проблематичным. Спленэктомия показана при острой ИТП и жизнеугрожающем кровотечении. Примерно у 80% детей ИТП разрешается спонтанно в течение 6 месяцев после постановки диагноза. Серьезные кровотечения, особенно внутричерепные, развиваются менее чем у 1% пациентов с ИТП. Данных о том, что раннее начало терапии предотвращает внутричерепное кровоизлияние, нет.

ИТП, которая длится 6–12 месяцев, классифицируется как хроническая. Повторные курсы внутривенного иммуноглобулина, внутривенного анти-D и высокие пульсовые дозы стероидов позволяют отсрочить необходимость спленэктомии. Вторичные причины хронической ИТП, особенно СКВ и ВИЧ-инфекция, должны быть исключены. Спленэктомия вызывает ремиссию у 70–80% пациентов с хронической детской ИТП. Риски, связанные со спленэктомией (операция; сепсис, вызванный инкапсулированными бактериями; легочная гипертензия), должны быть тщательно взвешены по отношению к риску кровотечений.

Другие нарушения

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Петехии/пурпура
Эозинофилия
Возвратные инфекции

Синдром Вискотта — Олдрича является Х-сцепленным нарушением, которое характеризуется гипогаммаглобинемией, экземой и тромбоцитопенией, вызванной молекулярным дефектом белка цитоскелета, общего для лимфоцитов и тромбоцитов (см. главу 74). В мазке периферической крови видны мелкие тромбоциты. Тем не менее тромбоцитопения часто улучшается после спленэктомии. Трансплантация гемопоэтических стволовых слеток излечивает иммунодефицит и тромбоцитопению. Семейная Х-сцепленная тромбоцитопения может рассматриваться как вариант синдрома Вискотта — Олдрича или мутация гена *GATA1*. Аутосомная макротромбоцитопения вызвана делецией в хромосоме 22q11 или 22q12.

Тромботическая микроангиопатия вызывает тромбоцитопению, анемию в результате внутрисосудистого разрушения эритроцитов и в некоторых случаях — снижение факторов свертывания. Дети с тромботической микроангиопатией обычно находятся в тяжелом состоянии. У ребенка с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) отложение фибриновых нитей внутри сосудов и активация тромбина и плазмина приводит к распространенным гемостатическим нарушениям с активацией и клиренсом тромбоцитов. **Гемолитический уремический синдром** развивается в результате воздействия токсина, который вызывает повреждение эндотелия, отложение фибрина, активацию и клиренс тромбоцитов (см. главу 164). При **тромботической тромбоцитопенической пурпуре** расход тромбоцитов, ускоренный врожденным или приобретенным дефицитом металлопротеиназы, расщепляющей фактор фон Виллебранда (ФфВ), по всей вероятности является первичным процессом с умеренным отложением фибрина и разрушением эритроцитов.

Нарушения функции тромбоцитов

Этиология

Первичные нарушения тромбоцитарной функции могут быть связаны с рецепторами к белкам адгезии на мембранах тромбоцитов. Дефицит комплекса гликопротеина Ib (рецептор к ФфВ) вызывает **синдром Бернара — Сулье.** Дефицит гликопротеина IIb-IIIa (рецептор к фибриногену) вызывает **тромбастению Гланцмана**. Небольшие аномалии агрегации и высвобождения тромбоцитов, выявляемые с помощью агрегометрии тромбоцитов, являются гораздо менее распространенными. Вторичные нарушения, вызванные токсинами и лекарственными препаратами (уремия, вальпроевая кислота, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты и инфекции), могут стать причиной широкого спектра дисфункций тромбоцитов.

Клинические проявления

Проявлениями дисфункции тромбоцитов могут быть кожно-слизистые кровотечения, увеличенное время кровотечения или длительное время свертывания; эти нарушения могут быть первичными или вторичными. Время кровотечения является нечувствительным методом скрининга при легкой и умеренной дисфункции тромбоцитов, но значительно увеличено при тяжелых нарушениях, таких как синдром Бернара — Сулье или тромбастения Гланцмана.

Аномалии факторов свертывания

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровотечение

Этиология

Наследственные дефициты большинства прокоагулянтных белков приводят к кровотечениям. Гены фактора 8 и фактора 9 находятся на Х-хромосоме, тогда как все остальные факторы закодированы на аутосомах. **Дефицит факторов 8 и 9** является самым распространенным тяжелым наследственным нарушением свертывания; болезнь фон Виллебранда — самое распространенное врожденное нарушение свертывания. Из всех прокоагулянтных белков низкие уровни так называемых контактных факторов (прекалликреин, кининоген с высоким молекулярным весом и фактор Хагемана — фактор 12) увеличивают активированное частичное тромбопластиновое время, однако не связаны с предрасположенностью к кровотечениям.

Гемофилия

Этиология

Гемофилия А (дефицит фактора 8) встречается с частотой 1 случай на 5000 мужчин. **Гемофилия В** (дефицит фактора 9) встречается реже (1 : 25 000). Клинически два этих заболевания неразличимы и отличаются только по виду терапии (таблица 151.3). Недостаток фактора 8 или фактора 9 задерживает выработку тромбина, который является важнейшим элементом формирования нормального функционального фибринового сгустка и уплотнения тромбоцитарной пробки, образующейся на месте повреждения сосуда. Тяжесть заболевания определяется степенью дефицита фактора свертывания.

Клинические проявления

У пациентов с тяжелой гемофилией (содержание фактора 8 или фактора 9 менее 1%) **кровотечения** возникают **спонтанно** или при незначительной травме. При умеренной гемофилии (содержание фактора 8 или фактора 9 — 1–5%) эпизоды кровотечения вызываются травмами средней тяжести. Легкая гемофилия (> 5% фактора 8 или фактора 9) приводит к кровотечениям при серьезной травме и не вызывает спонтанных кровотечений. Легкая гемофилия может оставаться недиагностированной годами, тогда как тяжелая форма становится очевидной в младенческом возрасте, особенно когда ребенок начинает ходить. При тяжелой гемофилии происходят кровоизлияния в мышцы и суставы (**гемартроз**).

Лабораторные исследования

Диагноз ставится на основании увеличения **активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ)**. АЧТВ отражает активацию поверхностно-активными агентами внутреннего пути коагуляции, в котором факторы 8

ТАБЛИЦА 151.3 Сравнение гемофилии А, гемофилии В и болезни фон Виллебранда

ПРИЗНАК	ГЕМОФИЛИЯ А	ГЕМОФИЛИЯ В	БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА
Наследование	Х-сцепленное	Х-сцепленное	Аутосомно-доминантное
Дефицит фактора	Фактор 8	Фактор 9	ФфВ, фактор 8
Участки кровоточивости	Мышцы, суставы, хирургические раны	Мышцы, суставы, хирургические раны	Слизистые оболочки, кожа, хирургические раны, менструации
Протромбиновое время	Норма	Норма	Норма
Активированное частичное тромбопластиновое время	Увеличено	Увеличено	Увеличено или норма
Время кровотечения (АФТ-100)	Норма	Норма	Увеличено или норма
Коагулянтная активность фактора 8	Низкая	Низкая	Низкая или норма
ФфВ антиген	Норма	Норма	Низкий
ФфВ активность	Норма	Норма	Низкая
Фактор 9	Норма	Норма	Норма
Агглютинация тромбоцитов, вызванная ристоцетином	Норма	Норма	Нормальная, низкая или повышенная при низкой дозе ристоцетина
Агрегация тромбоцитов	Норма	Норма	Норма
Лечение	Десмопрессин (DDAVP)* или рекомбинантный фактор 8	Рекомбинантный фактор 9	Десмопрессин (DDAVP)* или концентрат ФфВ

* При мягкой и умеренной гемофилии А или болезни фон Виллебранда типа 1.
Сокращения: АФТ — анализатор функции тромбоцитов, ФфВ — фактор фон Виллебранда.

и 9 играют ключевую роль. При дефиците этих факторов аЧТВ значительно увеличивается, но должно возвращаться к норме при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой в отношении 1 : 1. Если аЧТВ выходит за пределы нормы, необходимы **анализы отдельных факторов свертывания** для установления точного диагноза (таблица 151.2) и выбора заместительной терапии. Возможна пренатальная диагностика заболевания и носительства с использованием молекулярных методов.

Лечение

Ранняя адекватная заместительная терапия является основой успешного лечения гемофилии. Острые эпизоды кровотечений лечатся на дому, после того как пациент достиг определенного возраста, а его родители получили навыки оказания помощи. Кровотечения, связанные с операциями, травмами, удалением зубов часто можно прогнозировать и предотвращать адекватной заместительной терапией. Профилактическая терапия, начатая в младенческом возрасте, значительно снизила вероятность хронической атропатии у детей с гемофилией. При кровотечениях, угрожающих жизни, необходимы уровни факторов 8 или 9 не менее 80–100% нормы. При легких и умеренных кровотечениях (гемартрозах) достаточными являются следующие уровни: 40% для фактора 8 и 30–40% для фактора 9. Дозу можно рассчитать, исходя из того, что 1 Ед/кг фактора 8 повышает уровень фактора в плазме на 2%, а 1,5 Ед/кг рекомбинантного фактора 9 повышает его уровень в плазме на 1%.

$$\text{Доза для фактора 8} = \text{требуемый уровень (\%)} \times 0{,}5$$

или

$$\text{Доза рекомбинантного фактора 9} = \text{требуемый уровень (\%)} \times \text{вес (кг)} \times 1{,}5$$

Десмопрессин ацетат является синтетическим аналогом вазопрессина с минимальным вазопрессорным эффектом. Десмопрессин в 3–4 раза увеличивает первоначальный уровень фактора 8 у пациентов с легкой и умеренной (но не тяжелой) гемофилией А, однако не влияет на уровень фактора 9. Если возможно достижение адекватных гемостатических уровней, десмопрессин является терапией выбора при легкой и умеренной гемофилии А. Аминокапроновая кислота является ингибитором фибринолиза и может быть полезна при кровотечениях в полости рта.

Раньше пациенты, лечившиеся концентратами факторов 8 и 9, полученными из большого пула доноров плазмы, подвергались риску заражения **гепатитом B, C и D** и **ВИЧ**. Концентраты рекомбинантных факторов 8 и 9 безопасны в отношении передачи вирусных заболеваний. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) является самой распространенной причиной смерти более старших пациентов с гемофилией, получавших факторы свертывания из донорской плазмы. У многих пациентов старшего возраста также отмечается гепатит С.

Ингибиторы — это антитела IgG, направленные против перелитых факторов 8 или 9 у пациентов с врожденным дефицитом. Ингибиторы появляются у 15% пациентов с выраженным дефицитом фактора 8 и реже встречаются у пациентов с дефицитом фактора 9. Титр ингибиторов может быть высоким или низким; они могут демонстрировать анамнестический ответ на терапию. Кровотечения у пациентов с ингибиторами трудно поддаются лечению. При низких титрах ингибиторов опции включают непрерывные инфузии фактора 8. При высоких титрах необходимы продукты, способные обходить ингибитор, чаще всего это рекомбинантный фактор 7a. Концентраты активированных протромбиновых комплексов, в прошлом использовавшиеся для лечения пациентов с ингибиторами, парадоксально повышают риск тромбоза, приводя к фатальным осложнениям, таким как инфаркт миокарда. При длительном лечении пациентов с ингибиторами формирование иммунотолерантности благодаря постоянным инфузиям недостающего фактора, с или без иммуносупрессии, оказывает положительный эффект.

Раннее назначение заместительной терапии и постоянная профилактика, начатая в детстве, позволяют предотвратить хроническую болезнь суставов, связанную с гемофилией.

Болезнь фон Виллебранда

Этиология

Болезнь фон Виллебранда является распространенным нарушением (1% населения), вызванным дефицитом фактора фон Виллебранда (ФфВ), адгезивного белка, выполняющего две функции: создание мостика между субэндотелиальным коллагеном и тромбоцитами, и связывание и защита циркулирующего фактора 8 от быстрого выведения из кровотока. Болезнь фон Виллебранда обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак, и редко, как аутосомно-рецессивный. Дефицит ФфВ может быть количественным (частичный = тип 1, абсолютный = тип 3), или фактор может быть качественно аномальным (тип 2 = диспротеинемия). Примерно 80% пациентов имеют классическую болезнь фон Виллебранда (тип 1) (дефицит ФфВ легкий или умеренный). Различают несколько других клинических подтипов с разными подходами к терапии.

Клинические проявления

Кожно-слизистые кровотечения, носовые кровотечения, кровоточивость десен, синяки и меноррагия являются характерными проявлениями болезни фон Виллебранда. При тяжелой форме болезни дефицит фактора 8 может быть настолько выраженным, что проявления сходны с гемофилией А (гемартроз). Лабораторные признаки болезни фон Виллебранда отличаются от гемофилии А и В (таблица 151.3).

Лабораторные исследования

Анализ ФфВ требует оценки количества белка, обычно измеряемого иммунологически как антиген ФфВ (ФфВ-аг). Активность ФфВ (ФфВ-акт) измеряется функционально с помощью теста на ристоцетин-кофактор (ФфВ-ко), в котором антибиотик ристоцетин используется для того, чтобы индуцировать связывание ФфВ с тромбоцитами. Мультимерный тест ФфВ позволяет оценить строение белка и помогает выявить качественные нарушения (тип 2 = диспротеинемия).

Лечение

Лечение болезни фон Виллебранда зависит от тяжести кровотечений. **Десмопрессин** является терапией выбора при большинстве эпизодов у пациентов с типом 1 и у некоторых пациентов с типом 2. Если необходимы высокие уровни ФфВ, которые невозможно достичь с помощью десмопрессина, может быть назначен вирус-инактивированный **ФфВ-содержащий концентрат** (Humate P). Доза рассчитывается так же, как доза фактора 8 при гемофилии. Не следует использовать криопреципитаты, поскольку они не являются вирус-инактивированными. Следует ввести пациенту вакцину против гепатита В перед назначением любых продуктов плазмы. Как и при других нарушениях свертываемости, необходимо избегать аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Дефицит витамина К

Дефицит витамина К рассматривается в главах 27 и 31.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Кровотечение
Петехии и пурпура

Этиология

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) является нарушением, при котором активация механизма коагуляции обычно связана с шоком. Нормальный гемостаз представляет собой баланс между кровотечением и тромбозом. При ДВС этот баланс нарушен тяжелым заболеванием, и у пациента активируется коагуляция (тромбоз), опосредованная тромбином, и фибринолиз, опосредованный плазмином (кровотечение). Факторы коагуляции, особенно тромбоциты, фибриноген и факторы 2, 5 и 8, расходуются так же, как и антикоагулянтные белки, особенно антитромбин, белок С и плазминоген. Эндотелиальное повреждение, высвобождение из тканей тромбопластических прокоагулянтных факторов, или (редко) экзогенные факторы (змеиный яд) непосредственно активируют механизм свертывания (таблица 151.4).

Клинические проявления

Диагноз ДВС можно заподозрить на основании клинической картины и подтвердить результатами лабораторных тестов, показывающих снижение **тромбоцитов и фибриногена**, связанное с увеличением протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени и повышением уровней D-димера, образующегося после разрушения кровяного сгустка плазмином (таблица 151.5). У некоторых пациентов ДВС может развиваться более медленно с некоторой степенью компенсации. У тяжелобольных пациентов внезапно начавшееся кровотечение после введения в вену иглы или хирургического надреза, желудочно-кишечное или легочное кровотечение, петехии, экхимозы, признаки периферической гангрены или тромбоза указывают на ДВС.

Лечение

Лечение ДВС является проблемой. Клинические рекомендации включают следующие пункты: терапия основного заболевания, вызвавшего ДВС; **поддерживающие меры**, такие как коррекция гипоксии, ацидоза и слабой перфузии; восполнение дефицита факторов свертывания, тромбоцитов и антикоагулянтных белков с помощью переливания.

Гепарин может использоваться для лечения выраженного артериального или венозного тромбоза, если одновременно не присутствует угрожающее жизни кровотечение.

Тромбоз

Этиология

Наследственная предрасположенность к **тромбозу** (таблица 151.1) может быть вызвана дефицитом антикоагулянтных белков (**белка С или S, антитромбина** или **плазминогена**) (рис. 151.5); аномалией прокоагулянтного белка, которая делает его устойчивым к протеолизу соответствующим ингибитором (**фактор V Лейден**); мутацией, приводящей к повышенному уровню прокоагулянтных белков (протромбин

ТАБЛИЦА **151.4**	Причины диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИНФЕКЦИИ	
Менингококцемия (молниеносная пурпура)	
Другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus, Salmonella, Escherichia coli*)	
Риккетсии (пятнистая лихорадка Скалистых гор)	
Вирусы (цитомегаловирус, герпесвирус, геморрагические лихорадки)	
Малярия	
Грибковые инфекции	
ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ	
Повреждение центральной нервной системы (обширная травма головы)	
Множественные переломы с жировыми эмболами	
Размозжение тканей	
Глубокий шок или асфиксия	
Переохлаждение или перегревание	
Массивные ожоги	
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ	
Острый промиелоцитарный лейкоз	
Острый монобластный или миелоцитарный лейкоз	
Распространенные опухоли (нейробластома)	
ЯДЫ И ТОКСИНЫ	
Укус змеи	
Укус насекомого	
МИКРОАНГИОПАТИИ	
Тяжелая тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	
Гемолитический уремический синдром	
Гигантская гемангиома (синдром Казабаха — Меррита)	
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Молниеносный гепатит	
Тяжелое воспалительное заболевание кишечника	
Синдром Рейе	
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Дефицит антитромбина III	
Гомозиготная форма дефицита белка С	
НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	
Токсемия матери	
Инфекция стрептококком группы В	
Отслойка плаценты	
Тяжелый респираторный дистресс-синдром	
Некротизирующий энтероколит	
Врожденные вирусные инфекции (цитомегаловирус или герпесвирус)	
Фетальный эритробластоз	
РАЗЛИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ/СОСТОЯНИЯ	
Острое отторжение трансплантата	
Острая гемолитическая трансфузионная реакция	
Тяжелое коллагеновое сосудистое заболевание	
Болезнь Кавасаки	
Гепарин-индуцированный тромбоз	
Инфузия концентрата активированного протромбинового комплекса	
Гиперпирексия/энцефалопатия; синдром геморрагического шока	

(Источник: *Scott JP. Bleeding and thrombosis*. In: Kliegman RM, ed. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Practice; Philadelphia: WB Saunders; 1996.)

20210), или повреждением эндотелиальных клеток (**гомоцистеинемия**). Новорожденные с дефицитными синдромами особенно подвержены тромбозу. У новорожденных с гомозиготной формой дефицита белка С может развиться молниеносная пурпура или тромбоз основных артерий и вен, или тех и других. У многих пациентов с наследственной предрасположенностью к тромбозу симптомы могут появиться в подростковом или юношеском возрасте. Дефицит белка С, который проявляется во взрослом возрасте, обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак, а гомозиготная форма — как аутосомно-рецессивный. Дефицит белка S или антитромбина III наследуется по аутосомно-доминантному типу. Лейденская мутация фактора 5 является самой распространенной наследственной причиной предрасположенности к тромбозу и встречается у 3–5% белого населения. **Приобретенные антифосфолипидные антитела** (антикардиолипин и волчаночный антикоагулянт) также предрасполагают к тромбозу.

Клинические проявления

Новорожденные и подростки представляют собой две группы педиатрических пациентов, наиболее подверженных тромбоэмболии. Постоянные катетеры, васкулиты, сепсис, длительная неподвижность, нефротический синдром, коагулопатии, травмы, инфекции, хирургические операции, воспалительное заболевание кишечника, оральные контрацептивы, беременность и аборт являются факторами, предрасполагающими к тромбозу. Проявления легочной тромбоэмболии варьируют от отсутствия симптомов до боли в груди, сниженных сердечных тонов, громкого S_2, цианоза, тахипноэ и гипоксемии.

Диагностические и визуализационные исследования

Венозный тромбоз выявляется неинвазивными методами (компрессионное или допплеровское ультразвуковое исследование). «Золотым стандартом» является венограмма.

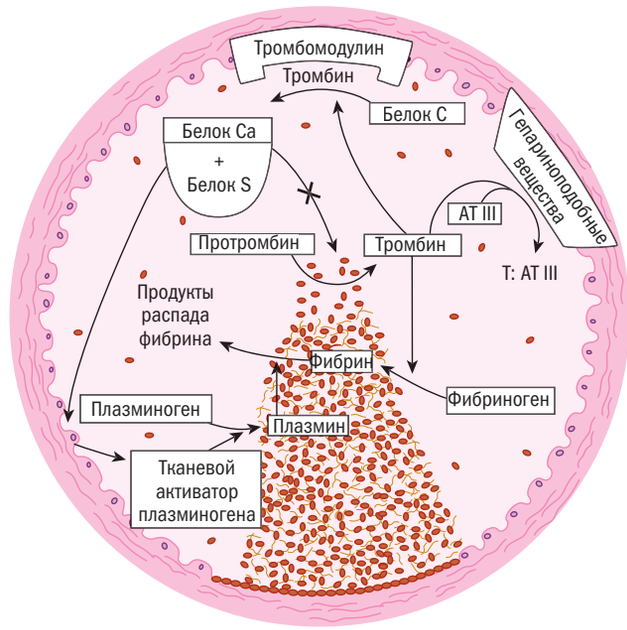


РИС. 151.5 Образование гемостатической пробки на участке сосудистого повреждения. Три основных физиологических антикоагулянтных механизма — антитромбин III (AT III), белок С и фибринолитическая система — активируются, чтобы ограничить образование сгустка на участке повреждения и предотвратить генерализованный тромбоз. Сокращение: Т — тромбин. (Источник: Schafer A. The hypercoagulation state. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814–828.)

ТАБЛИЦА 151.5 Дифференциальный диагноз коагулопатий, которые можно принять за диссеминированное внутрисосудистое свертывание

	ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ	ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ	ФИБРИНОГЕН	ТРОМБОЦИТЫ	D-ДИМЕР	КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК
ДВС	↑	↑	↓	↓	↑	Шок
Печеночная недостаточность	↑	↑	↓	Норма или ↓	↑	Желтуха
Дефицит витамина К	↑	↑	Норма	Норма	Норма	Мальабсорбция Болезнь печени
Сепсис без шока	↑	↑	Норма	Норма	↑ или норма	Лихорадка

(Источник: *Scott JP. Bleeding and thrombosis*. In: Kliegman RM, ed. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Practice; Philadelphia: WB Saunders; 1996.)

ТАБЛИЦА 152.1 Продукты крови, обычно используемые для трансфузии

КОМПОНЕНТ	СОДЕРЖАНИЕ (В СТАНДАРТНОЙ УПАКОВКЕ)	ПОКАЗАНИЯ	ДОЗА	ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
Упакованные эритроциты	250–300 мл/упаковка	↓ кислород-несущих эритроцитов	10–15 мл/кг	↑ Hb на 2–3 г/дл
Тромбоцитарный концентрат из цельной донорской крови	5–7 × 10^{10} тромбоцитов/упаковка	Тяжелая тромбоцитопения ± кровотечение	1 уп/10 кг	↑ числа тромбоцитов на 50 000/мкл
Тромбоцитарный концентрат	3 × 10^{11} тромбоцитов/упаковка	Тяжелая тромбоцитопения ± кровотечение	1 уп/70 кг	↑ числа тромбоцитов на 30 000–50 000/мкл
Свежезамороженная плазма	1 единица каждого фактора свертывания/мл	Дефицит множественных факторов свертывания	10–20 мл/кг	Улучшение ПВ и ЧТВ
Криопреципитат	Фибриноген, фактор 8, ФфВ, фактор 13	Гипофибриногенемия, дефицит фактора 13	1 уп/5–10 кг	↑ фибриногена на 50–100 мкг/дл
Концентраты рекомбинантных факторов	Обозначено на этикетке	Гемофилическое кровотечение или профилактика	Ф8 — 20–50 ед/кг Ф9 — 40–50 ед/кг	Ф8: ↑ 2%/ед/кг Ф9: ↑ 0,7%/ед/кг
Рекомбинантный фактор VIIa (NovoSeven)	Микрограммы	Гемофилическое кровотечение у пациента с ингибитором, также неконтролируемое послеоперационное кровотечение	30–90 мкг/кг/доза	Прекращение кровотечения

Сокращение: Hb — гемоглобин, ПВ — протромбиновое время, ЧТВ — частичное тромбопластиновое время, ФфВ — фактор фон Виллебранда.

ТАБЛИЦА 152.2 Оценка трансфузионных реакций

ТИП РЕАКЦИИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	ЛЕЧЕНИЕ
Острая гемолитическая трансфузионная реакция (частота от 1 : 250 000 до 1 : 1 000 000)	Острый шок, боль в спине, приливы, ранняя лихорадка, внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинемия, гемоглобинурия (может появиться спустя 5–10 дней и менее тяжелая при анамнестическом ответе)	1. Прекратить трансфузию, вернуть кровь в банк со свежим образцом крови пациента. 2. Внутривенная гидратация*, поддержание давления и высокого выхода мочи, подщелачивание мочи. 3. Контроль и коррекция электролитных нарушений (гиперкалиемии)
Замедленная гемолитическая трансфузионная реакция (частота от 1 : 100 000)	Начало через 7–10 дней после трансфузии: боль, лихорадка, желтуха, гемоглобинурия; снижение гемоглобина, ретикулоцитопения	Переливать при необходимости только антиген-отрицательные эритроциты
Фебрильная негемолитическая трансфузионная реакция (частота от 1 : 100)	Лихорадка в пределах 4 часов после трансфузии, озноб, обычно из-за пассивно перелитых цитокинов или реакции реципиента на лейкоциты Бактериальное заражение может встречаться с частотой 1 : 100 000 переливаний тромбоцитов	Антипиретики для симптоматического лечения или профилактики при последующих переливаниях; уменьшение лейкоцитов снизило частоту фебрильных реакций Посев крови при обоснованном подозрении на бактериальную инфекцию
Аллергическая трансфузионная реакция (частота от 1 : 100)	Крапивница, зуд, макуло-папулезная сыпь, отек, респираторный дистресс, гипотензия в пределах 4 часов после трансфузии; часто из-за того, что у реципиента уже есть антитела к донорским антигенам, иногда вследствие пассивной инфузии антител от атопического донора	Дифенилгидрамин ± гидрокортизон в острой ситуации. Для последующих трансфузий: 1. Предварительно дифенилгидрамин ± гидрокортизон. 2. Уменьшение объема для снижения количества донорской плазмы. 3. Отмывание клеточных продуктов для удаления донорской плазмы (при тяжелых реакциях).

* Подходит нормальный физиологический раствор.
(Источник: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al., eds. *Cecil Essentials of Medicine*. 4th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1997.)

Аномальные (с высокой вероятностью) результаты сканирования вентиляции-перфузии или выявление внутрисосудистого тромба на спиральной компьютерной томограмме легких подтверждают диагноз легочной тромбоэмболии. Скрининговых исследований на выявление тромботических нарушений не существует. Диагноз врожденной или приобретенной предрасположенности к тромбозу требует многочисленных специфических тестов.

Лечение

Терапия тромботических нарушений зависит от основного заболевания и обычно требует использования стандартного или низкомолекулярного **гепарина** и последующей длительной антикоагуляции **варфарином**. Новые препараты, включая прямые ингибиторы тромбина, сейчас активно изучаются для использования у педиатрических пациентов. Тромбоз крупных сосудов, угрожающий жизни, или артериальный тромбоз, может потребовать лечения **фибринолитическими препаратами** (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена). У новорожденных наследственные дефицитные синдромы могут потребовать экстренного вмешательства и переливания плазмы, концентрата антитромбина III или концентрата белка С.

ГЛАВА 152

Терапия компонентами крови

Переливание эритроцитов, тромбоцитов, плазмы, криопреципитата и гранулоцитов может спасти или поддержать жизнь (таблица 152.1). Переливание **цельной крови** показано редко и является полезным в ситуациях, когда существует потребность как в эффективной доставке кислорода, так и в функциональных прокоагулянтных и антикоагулянтных факторах. **Упакованные эритроциты** используются для лечения анемии и увеличения способности крови доставлять кислород. Переливание эритроцитов не должно использоваться для лечения бессимптомных нутриционных дефицитов, которые можно скорректировать назначением пищевых добавок (например, железа или фолиевой кислоты).

Терапия компонентами крови требует надлежащей антикоагуляции каждой порции переливаемых компонентов, скрининга на инфекции и проверки на совместимость по группе крови перед назначением. Типичные **трансфузионные реакции** приведены в таблице 152.2. Трансфузия может привести к циркуляторной перегрузке, особенно при сердечно-легочной недостаточности. Фильтрование продуктов крови для удаления лейкоцитов может предупредить фебрильные реакции. Долговременные осложнения трансфузии включают реакцию «трансплантат против хозяина» и инфекционные заболевания, такие как **гепатит В** (< 1 : 250 000 перелитых стандартных порций) и **С** (< 1 : 600 000 порций), **ВИЧ** (< 1 : 800 000 порций), малярия, сифилис, бабезиоз, бруцеллез и болезнь Шагаса. Пациенты, получающие постоянные трансфузии, больше подвержены перегрузке железом и аллоиммунизации к эритроцитам и тромбоцитам.

Рекомендуемая литература

Alter BP. Bone marrow failure syndromes in children. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49: 973.

Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(6): 1311–1336.

Key NS, Negrier C, Klein HG, et al. Transfusion medicine 1, 2, 3. *Lancet*. 2007; 370(9585): 415–426, 427–438, 439–448.

Lavin M, O'Donnell JS. New treatment approaches to von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 683–689.

Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 657–662.

Monagle P, Chan A, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141(suppl 2): 3737S.

Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American society of hematology: the American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190–4207.

NHLBI Expert Panel Report on the Management of Sickle Cell Disease, 2014. http://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/sickle-cell-disease-report.pdf.

Sackey K. Hemolytic anemia: part 1. *Pediatr Rev*. 1999; 20: 152.

Sackey K. Hemolytic anemia: part 2. *Pediatr Rev*. 1999; 20: 204.

Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 292–300.

Tolar J, Mehta PA, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(suppl 1): S166–S171.

Tsai SF, Chen SJ, Yen HJ, et al. Iron deficiency anemia in predominantly breastfed young children. *Pediatr Neonatol*. 2014; 55: 466–469.

Wang W, Bourgeois T, Klima J, et al. Iron deficiency and fatigue in adolescent females with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2013; 19: 225–230.

Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol*. 1999; 106: 270.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 149

Гематологическая оценка

- Нормальные гематологические показатели варьируют с возрастом.
- Физиологический надир отмечается на 8–10-й неделе жизни; надир особенно выражен у недоношенных младенцев.
- Наличие петехий, пурпуры или более глубоких источников кровотечения, включая генерализованное кровотечение, указывает на аномалии, связанные с тромбоцитами, факторами коагуляции или тем и другим.
- Вовлечение систем органов или присутствие системного заболевания указывает на то, что причиной гематологических аномалий является генерализованное заболевание.

ГЛАВА 150

Анемия

- Анемия определяется как значения гемоглобина или гематокрита на 2 стандартных отклонения ниже средних для данного пола и возраста.
- Андрогены в начале полового созревания являются причиной того, что содержание гемоглобина у мужчин на 1,5–2 г/дл выше, чем у женщин.
- Анемия в зависимости от размера эритроцитов классифицируется как микроцитарная, нормоцитарная и макроцитарная.
- Основные клинические признаки гемолитической анемии включают желтуху, бледность, спленомегалию.

- Повышенное количество ретикулоцитов указывает на усиленную выработку эритроцитов.
- Анемия с нормальным количеством ретикулоцитов указывает на сниженный или неэффективный эритропоэз.

Железодефицитная анемия

- Пищевой дефицит железа у детей встречается редко, за исключением детей в возрасте 1–3 лет; чаще всего она встречается у детей, получающих большое количество коровьего молока и пищу, бедную железом.
- Риск дефицита железа велик у менструирующих девочек-подростков, не получающих железосодержащих добавок.
- Если ребенок здоров в других отношениях, пробная терапевтическая доза железа является лучшим диагностическим тестом для выявления железодефицитной анемии, если при повторном осмотре отмечается ответ: ретикулоцитоз через 48–72 часа; повышение гемоглобина через 4–30 дней и восполнение запасов железа через 1–3 месяца после введения пробной дозы.

Талассемия

- Малая α-талассемия и малая β-талассемия являются частыми причинами микроцитарной анемии у здоровых в других отношениях детей средиземноморского, юго-восточно-азиатского и афроамериканского происхождения.

Отравление свинцом

- Отравление свинцом может быть связано с гипохромной, микроцитарной анемией, поскольку большинство пациентов имеют сопутствующий дефицит железа.

Нормоцитарная анемия

- Хроническое воспаление может привести к нормоцитарной анемии, вероятнее всего, опосредованной гепсидином.
- Злокачественные опухоли могут вызвать нормоцитарную анемию; аплазия эритроцитов (врожденная или приобретенная) также приводит к нормоцитарной анемии.

Макроцитарная анемия

- При макроцитарной анемии следует провести тесты на дефицит фолата и витамина B_{12}.

Панцитопения

- Панцитопения является одновременным количественным снижением всех форменных элементов крови.
- Низкий уровень ретикулоцитов; аномальные формы лейкоцитов или миелоидные элементы менее зрелые, чем палочкоядерные; мелкие тромбоциты и повышенный средний корпускулярный объем при низком содержании ретикулоцитов указывают на дисфункцию костного мозга и требуют его исследования.
- Апластическая анемия может быть идиопатической, медикаментозной или постинфекционной.
- Анемия Фанкони, аутосомно-рецессивный дефект репарации ДНК, приводит к недостаточности костного мозга и многочисленным врожденным аномалиям, а также может эволюционировать в острый лейкоз.

Гемоглобинопатии

- Гемоглобинопатии α-цепей присутствуют внутриутробно, поскольку α-цепи необходимы для фетального эритропоэза.
- Четыре α-гена находятся на хромосоме 16. Делеция одного гена приводит к бессимптомному носительству; делеция двух генов — к малой α-талассемии (генетический признак); делеция трех генов приводит к болезни гемоглобина H (умеренная гемолитическая анемия); делеция всех четырех генов приводит к водянке плода и тяжелой внутриутробной анемии.
- Гемоглобинопатии β-цепей проявляются между 4 и 12 месяцами жизни, когда фетальный гемоглобин достигает надира.

Серповидноклеточная болезнь

- Распространенными серповидноклеточными синдромами являются: болезнь гемоглобина SS, болезнь гемоглобина SC, гемоглобин-S-β^0-талассемия и гемоглобин-S-β^+-талассемия.
- Ребенок с серповидноклеточной болезнью подвержен:
  - Жизнеугрожающим инфекциям к 4 месяцам жизни из-за дисфункции селезенки (фебрильных пациентов с серповидноклеточной болезнью необходимо немедленно обследовать и назначить эмпирические антибиотики).
  - Внезапным, иногда серьезным и жизнеугрожающим событиям, вызванным острым внутрисосудистым образованием серповидных эритроцитов, сопровождающимся болью и органной дисфункцией.
  - Острым болевым приступам, обычно в длинных костях рук и ног (могут быть также вовлечены мелкие кости кистей и стоп у младенцев [дактилит] или живот).
  - Симптоматический инсульт развивается у 8–10% пациентов с гемоглобином SS или гемоглобин-S-β^0-талассемией и является показанием для постоянных трансфузий.
- Гидроксиуреа показана пациентам с тяжелой серповидноклеточной болезнью (HbSS и HbS β^0-талассемия) даже при отсутствии симптомов.

Ферментопатии

- Самыми распространенными видами эритроцитарных ферментопатий являются дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) и пируваткиназы.
- Ген Г6ФД находится на Х-хромосоме.
- У пациентов с дефицитом пируваткиназы снижен аденозиндифосфат (АДФ), что влияет на продолжительность жизни эритроцитов.

Аномалии мембран

- Наиболее распространенными мембранными патологиями эритроцитов являются наследственный сфероцитоз и наследственный эллиптоцитоз.
- Положительный тест на осмотическую хрупкость эритроцитов подтверждает диагноз наследственного сфероцитоза.

Гемолитические анемии, вызванные нарушениями, не связанными с аномалиями эритроцитов

- Изоиммунный гемолиз вызывается активной иммунизацией матери против фетальных антигенов (антигены A, B и Rh D).
- Аутоиммунная гемолитическая анемия является Кумбс-положительной из-за выработки аутоантител, вызывающих разрушение эритроцитов, часто после инфекции.
- Лечение обычно требует переливания эритроцитов в дополнение к кортикостероидам при некоторых типах анемий.

ГЛАВА 151

Нарушения гемостаза

Нормальный гемостаз

- Все гемостатические процессы тесно взаимосвязаны и происходят на биологических поверхностях, которые опосредуют коагуляцию, соединяя тромбоциты, эндоте-

лиальные клетки и субэндотелий с про- и антикоагулянтными белками.
- Дефицит факторов 8 и 9 приводит к тяжелым кровотечениям; дефицит фактора 11 связан с умеренными кровотечениями; дефицит фактора 12 является бессимптомным.
- Фибринолиз инициируется действием тканевого активатора плазминогена на плазминоген, вырабатывающий плазмин, активный фермент, который расщепляет фибрин.

Гемостаз в период развития
- У большинства детей нормальные уровни прокоагулянтных и антикоагулянтных белков достигаются к концу первого года жизни; уровни белка С отстают и нормализуются только в подростковый период.

Нарушения гемостаза
- Семейный анамнез крайне важен для диагностики гемостатических нарушений.
- Не существует единого лабораторного теста, который выявлял бы все нарушения гемостаза.

Аномалии тромбоцитов
- Количество тромбоцитов менее 150 000/мм^3 означает тромбоцитопению. Ключевым признаком тромбоцитарных аномалий являются кожно-слизистые кровотечения. Риск кровотечений примерно коррелирует с количеством тромбоцитов.
- Этиология тромбоцитопении включает три механизма:
  - Снижение выработки тромбоцитов.
  - Усиленное разрушение тромбоцитов: неонатальная аутоиммунная тромбоцитопения; острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая микроангиопатия.
  - Секвестрация тромбоцитов.
- Нарушения функции тромбоцитов проявляются кожно-слизистыми кровотечениями, увеличенным временем кровотечения и длительным временем свертывания на АФТ и могут быть первичными или вторичными.

Аномалии факторов свертывания
- Гемофилия А (дефицит фактора 8) и гемофилия В (дефицит фактора 9) являются Х-сцепленными тяжелыми нарушениями свертываемости крови.
  - Клинически значимые кровоизлияния происходят в мышцы и суставы; тяжесть кровотечений пропорциональна исходным уровням факторов 8 и 9 у пациента.
  - Заместительная терапия рекомбинантными факторами 8 и 9 используется при острых кровотечениях; для обеспечения нормального гемостаза при хирургических процедурах и в качестве профилактики у пациентов с тяжелой формой гемофилии.
- Болезнь фон Виллебранда является врожденным нарушением свертывания, которым страдает около 1% населения.
  - Болезнь фон Виллебранда связана с кожно-слизистыми кровотечениями, такими как носовое кровотечение, кровоточивость десен, быстрое образование синяков и меноррагия.
  - Лечение зависит от типа и тяжести кровотечений и обычно включает десмопрессин (DDAVP).

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) является нарушением с генерализованной активацией коагуляции (тромбоз) и фибринолиза (кровотечение).
  - Диагноз можно заподозрить на основании клинической картины и подтвердить лабораторными тестами.
  - Общие клинические рекомендации по лечению включают следующие:
    - В первую очередь лечение основного заболевания, вызвавшего ДВС.
    - Поддержание жизнедеятельности коррекцией гипоксии, ацидоза и плохой перфузии.
    - Замещение недостающих факторов свертывания, тромбоцитов и антикоагулянтных белков с помощью трансфузии.

Тромбоз
- Наследственная предрасположенность к тромбозу.
- Дефицит белка С или S, антитромбина или плазминогена.
- Аномалии прокоагулянтных белков (фактор V Лейден).
- Повышенный уровень прокоагулянтных белков (протромбин 20210).
- Повреждение клеток эндотелия (гомоцистеинемия).
- Причинами приобретенного тромбоза могут стать постоянные катетеры, васкулиты, сепсис, длительная неподвижность, нефротический синдром, коагулопатии, травмы, инфекции, хирургические операции, воспалительное заболевание кишечника, оральные контрацептивы и беременность.
- Признаками венозного тромбоза являются теплые на ощупь, опухшие, болезненные конечности с лилово-красной кожей; при артериальном тромбозе конечности резко болезненные, бледные из-за плохой перфузии.
  - Венозный тромбоз диагностируется неинвазивными методами (допплеровское или компрессионное УЗИ). «Золотым стандартом» диагностики является венограмма.
- Терапия тромботических нарушений обычно включает стандартный или низкомолекулярный гепарин и последующую длительную антикоагуляцию варфарином.

ГЛАВА 152
Терапия компонентами крови

- Переливание эритроцитов, тромбоцитов, плазмы, криопреципитатов и гранулоцитов может спасти и поддержать жизнь.
- Упакованные эритроциты используются для лечения анемии и повышения кислородоснабжающей функции крови.
- Долговременные осложнения трансфузии включают:
  - Реакцию «трансплантат против хозяина».
  - Инфекционные заболевания, такие как гепатит В (< 1 : 250 000 перелитых стандартных порций) и С (< 1 : 600 000 порций), ВИЧ (< 1 : 800 000 порций), малярия, сифилис, бабезиоз, бруцеллез и болезнь Шагаса.
- Пациенты, получающие постоянные трансфузии, больше подвержены перегрузке железом и аллоиммунизации к эритроцитам и тромбоцитам.

ОНКОЛОГИЯ

Томас Б. Рассел | Томас У. МакЛин

ГЛАВА 153

Онкологическая оценка

Детский рак является редким. Хотя только 1% новых случаев рака диагностируется у детей и подростков младше 19 лет, рак является ведущей причиной смерти от болезни среди детей в возрасте от 1 до 14 лет. Гематологические опухоли (лейкозы, лимфомы) являются самыми распространенными видами рака у детей; далее идут опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и саркомы мягких тканей и костей (рис. 153.1). Возраст-специфическая заболеваемость широко варьирует. Пик эмбриональных опухолей, таких как нейробластома и ретинобластома, приходится на первые два года жизни; острый лимфобластный лейкоз чаще встречается в раннем детском возрасте (2–5 лет); остеосаркома — в подростковом; лимфома Ходжкина — в позднем подростковом возрасте (рис. 153.2). Общая заболеваемость раком среди белых детей выше, чем в других этнических группах, и вдвое превышает онкологическую заболеваемость среди афроамериканских детей.

АНАМНЕЗ

Многие признаки и симптомы детского рака не являются специфическими. Хотя у большинства детей с лихорадкой, усталостью, потерей веса или хромотой рак отсутствует, каждый из этих симптомов может быть проявлением злокачественного процесса. Иногда дети с онкологическими заболеваниями не имеют симптомов. Абдоминальные массы могут выявляться при пальпации живота на обычном осмотре, или результаты анализа крови неожиданно оказываются аномальными. Некоторые дети имеют генетическую предрасположенность к раку и должны пройти надлежащий скрининг (таблица 153.1).

Важно отметить характер, длительность, локализацию, тяжесть основной жалобы, а также провоцирующие события. Увеличенные лимфоузлы, которые не уменьшаются (с приемом антибиотиков или без), требуют проведения биопсии. Хромота, которая не исчезает в течение нескольких недель, должна побудить врача назначить полный анализ крови и рентгеновское исследование. Лихорадка, ночная потливость и потеря веса должны насторожить врача, поскольку могут указывать на лимфому. Кроме того, важен анамнез родов, история развития, сведения о медицинских и хирургических вмешательствах, семейный и социальный анамнез. Хотя в большинстве случаев семейный анамнез не позволяет прогнозировать предрасположенность к онкологическим заболеваниям, определенные канцерогенные мутации (например, гена *TP53*) обнаруживаются примерно у 9% детей со злокачественными опухолями.

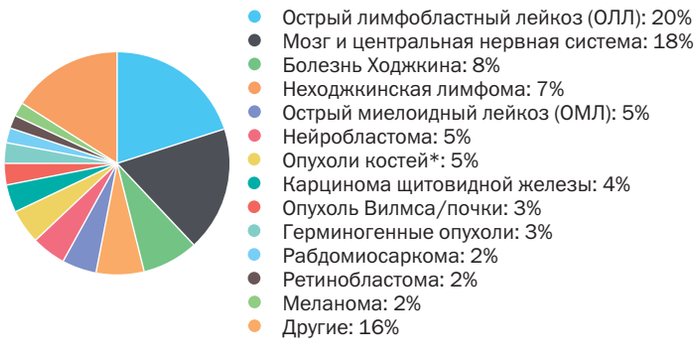


РИС. 153.1 Число случаев детского рака, зарегистрированных за год. Всего — 15 780; возраст — 0–19 лет. (Источник: CureSearch for Children's Cancer; http://curesearch.org/Number-of-Diagnoses; American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2014.)

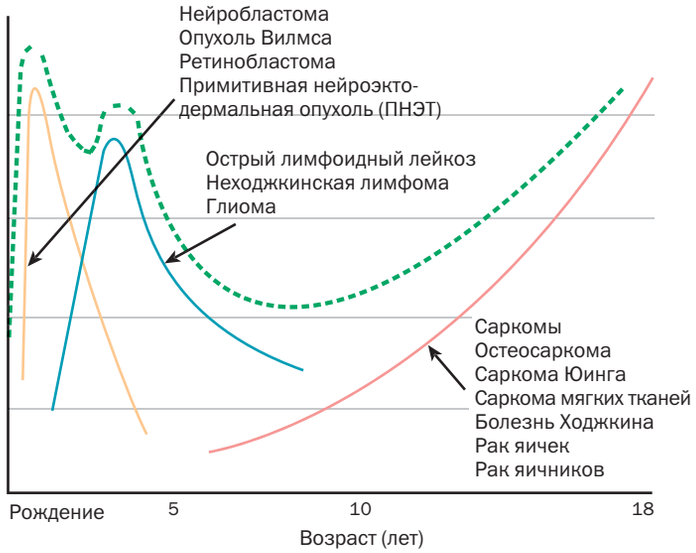


РИС. 153.2 Частота наиболее распространенных видов рака по возрастным группам. Кумулятивная частота показана прерывистой линией. (Любезно предоставлено доктором Арчи Блейром [Archie Bleyer])

ТАБЛИЦА **153.1**	Распространенные проявления детских злокачественных опухолей	
ВИД РАКА	**ФАКТОР РИСКА**	**КОММЕНТАРИИ**
Острый лимфоидный лейкоз	Ионизирующая радиация	Пренатальная рентгенодиагностика и лучевая терапия рака повышают риск
	Раса	В США у белых детей риск вдвое выше, чем у темнокожих
	Генетические синдромы	Синдром Дауна повышает риск, по оценкам, в 10–20 раз Нейрофиброматоз типа 1, синдром Блума, и атаксия-телеангиэктазия связаны с повышенным риском
Острый миелоидный лейкоз	Химиотерапия и лучевая терапия	Алкилирующие препараты и эпиподофилотоксины повышают риск так же, как и лучевая терапия других видов рака
	Генетические факторы	Синдром Дауна и нейрофиброматоз типа 1 имеют выраженную связь; семейная моносомия 7 и некоторые другие генетические синдромы повышают риск
Опухоли мозга	Ионизирующая радиация (область головы)	Лучевая терапия опухоли мозга может привести к развитию вторичных опухолей
	Генетические факторы	Нейрофиброматоз типа 1 выраженно ассоциируется с глиомой зрительного нерва и, в меньшей степени, с другими опухолями ЦНС; туберозный склероз и некоторые другие генетические синдромы повышают риск
Болезнь Ходжкина	Семейный анамнез	Риск повышен у монозиготных близнецов и сиблингов
	Инфекции	Вирус Эпштейна — Барр повышает риск
Неходжкинская лимфома	Иммунодефицит	Врожденный и приобретенный иммунодефицит, а также терапия иммуносупрессорами повышают риск
	Инфекции	Вирус Эпштейна — Барр связан с повышенным риском в африканских странах
Остеосаркома	Ионизирующая радиация	Лучевая терапия рака и высокие дозы радия повышают риск
	Химиотерапия	Алкилирующие препараты повышают риск
	Генетические факторы	Повышенный риск при синдроме Ли — Фраумена и наследственной ретинобластоме
Саркома Юинга	Раса	В США заболеваемость среди белых детей в 9 раз выше, чем среди темнокожих
Нейробластома	Генетические факторы	Повышенный риск связан с вариантами хромосомы 6p22 и мутациями в генах *ALK* и *PHOX*
Ретинобластома	Генетические факторы	Мутации гена Rb на хромосоме 14
Опухоль Вилмса	Врожденные аномалии	Аниридия, синдром Беквита — Видемана и другие врожденные и генетические синдромы повышают риск
Почечная медуллярная карцинома	Серповидноклеточный признак	Этиология неизвестна
Рабдомиосаркома	Врожденные аномалии и генетические синдромы	Синдром Ли — Фраумена и нейрофиброматоз типа 1 ассоциируются с повышенным риском
Гепатобластома	Недоношенность Генетические факторы	Этиология неизвестна Синдром Беквита — Видемана, гемигипертрофия, синдром Гарднера, семейный аденоматозный полипоз повышают риск
Гепатоцеллюлярная карцинома	Инфекции	Вирус гепатита B связан с повышенным риском
Злокачественные герминогенные опухоли	Крипторхизм	Крипторхизм является фактором риска развития герминогенных опухолей яичек

Сокращение: ЦНС — центральная нервная система.
(Модифицировано из: *Scheurer ME, Lupo PL, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer*. In*: Pizzo, Poplack DG, eds*. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. *Philadelphia:Wolters Kluwer*; 2016: 10.)

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Важно в первую очередь оценить параметры роста и витальные признаки. Пульсовая оксиметрия должна быть проведена, если присутствуют респираторные симптомы. Следует обратить внимание на внешний вид, боль, кахексию, бледность, нарушения дыхания. Пальпируемые объемные образования необходимо измерить. Следует также оценить степень лимфаденопатии и органомегалии, если таковые присутствуют. Тщательный осмотр кожи может выявить сыпь, синяки и петехии. Полный неврологический и офтальмологический осмотр необходимы, если жалобы пациента включают головные боли и рвоту, поскольку большинство пациентов с опухолями ЦНС имеют аномальные результаты неврологического осмотра.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Нарушения зрения и лейкокория
Рвота
Гепатомегалия
Спленомегалия
Головные боли
Лимфаденопатия
Анемия
Петехии/пурпура
Панцитопения
Лихорадка неизвестного происхождения

Наиболее распространенными проявлениями детского рака являются усталость, анорексия, недомогание, боль, лихорад-

ТАБЛИЦА 153.2 Известные факторы риска отдельных детских злокачественных опухолей

ПРИЗНАК/СИМПТОМ	ЗНАЧЕНИЕ	ПРИМЕР
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ		
Бледность, анемия	Инфильтрация костного мозга	Лейкоз, нейробластома
Петехии, тромбоцитопения	Инфильтрация костного мозга	Лейкоз, нейробластома
Лихорадка, нейтропения	Инфильтрация костного мозга	Лейкоз, нейробластома
СИСТЕМНЫЕ		
Боль в костях, хромота, артралгия	Первичная опухоль костей, метастазы в кости	Остеосаркома, саркома Юинга, лейкоз, нейробластома
Лихорадка неизвестного происхождения, потеря веса, ночная потливость	Лимфоретикулярные опухоли	Болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома
Безболезненная лимфаденопатия	Лимфоретикулярные опухоли, метастатические солидные опухоли	Лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркита, карцинома щитовидной железы
Кожные поражения	Первичное или метастатическое заболевание	Нейробластома, лейкоз, гистиоцитоз клеток Лангерганса, меланома
Абдоминальные массы	Опухоли абдоминальных/тазовых органов	Нейробластома, опухоль Вилмса, лимфома, гепатобластома, герминогенная опухоль
Гипертензия	Опухоль симпатической нервной системы	Опухоль Вилмса, нейробластома, феохромоцитома
Диарея	Вазоактивные кишечные полипептиды	Нейробластома
Объемные образования в мягких тканях	Локальная опухоль или метастаз	Саркома Юинга, остеосаркома, нейробластома, рабдомиосаркома, герминогенная опухоль, карцинома щитовидной железы
Несахарный диабет, галакторея, медленный рост	Нейроэндокринные опухоли, вовлечение таламуса и гипофиза	Герминогенная опухоль, аденома, краниофарингиома, пролактинома, гистиоцитоз клеток Лангерганса
Рвота, зрительные нарушения, атаксия, головная боль, отек зрительного нерва, паралич черепных нервов	Повышенное интратекальное давление	Первичная опухоль мозга, метастазы в мозг
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ		
Лейкокория	Белый зрачок	Ретинобластома
Периорбитальный экхимоз	Метастазы	Нейробластома
Миоз, птоз, гетерохромия	Синдром Горнера, компрессия шейных симпатических нервов	Нейробластома
Опсоклонус-миоклонус, атаксия	Нейротрансмиттеры Аутоиммунные нарушения	Нейробластома
Экзофтальм, проптоз	Опухоли глазницы	Рабдомиосаркома, нейробластома, лимфома
ТОРАКАЛЬНЫЕ		
Объемные образования в переднем средостении	Кашель, стридор, пневмония, трахеобронхиальная компрессия	Герминогенная опухоль, Т-клеточная лимфома/лейкоз, болезнь Ходжкина, первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Объемные образования в заднем средостении	Компрессия позвонков или нервных корешков	Нейробластома, ганглионейробластома, ганглионеврома

ка, аномальные пальпируемые массы, бледность, быстрое образование синяков, петехии, кровотечения, головные боли, рвота, зрительные нарушения, потеря веса и ночная потливость (таблица 153.2). Лимфаденопатия и органомегалия характерны для гематологических опухолей, особенно для Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), или неходжкинской лимфомы. Пациенты с солидными опухолями обычно имеют пальпируемые и измеряемые образования. Другие признаки и симптомы включают уплотнения, кашель, одышку, паралич черепных нервов и отек диска зрительного нерва. Как правило, злокачественные новообразования твердые, фиксированные и безболезненные, в то время как массы инфекционного или воспалительного происхождения обычно мягче на ощупь, подвижные и болезненные при надавливании.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Отличить злокачественный процесс от другого заболевания может быть сложно. В конечном итоге для подтверждения онкологического диагноза требуется биопсия ткани (костного мозга или солидной опухоли). Инфекции иногда мимикрируют под злокачественные опухоли. Некоторые инфекции (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, микобактерии) вызывают симптомы, аналогичные симптомам лейкоза или лимфомы: лихорадку, лимфаденопатию, органомегалию, потерю веса и аномальные результаты анализа крови. Травма может привести к образованию опухоли, которую можно принять за злокачественную. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и дефицит железа могут вызвать тромбоцитопению и анемию соответственно. Иммунные нарушения (аутоиммунная гемолитическая анемия или нейтропения)

ТАБЛИЦА **153.3**	Минимальные диагностические мероприятия для оценки распространенных детских злокачественных опухолей (первичных опухолей и метастазов)							
ОПУХОЛЬ	**АСПИРАТ/ БИОПСИЯ КМ**	**РЕНТГЕН ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**	**КТ**	**МРТ**	**СКАН КОСТЕЙ, ПЭТ, ИЛИ ПЭТ-КТ**	**АНАЛИЗ ЦСЖ**	**МАРКЕР**	**ДРУГИЕ**
Лейкоз	Да	Да	—	—	—	Да	—	—
Неходжкинская лимфома	Да	Да	Да	—	Да	Да	—	—
Лимфома Ходжкина	Да	Да	Да	—	Да	—	—	—
Опухоли ЦНС	—	—	—	Да	—	Да	—	—
Нейробластома	Да	—	Да	—	Да	—	ГВК, ВМК	МЙБГ
Опухоль Вилмса	—	Да	Да	—	—	—	—	—
Рабдомиосаркома	Да	Да	Да	—	Да	Да, только для параменингеальных опухолей	—	—
Остеосаркома	—	Да	Да (грудная клетка)	Да (первичная)	Да	—	—	—
Саркома Юинга	Да	Да	Да (грудная клетка)	Да (первичная)	Да	—	—	—
Герминогенные опухоли	—	Да	Да	—	—	—	αФП, β-ХГЧ	Возможно МРТ мозга
Опухоли печени	—	Да	Да	—	—	—	αФП	—
Ретинобластома	±	—	Да (если нет МРТ)	Да (мозг)	±	Да	—	Анализ гена *Rb*

* Отдельные случаи могут потребовать дополнительных исследований.
Сокращения: αФП — альфа-фетопротеин, β-ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ВМК — ванилилманделовая кислота, ГВК — гомованиловая кислота, КМ — костный мозг, КТ — компьютерная томография, МЙБГ — метайодбензилгуанидин, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЦНС — центральная нервная система, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, *Rb* — ретинобластома.

могут привести к цитопении. Ювенильный идиопатический артрит и другие коллагеновые заболевания вызывают мышечно-скелетную боль и анемию, напоминающие лейкоз. Кроме того, у детей достаточно часто встречаются доброкачественные опухоли, в том числе зрелые герминогенные опухоли/гамартомы, гемангиомы и другие сосудистые опухоли, мезобластные нефромы и кисты костей.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Скрининговые тесты

Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и анализ мазка периферической крови являются лучшими скрининговыми тестами для выявления детских злокачественных опухолей. Лейкопения (с или без нейтропении), анемия или тромбоцитопения могут наблюдаться при лейкозах или других видах опухолей, инфильтрирующих костный мозг (нейробластома, рабдомиосаркома и саркома Юинга). Лейкоз может вызвать лейкоцитоз, при этом в мазке периферической крови обычно присутствуют бластные клетки. Изолированная цитопения (нейтропения, анемия или тромбоцитопения) расширяет дифференциальный диагноз, однако может быть единственной обнаруживаемой аномалией. Следует отметить, что пациенты с лейкозом иногда имеют нормальный анализ крови. При быстро растущих опухолях (лейкоз, лимфома) и иногда при саркомах и нейробластомах могут быть повышены уровни лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты. Во многих случаях при проведении скрининга следует оценить электролитный баланс и функцию печени и почек. Если артериальное давление повышено при неоднократных измерениях, следует назначить анализ мочи и пропальпировать живот для выявления абдоминальных образований. Анализы сыворотки (и цереброспинальной жидкости) на альфа-фетопротеин (αФП) и бета-субъединицу хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) являются скрининговыми тестами на герминогенные опухоли (и опухолевыми маркерами). Сывороточный αФП также является опухолевым маркером гепатобластомы. Гомованиловая и ванилилманделовая кислота в моче указывают на нейробластому.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Рентген грудной клетки (задне-передняя и боковая проекции) является лучшим скрининговым радиографическим исследованием пациента с подозрительной шейной лимфаденопатией, лихорадкой и потерей веса. Новообразования в области средостения и плевральный выпот могут быть заметны на рентгенограмме. Абдоминальные признаки и симптомы требуют проведения ультразвукового исследования (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ). При персистирующих головных болях и рвоте по утрам следует выполнить КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы. При подозрении на опухоли костей рентгенография обычно выявляет поражения, если они присутствуют. Данные рентгенографии могут не выявить патологии при опухолях тазовых костей; в таких случаях выполняют КТ или МРТ. Другие визуализационные исследования проводятся для определения размера опухоли и потенциальных

метастазов, однако они должны назначаться уже детскими онкологами и радиотерапевтами. В таблице 153.3 приведены основные диагностические визуализационные исследования, используемые для подтверждения онкологического диагноза и для оценки первичной опухоли и метастазов. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), с КТ или без, полезна для стадирования и оценки ответа лимфом и сарком на терапию. Сканирование с метайодбензилгуанидином используется при нейробластомах.

ГЛАВА 154

Принципы лечения рака

Основной целью педиатрической онкологии является излечение пациентов с минимальными токсическими эффектами терапии. Лечение детей с онкологическими заболеваниями часто является мультимодальным и может включать хирургические операции, лучевую терапию, химиотерапию и иммунотерапию. Хирургическая резекция и лучевая терапия являются локальными методами (за исключением облучения всего тела перед трансплантацией костного мозга или стволовых гемопоэтических клеток), тогда как химиотерапия и иммунотерапия оказывают системное воздействие.

Первичные профилактические стратегии для большинства педиатрических злокачественных опухолей неизвестны. Два исключения составляют вакцинация против гепатита В для снижения риска гепатоцеллюлярной карциномы и вакцинация против вируса папилломы человека, снижающая риск опухолей половых органов и ротоглотки.

Злокачественные опухоли у детей не связаны с употреблением алкоголя и табака, факторами питания или воздействием солнечных лучей. Лечение химиотерапевтическими препаратами и радиотерапия повышают риск вторичных опухолей. Вторичная профилактика может включать скрининговые обследования детей из группы риска (например, ребенка с синдромом Беквита — Видемана или близнеца пациента с лейкозом), однако это редкие случаи.

ЧРЕЗВЫЧАЙНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

Осложнения как самого заболевания, так и лечения могут привести к чрезвычайным онкологическим ситуациям (таблица 154.1). Лимфомы средостения могут вызвать угрожающую жизни обструкцию дыхательных путей. Заболевания с большой опухолевой нагрузкой (лимфомы, лейкозы) могут негативно повлиять на почечную функцию, приводя к отложению кристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах. Для минимизации этого эффекта перед химиотерапией могут назначаться аллопуринол или расбуриказа.

Распространенной чрезвычайной ситуацией является **синдром лизиса опухоли**, который часто наблюдается при лечении лейкоза и лимфомы. При разрушении опухолевых клеток в кровоток высвобождаются большие количества фосфатов, калия и мочевой кислоты. Другими серьезными осложнениями являются тяжелые инфекции и компрессия спинного мозга с неврологическими нарушениями.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Визуализационные исследования (обычно это компьютерная или магнитно-резонансная томография) показаны при солидных опухолях, которые представляют собой пальпируемые массы или связанные с ними симптомы (боль, респираторный дистресс, кишечная обструкция). После получения результатов исследований выполняется хирургическая резекция (если возможно) или биопсия опухоли (если полное удаление невозможно или не показано). Педиатрические лимфомы являются чувствительными к химиотерапии и редко требуют полной хирургической резекции.

Важно определить требуемое количество опухолевой ткани и адекватное распределение ткани для тестирования, чтобы провести все необходимые исследования. Общий принцип онкологической хирургии состоит в том, чтобы удалить не только опухоль, но также, в большинстве случаев, окружающие края здоровой ткани, чтобы обеспечить полное резекцию.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Поскольку большинство педиатрических солидных опухолей имеют высокий риск микрометастазов на момент постановки диагноза, химиотерапия используется почти во всех случаях (таблица 154.2). Исключения составляют нейробластомы низкой стадии и опухоль Вилмса (особенно у младенцев), а также низкозлокачественные опухоли центральной нервной системы. Химиотерапия, назначаемая пациентам с солидными опухолями после их хирургической резекции, называется **адъювантной терапией**. Химиотерапия, назначаемая до удаления первичной опухоли, носит название **неоадъювантной**. Неоадъювантная терапия имеет ряд потенциальных преимуществ, включая раннее воздействие на потенциальные микрометастазы и уменьшение размера первичной опухоли, что облегчает ее контроль и дает дополнительное время для планирования окончательной операции.

Резистентность к определенным химиотерапевтическим препаратам может развиться довольно быстро, поэтому комбинированная химиотерапия является предпочтительной для лечения детских опухолей по сравнению с последовательным назначением отдельных препаратов. Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению химиотерапевтических препаратов в ЦНС, поэтому при лейкозах и лимфомах используют введение препарата непосредственно в цереброспинальную жидкость с помощью люмбальной пункции. Для лучевой терапии гематоэнцефалический барьер не является препятствием.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия — это воздействие ионизирующей радиации на злокачественные клетки с целью их непосредственного уничтожения или, чаще, чтобы предотвратить их деление, нарушив репликацию ДНК. Стандартная лучевая терапия использует фотоны, но могут также использоваться элементарные частицы: электроны, протоны и нейтроны. Не все опухоли являются радиочувствительными, кроме того, даже при радиочувствительных опухолях лучевая терапия не всегда необходима.

ТАБЛИЦА **154.1** Чрезвычайные онкологические ситуации

СОСТОЯНИЯ	ПРОЯВЛЕНИЯ	ЭТИОЛОГИЯ	ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ	ЛЕЧЕНИЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ				
Гиперурикемия	Нефропатия, вызванная избытком мочевой кислоты; почечная недостаточность	Синдром лизиса опухоли	Лимфома, лейкоз	Аллопуринол, гидратация; расбуриказа
Гиперкалиемия	Аритмии	Синдром лизиса опухоли	Лимфома, лейкоз	Кайексалат; бикарбонат натрия; глюкоза плюс инсулин
Гиперфосфатемия	Гипокальциемическая тетания, метастатический кальциноз, фотофобия, зуд	Синдром лизиса опухоли	Лимфома, лейкоз	Гидратация, диурез; пероральный гидроксид алюминия для связывания фосфатов
Гиперкальциемия	Анорексия, тошнота, полиурия, панкреатит, язва желудка, увеличение интервала PR/укорочение QT	Резорбция костей, эктопический паратгормон, витамин D, или простагландины	Метастазы в кости, рабдомиосаркома	Гидратация и фуросемид; кортикостероиды; митрамицин, кальцитонин, дифосфонаты
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ				
Анемия	Бледность, слабость, сердечная недостаточность	Угнетение или инфильтрация костного мозга, кровопотеря	Любая при химиотерапии	Переливание упакованных эритроцитов
Тромбоцитопения	Петехии, кровотечения	Угнетение или инфильтрация костного мозга	Любая при химиотерапии	Переливание тромбоцитов
ДВС	Шок, кровотечение	Сепсис, гипотензия, опухолевые факторы	Промиелоцитарный лейкоз, другие	Свежезамороженная плазма; тромбоциты, лечение инфекции
Нейтропения	Инфекция	Угнетение или инфильтрация костного мозга	Любая при химиотерапии	При лихорадке антибиотики широкого спектра; возможно, филграстим (Г-КСФ)
Гиперлейкоцитоз (лейкоциты > 50 000/мм^3)	Кровотечение, тромбоз, легочные инфильтраты, гипоксия; синдром лизиса опухоли	Лейкостаз, васкулярная окклюзия	Лейкоз	Гидратация; химиотерапия; лейкаферез
Реакция «трансплантат против хозяина»	Дерматит, диарея, гепатит	Иммунносупрессия и необлученные продукты крови; трансплантация костного мозга	Любая при иммуносупрессии	Кортикостероиды; циклоспорин; метотрексат, такролимус, микофенолат мофетил, антитимоцитарный глобулин
ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ				
Компрессия спинного мозга	Боль в спине, моторные и сенсорные нарушения	Инвазия спинного мозга первичной опухолью или метастазами	Нейробластома, медуллобластома	МРТ-диагностика; кортикостероиды; лучевая терапия; ламинэктомия; химиотерапия
Повышенное внутричерепное давление	Головная боль, спутанность сознания, кома, рвота, гипертензия, брадикардия, судороги, отек диска зрительного нерва, гидроцефалия, паралич III и VI черепных нервов	Первичная или метастатическая опухоль мозга	Астроцитома, медуллобластома, другие; нейробластома	КТ или МРТ-диагностика; кортикостероиды; вентрикулоперитонеальное шунтирование; лучевая терапия; химиотерапия
Синдром верхней полой вены	Набухшие шейные вены, плетора, отек головы и шеи, цианоз, проптоз, синдром Горнера	Новообразование верхнего средостения	Лимфома	Химиотерапия; лучевая терапия
Компрессия трахеи	Респираторный дистресс	Новообразование в области средостения, сдавливающее трахею	Лимфома	Лучевая терапия; кортикостероиды

Сокращения: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

ДРУГИЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ

Определенные виды рака могут лечиться с помощью модификаторов биологического ответа, ингибиторов тирозинкиназы или моноклональных антител в дополнение к обычной терапии. Таргетная терапия направлена на опухолевые клетки и не повреждает нормальные клетки хозяина. Иматиниб и дазатиниб являются ингибиторами тирозинкиназы, воздействующими на эффекты транслокации (9; 22) (*BCR-ABL)* при хроническом миелоидном и остром лимфобластном лейкозе. Ритуксимаб представляет собой моноклональное антитело, мишенью которого является поверхностный антиген CD20, экспрессируемый некоторыми лимфомами. Терапия, использующая Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T-клеточная терапия) и биспецифический Т-клеточный активатор (bispecific T-cell engager — BiTE), представляет собой иммунотерапию, мобилизующую собственные Т-клетки организма на борьбу с опухолью.

ТАБЛИЦА **154.2** Химиотерапия рака

ПРЕПАРАТ	ДЕЙСТВИЕ	ПОКАЗАНИЯ	ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ*
АНТИМЕТАБОЛИТЫ			
Метотрексат	Антагонист фолиевой кислоты, ингибирует дигидрофолат-редуктазу	ОЛЛ, лимфома, медуллобластома, остеосаркома	Миелосупрессия (надир 7–10 дней), мукозит, дерматит, гепатит, почечные и неврологические эффекты при высоких дозах, профилактика гидратацией и лейковорином; мониторинг уровня препарата
6-меркаптопурин	Аналог пурина	ОЛЛ	Миелосупрессия, гепатит, мукозит; аллопуринол повышает токсичность
Цитозин арабинозид (Ara-C)	Аналог пиримидина; ингибирует ДНК-полимеразу	ОЛЛ, ОМЛ, лимфома	Миелосупрессия, конъюнктивит, мукозит, нейротоксичность
АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ			
Циклофосфамид	Алкилирует гуанин; ингибирует синтез ДНК	ОЛЛ, лимфома, саркома, опухоли мозга	Миелосупрессия, геморрагический цистит
Ифосфамид	Аналогично циклофосфамиду	Лимфома, опухоль Вилмса, саркома, герминогенные опухоли, опухоли яичек	Аналогично циклофосфамиду; нейротоксичность, кардиотоксичность
Кармустин (BCNU), ломустин (CCNU)	Карбамилирование ДНК; ингибирует синтез ДНК	Опухоли ЦНС, лимфома, болезнь Ходжкина	Поздняя миелосупрессия (4–6 недель), легочный фиброз, канцерогенный эффект, стоматит
Цисплатин	Ингибирует синтез ДНК	Остеосаркома, нейробластома, опухоли ЦНС, герминогенные опухоли	Нефротоксичность, миелосупрессия, ототоксичность, нейротоксичность, ГУС
Карбоплатин	Ингибирует синтез ДНК	Те же, что и цисплатин	Миелосупрессия
ИНГИБИТОРЫ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ			
Доксорубицин и даунорубицин	Интеркаляция, разрывы цепей ДНК	ОЛЛ, ОМЛ, остеосаркома, саркома Юинга, лимфома, нейробластома	Кардиомиопатия, красная моча, тканевый некроз при экстравазации, миелосупрессия, конъюнктивит, радиационный дерматит, аритмия
Дактиномицин	Интеркаляция, разрывы цепей ДНК	Опухоль Вилмса, рабдомиосаркома, саркома Юинга	Тканевый некроз при экстравазации, миелосупрессия, гепатопатия с тромбоцитопенией, стоматит
Этопозид (VP-16)	Разрывы цепей ДНК	ОЛЛ, ОМЛ, лимфома, герминогенные опухоли, саркома	Миелосупрессия, вторичный лейкоз, аллергическая реакция
Топотекан	Разрывы цепей ДНК	Нейробластома, рабдомиосаркома	Миелосупрессия, диарея, мукозит
ИНГИБИТОРЫ ТУБУЛИНА			
Винкристин	Ингибирует образование микротрубочек	ОЛЛ, лимфома, опухоль Вилмса, болезнь Ходжкина, саркома Юинга, саркома, нейробластома, рабдомиосаркома, опухоли мозга	Локальный целлюлит, периферическая нейропатия, запор, кишечная непроходимость, боль в челюстях, неадекватная секреция АДГ, судороги, птоз, минимальная миелосупрессия
Винбластин	Ингибирует образование микротрубочек	Болезнь Ходжкина, гистиоцитоз клеток Лангерганса	Локальный целлюлит, миелосупрессия
ФЕРМЕНТЫ			
Аспарагиназа	Снижение аспарагина	ОЛЛ, ОМЛ	Аллергическая реакция, панкреатит, гипергликемия, дисфункция тромбоцитов и коагулопатия, энцефалопатия, инсульт, тромбоз
ГОРМОНЫ			
Преднизон, дексаметазон	Прямая цитотоксичность для лимфоцитов	ОЛЛ, болезнь Ходжкина, лимфома	Синдром Кушинга, катаракта, диабет, гипертензия, миопатия, остеопороз, инфекции, пептическая язва, раздражительность, психоз, голод, задержка жидкости
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА			
Ритуксимаб	Анти-CD20	CD20+ В-клеточный лейкоз, лимфома	Лихорадка, озноб, аллергия
Брентуксимаб	Анти-CD20	CD30+ лимфомы	Миелосупрессия, периферическая нейропатия, усталость, лихорадка
Блинатумомаб	Анти-CD19 и анти-CD3	CD19+ рефрактерный В-лимфобластный лейкоз	Синдром высвобождения цитокинов, нейропатия
Динутуксимаб	Анти-G_{D2}	Ретинобластомы высокого риска	Нейропатическая боль, гипотензия, гипоксия, лихорадка, синдром подтекания капилляров, реакции гиперчувствительности

ТАБЛИЦА 154.2 Химиотерапия рака *(окончание)*

ПРЕПАРАТ	ДЕЙСТВИЕ	ПОКАЗАНИЯ	ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ*
ИНГИБИТОРЫ ПУТЕЙ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ			
Иматиниб	Ингибирует BCR-ABL, VEGF, c-KIT киназы	Ph+ ХМЛ, ОЛЛ	Тошнота, рвота, усталость, головная боль
Дазатиниб	Ингибирует BCR-ABL, VEGF, c-KIT и другие киназы	Ph+ ХМЛ, ОЛЛ	Задержка жидкости, сыпь, тошнота
РАЗНЫЕ			
Третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) и изотретиноин (цис-ретиноевая кислота)	Способствует дифференцировке	Острый промиелоцитарный лейкоз (ТРК), нейробластома (ЦРК)	Лихорадка, респираторный дистресс, лейкоцитоз (ТРК), сухость во рту, выпадение волос, псевдоопухоли мозга (ЦРК)
Мышьяк	Способствует дифференцировке, апоптозу	Острый промиелоцитарный лейкоз	Трансаминит, тошнота, рвота, боль в животе, удлинение QT

* Многие препараты вызывают тошноту, рвоту во время приема, алопецию при многократных дозах.
Сокращения: АДГ — антидиуретический гормон, ГУС — гемолитический уремический синдром, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ТРК — транс-ретиноевая кислота, ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз, ЦНС — центральная нервная система, ЦРК — цис-ретиноевая кислота, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

ТАБЛИЦА 154.3 Отдаленные последствия терапии рака

ПРОБЛЕМА	ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ АГЕНТ
Бесплодие	Алкилирующие агенты, радиация
Вторичный рак	Генетическая предрасположенность; радиация, алкилирующие агенты, этопозид, ингибиторы топоизомеразы II
Сепсис	Спленэктомия
Гепатотоксичность	Метотрексат, 6-меркаптопурин, радиация
Вено-окклюзионная болезнь печени	Высокодозная интенсивная химиотерапия (бусульфан, циклофосфамид) ± трансплантация костного мозга
Сколиоз	Радиация
Легочный фиброз	Радиация; блеомицин, бусульфан
Кардиомиопатия	Доксорубицин, даунорубицин; радиация
Лейкоэнцефалопатия	Облучение черепа, метотрексат
Когнитивные проблемы/интеллект	Облучение черепа, метотрексат
Дисфункция гипофиза (дефицит гормона роста, пангипопитуитаризм)	Облучение черепа
Психосоциальные проблемы	Стресс, тревожность, смерть ровесников; условный ответ на химиотерапию
Дисфункция щитовидной железы	Радиация
Остеонекроз	Кортикостероиды

Поддерживающая терапия также играет важную роль в педиатрической онкологии; она включает использование антибиотиков, продуктов крови, диетотерапию, интенсивную терапию и интегративную терапию.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Поскольку химиотерапевтические препараты токсичны для клеток, их использование приводит к многочисленным побочным эффектам. Распространенные побочные эффекты химиотерапии включают подавление костного мозга, иммуносупрессию, тошноту, рвоту и алопецию. Каждый препарат имеет свои специфические токсические эффекты. Доксорубицин может повредить сердце; цисплатин — почки, кроме того, он обладает ототоксичностью; циклофосфамид и ифосфамид вызывают геморрагический цистит; викристин — периферическую нейропатию. Лучевая терапия также вызывает многочисленные побочные эффекты: мукозит, задержку роста, органную дисфункцию и развитие в дальнейшем вторичных опухолей. У пациентов могут развиться **поздние токсические эффекты**, связанные с терапией рака (таблица 154.3).

ГЛАВА 155
Лейкозы

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология детских лейкозов неясна и, как полагают, является комплексной, включающей взаимодействие генетических и внешних факторов, способствующих злокачественной трансформации клеток. При **хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ)** и, реже, при **остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ)** транслокация, в которой участвуют хромосомы 9 и 22 (филадельфийская хромосома — Ph-хромосома) создает новый слитный ген *BRC-ABL*. Это приводит к выработке тирозинкиназы с постоянной активностью, которая стимулирует развитие ХМЛ и Ph-положительного ОЛЛ. Кроме того, ряд генетических синдромов/заболеваний, включая синдром Дауна (трисомия 21), анемию Фанкони, синдром Блума, атаксию-телеангиэктазию, синдром Вискотта — Олдрича, нейрофиброматоз I типа, и редкие семейные лейкемические синдромы могут предрасполагать к развитию острого лейкоза. Братья и сестры детей с лейкозами имеют повышенный риск развития этого заболевания (примерно в 2–4 раза выше, чем в педиатрической популяции в целом; для монозиготных близнецов риск составляет 25%). Некоторые внешние факторы повышают риск развития лейкоза, включая ионизирующую радиацию и химические воздействия (химиотерапевтические препараты, в особенности ингибиторы топоизомеразы II).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОЛЛ составляет примерно 75%, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — примерно 20%, ХМЛ — оставшиеся 5% случаев лейкоза в педиатрической популяции. Другие хронические лейкозы, включая ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз, у детей встречаются редко. ОЛЛ — самый распространенный вид детского рака; он составляет 25% случаев рака у детей младше 15 лет (40 случаев на 1 миллион детей до 15 лет) и 19% случаев рака в возрасте до 20 лет.

ОЛЛ классифицируется в соответствии с лимфоидной линией как В-клеточный и Т-клеточный. Частота В-клеточного ОЛЛ максимальна в возрасте 2–5 лет; у мальчиков он встречается несколько чаще, чем у девочек. Т-клеточный ОЛЛ преобладает у мальчиков и имеет более позднее начало. В США ОЛЛ более распространен среди белых детей, чем среди афроамериканцев. Частота ОМЛ несколько выше в неонатальный период, затем падает и сохраняется стабильной до подросткового возраста, когда опять слегка увеличивается, и эта тенденция продолжается во взрослом возрасте (особенно после 55 лет). ОМЛ одинаково распространен среди мужчин и женщин. Дети латиноамериканского и афроамериканского происхождения имеют несколько более высокую заболеваемость по сравнению с белыми.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Артрит
Боль в конечностях
Лимфаденопатия
Анемия
Кровотечения

Признаки и симптомы острого лейкоза связаны с инфильтрацией здоровых тканей лейкемическими клетками; это приводит к дисфункции костного мозга (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и/или инфильтрации отдельных видов тканей/органов (лимфоузлов, печени, селезенки, мозга, костей, кожи, десен, яичек). Распространенные симптомы включают лихорадку, бледность, петехии и экхимозы, сонливость, недомогание, анорексию и боль в костях/суставах. При физикальном осмотре часто обнаруживается лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Часто экстрамедуллярными очагами ОЛЛ являются яички и центральная нервная система (ЦНС): могут наблюдаться неврологические симптомы и безболезненное увеличение одного или обоих яичек. У пациентов с Т-клеточным ОЛЛ часто повышены уровни лейкоцитов, могут присутствовать пальпируемые образования в переднем средостении (медиастинальная аденопатия и/или инфильтрация тимуса), шейная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и признаки вовлечения ЦНС. У пациентов с ОМЛ экстрамедуллярные опухоли мягких тканей могут обнаруживаться в разных местах.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз острого лейкоза подтверждается обнаружением незрелых бластных клеток в мазке периферической крови, аспирате костного мозга или в обоих образцах. Большинство пациентов имеют аномальную формулу крови: часто встречаются анемия и тромбоцитопения. Количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным: у 15–20% пациентов количество лейкоцитов на момент диагноза может составлять 50 000/мм^3 или выше (гиперлейкоцитоз). Окончательный диагноз требует оценки маркеров на клеточной поверхности (иммунофенотип) с помощью поточной цитометрии. Цитогенетический анализ следует провести во всех случаях острого лейкоза, поскольку многие цитогенетические аномалии имеют прогностическое значение и используются в сочетании с другими факторами риска для выбора оптимальной терапии. При клеточном ОЛЛ транслокация t(12;21) (ранее называвшаяся *TEL/AML,* сейчас *ETV6/RUNX1*) является самой распространенной (около 20% случаев) и ассоциируется с благоприятным прогнозом при других признаках низкого риска. Транслокация t(9;22) встречается в 3% случаев и исторически имеет неблагоприятный прогноз. Тем не менее, как и при ХМЛ, использование ингибиторов тирозинкиназы при Ph-положительном ОЛЛ привело к значительному улучшению клинических исходов. Транслокация t(4;11) (и другие транслокации с вовлечение гена *MLL* на хромосоме 11) часто встречается у младенцев с ОЛЛ и пациентов со вторичным ОМЛ (часто после лечения ингибиторами топоизомеразы II) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Для анализа в большинстве случаев сейчас используется флуоресцентная гибридизация *in situ* или полимеразная цепная реакция, поскольку не все хромосомные аномалии обнаруживаются при обычном кариотипировании. Все более важным диагностическим и прогностическим инструментом становится метод ДНК-микрочипов. Недавно с помощью этого метода была выделена подгруппа филадельфия-подобных ОЛЛ. Люмбальная пункция обычно выполняется для оценки вовлечения ЦНС. Рентгенография необходима всем пациентам и помогает выявить новообразования переднего средостения. Мониторинг электролитов (особенно, калия, фосфора и кальция), мочевой кислоты, почечной и печеночной функции важен для выявления и лечения пациентов, имеющих риск развития синдрома лизиса опухоли.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз острого лейкоза включает незлокачественные и злокачественные заболевания. Инфекция вирусом Эпштейна — Барр чаще всего маскируется под острый лейкоз. Другие инфекции (цитомегаловирус, прочие вирусы, микобактерии) также могут вызвать признаки и симптомы, общие с лейкозом. Неинфекционные причины включают апластическую анемию, гистиоцитоз, ювенильный идиопатический артрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, а также врожденные и приобретенные состояния, вызывающие нейтропению и анемию. Некоторые солидные злокачественные опухоли, такие как

нейробластома, рабдомиосаркома и саркома Юинга, можно принять за острый лейкоз. У новорожденных с синдромом Дауна может наблюдаться состояние, известное как транзиторное миелопролиферативное нарушение, которое вызывает повышение уровня лейкоцитов с периферическими бластными клетками, анемию и тромбоцитопению. Обычно оно разрешается без специального лечения (только поддерживающая терапия), однако у таких детей значительно повышен риск (30%) развития острого лейкоза (ОЛЛ или ОМЛ) в течение следующих нескольких месяцев жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с В-клеточным ОЛЛ обычно получают индукционную химиотерапию 3–4 препаратами (пациенты с Т-клеточным ОЛЛ — 4 препаратами) в зависимости от первоначально определенной группы риска. Пациенты из группы стандартного риска получают винкристин, кортикостероиды и пегилированную аспарагиназу в течение 4 недель; пациенты с высоким риском также получают антрациклин (как правило, даунорубицин). Интратекальная терапия цитарабином или метотрексатом назначается для лечения клинического или субклинического лейкоза ЦНС. После индукционной терапии проводят оценку состояния костного мозга (почти у всех пациентов с ОЛЛ наблюдается ремиссия). Интенсивность постиндукционной терапии адаптируется к риску, для чего используются различные прогностические инструменты (цитогенетика, быстрота достижения и глубина ремиссии с использованием тестов на минимальную остаточную болезнь [МОБ] и т. д.). Пациентам с ОЛЛ и вовлечением ЦНС часто требуется более интенсивное лечение, которое может включать эскалацию интратекальной терапии, а также использование лучевой терапии на область головы. Недавно признано, что отказ от облучения головы является более перспективным. Пациенты с ОЛЛ обычно получают химиотерапию в течение 2–3 лет. Лечение ОМЛ делится на три основных типа: (1) острый промиелоцитарный лейкоз с транслокацией t(15;17) (*PML-RARA*), который в основном лечится полностью транс-ретиноевой кислотой и триоксидом мышьяка; (2) миелоидный лейкоз синдрома Дауна, при котором назначается менее интенсивная терапия; и (3) ОМЛ, имеющий такие же риски и биологические черты, что и взрослый ОМЛ. Последний требует интенсивной терапии и у отдельных пациентов с высоким риском — трансплантации стволовых клеток после завершения предварительной интенсивной химиотерапии. Большинству детей с ОМЛ при низком и промежуточном риске требуются 4 цикла интенсивной химиотерапии цитарабином; при высоком риске — трансплантация стволовых клеток. Как и при ОЛЛ, риск-адаптированная терапия основывается на цитогенетических исследованиях и оценке ответа на лечение. Кроме того, наличие HLA-совместимого донора (в идеале — сиблинга) определяет возможность трансплантации стволовых клеток после первой ремиссии. В отличие от ОЛЛ, данные о том, что при ОМЛ продолжение терапии низкими дозами препаратов является эффективным, практически отсутствуют (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Основные кратковременные осложнения при лечении лейкозов связаны с супрессией костного мозга, вызванной химиотерапией. У пациентов могут развиться кровотечения и анемия, требующие переливания тромбоцитов или эритроцитов. Развитие нейтропении значительно повышает риск развития бактериальных и грибковых инфекций. Клеточно-опосредованная иммуносупрессия повышает риск пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci (carinii)*, поэтому рекомендуется профилактика пероральным триметоприм-сульфаметоксазолом. Профилактика антибиотиками и противогрибковыми препаратами становится обычной практикой, особенно у пациентов с ОМЛ, имеющих высокий риск смерти, связанный с лечением (пациенты с ожирением, подростки и молодые взрослые). Долговременные последствия терапии сейчас менее распространены, чем в предшествующие десятилетия, однако остаются важной проблемой и требуют профилактики, своевременного распознавания и лечения. Эти последствия включают нейрокогнитивные нарушения, низкорослость, ожирение, сердечную дисфункцию, бесплодие, вторичные злокачественные опухоли и психосоциальные проблемы (таблица 154.3).

ПРОГНОЗ

Пациенты с ОЛЛ делятся на группы прогнозируемого риска (В-клеточный ОЛЛ включает группы низкого, среднего, высокого и очень высокого риска) в зависимости от возраста, первоначального количества лейкоцитов, генетических характеристик (цитогенетика), присутствия экстрамедуллярных очагов на момент постановки диагноза (яички или ЦНС) и ответа на индукционную терапию по результатам теста на МОБ. Факторы стратификации риска совершенствуются (таблица 155.1). Общие показатели излечения при

ТАБЛИЦА 155.1 Общие прогностические факторы при остром лимфобластном лейкозе

ФАКТОР	БЛАГОПРИЯТНЫЙ (НИЗКИЙ РИСК)	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ (ВЫСОКИЙ РИСК)
Возраст	1–9,99 года	< 1 или ≥ 10 лет
Пол	Женский	Мужской
Раса/этническая принадлежность	Европейцы, жители Азии и островов Тихого океана	Афроамериканцы, латиноамериканцы, американские индейцы
Первоначальный уровень лейкоцитов	< 50 000/мм^3	≥ 50 000/мм^3
Вовлечение ЦНС на момент диагноза	Отсутствует	Присутствует
Иммунофенотип	В-клеточный	Т-клеточный
Плоидность	Гипердиплоидность	Гиподиплоидность
Генетика	t(12;21), трисомии по хромосомам 4 и 10	t(4;11), t(19;22), Ph-подобный тип, iamp 21
Тест на МОБ после индукции ремиссии	Отрицательный	Положительный

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, МОБ — минимальная остаточная болезнь, iamp 21 — внутрихромосомная амплификация хромосомы 21.

В-клеточном ОЛЛ приближаются к 90%. Рецидивы ОЛЛ чаще наблюдаются в костном мозге, но могут включать и экстрамедуллярные локализации (яички или ЦНС). Терапия рецидивов базируется на нескольких опциях в зависимости от времени появления и локализации рецидива, а также от ответа пациента на ре-индукционную химиотерапию.

Терапевтические опции включают только химиотерапию, сочетание химиотерапии с иммунотерапией, только иммунотерапию и трансплантацию стволовых клеток. Текущие показатели излечения от ОМЛ составляют примерно 65%. Прогноз для рецидива ОМЛ неблагоприятный, особенно если рецидив наступил после трансплантации стволовых клеток.

ГЛАВА 156

Лимфома

ЭТИОЛОГИЯ

Лимфомы — злокачественные опухоли лимфоидной ткани — являются третьим по распространенности видом детского рака, после лейкозов и опухолей ЦНС. Существует два основных типа лимфом: лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Этиология лимфом является мультифакторной. Врожденный и приобретенный иммунодефицит чаще связан с НХЛ, а вирус Эпштейна — Барр связан как с ЛХ, так и с НХЛ.

Почти все случаи НХЛ в детстве представляют собой диффузные, высокозлокачественные низкодифференцированные опухоли. НХЛ имеет три гистологических подтипа: мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами (лимфома Беркитта); лимфобластная лимфома и крупноклеточная лимфома. Для простоты их можно называть В-клеточными, Т-клеточными и крупноклеточными лимфомами (которые могут быть по происхождению В- или Т-клеточными; таблица 156.1). Хромосомные транслокации могут привести к нерегулируемой/повышенной экспрессии онкогена, вызывающего злокачественную трансформацию. При лимфоме Беркитта транслокация между хромосомами 8 (онкоген *c-myc*) и локусом гена иммуноглобулина (на хромосомах 2, 14 или 22) приводит к гиперэкспрессии *c-myc*, вызывающей злокачественную трансформацию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЛХ имеет бимодальное распределение с пиком в подростковом/юношеском возрасте и после 50 лет; она редко встречается у детей до 5 лет. В детском возрасте болезнь преобладает у мальчиков, в подростковом имеет примерно равное гендерное распределение. Частота НХЛ увеличивается с возрастом, она вдвое чаще распространена у белых американцев, чем у темнокожих; преобладает у мужчин. НХЛ встречается в сочетании с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, а также после трансплантации органа или стволовых клеток. Лимфома Беркитта обычно подразделяется на две формы: спорадическую, часто встречающуюся в Северной Америке, и эндемическую, которая выраженно ассоциируется с вирусом Эпштейна — Барр и обычно встречается в Африке.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лимфаденопатия
Новообразования на шее
Боль в животе
Лихорадка

Для ЛХ характерна безболезненная лимфаденопатия, часто ограниченная лимфоузлами на одном или двух соседних участках (чаще всего шейными или надключичными). Медиастинальная лимфаденопатия, вызывающая кашель и одышку, часто является первым симптомом. Присутствие одного из трех В-симптомов имеет прогностическое значение: лихорадка > 38 °C на протяжении трех дней, проливные поты по ночам и непреднамеренная потеря веса (10% и более) в течение полугода.

Спорадическая (североамериканская) форма лимфомы Беркитта чаще проявляется брюшными симптомами (обычно болью), а при эндемической (африканской) форме часто развиваются опухоли нижней челюсти. Переднее средостение и шейные лимфоузлы являются типичными локализациями Т-клеточных лимфом. Эти лимфомы могут вызвать обструкцию воздухоносных путей или верхней полой вены, плевральный выпот или и то и другое.

Диагноз лимфомы ставится на основании биопсии пораженного лимфоузла. Могут присутствовать системные симптомы, такие как лихорадка и потеря веса, особенно у пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), которая может иметь медленное начало. Если костный мозг содержит 25% и более бластных клеток, болезнь классифицируется как острый лейкоз (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз [ОЛЛ], Т-клеточный ОЛЛ или лейкоз Беркитта). Это разграничение не имеет особого прогностического или терапевтического значения, поскольку

ТАБЛИЦА 156.1 Подтипы неходжкинской лимфомы у детей

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ	ИММУНОФЕНОТИП	ТИПИЧНЫЙ ПЕРВИЧНЫЙ ОЧАГ	НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ
Мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами (лимфома Беркитта)	Зрелые В-клетки (присутствует поверхностный иммуноглобулин)	Брюшная полость (спорадическая форма) Голова и шея (эндемическая форма)	t(8;14) (q24;q32) t(2;8) (p11;q24) t(8;22) (q24;q11)
Лимфобластная	Т-клетки (редко пред-В-клетки)	Шея и/или переднее средостение	Множественные
Крупноклеточная	Т-клетки, В-клетки или неопределенные	Лимфоузлы, кожа, мягкие ткани, кости	t(2;5) (p23;q35)

ку все формы требуют агрессивного системного лечения в дополнение к терапии, направленной на ЦНС.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентам с подозрением на лимфому проводятся следующие диагностические исследования: полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, скорость оседания эритроцитов, измерение сывороточных электролитов (в особенности калия, фосфора и кальция), лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты, а также рентгенография грудной клетки для оценки новообразований средостения (рис. 156.1). Окончательный диагноз ставится на основании гистопатологического исследования образцов ткани или жидкости (плевральной или перитонеальной). Для определения стадии заболевания проводят оценку состояния костного мозга, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и, реже, остеосцинтиграфию. Патогномоничным признаком ЛХ являются клетки Штернберга — Рид. Гистопатологические типы детской ЛХ те же, что и у взрослых. Нодулярный склероз (НС) является самым распространенным подтипом у подростков и молодых взрослых, тогда как для маленьких детей более характерны смешанно-клеточные подтипы и подтип с преобладанием нодулярных лимфоцитов. Стадирование ЛХ осуществляется по системе Энн Арбор (Ann Arbor). Почти у половины пациентов на момент постановки диагноза отмечается стадия II (I — 19%; II — 49%; III — 19% и IV — 13%) и около 39% имеют В-симптомы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз детской лимфомы включает лейкоз, рабдомиосаркому, носоглоточную карциному, герминогенные опухоли и тимому. Незлокачественные диагнозы включают инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна — Барр), расщепление жаберной дуги и кисты щитовидно-язычного протока, болезнь кошачьих царапин (инфекция *Bartonella henselae*), бактериальный или вирусный лимфаденит, микобактериальные инфекции, токсоплазмоз и даже грибковое поражение скальпа; все эти заболевания сопровождаются выраженной лимфаденопатией и могут быть приняты за лимфому. Пациентам с лимфомой Беркитта из-за острой боли в животе может быть ошибочно поставлен диагноз аппендицита.

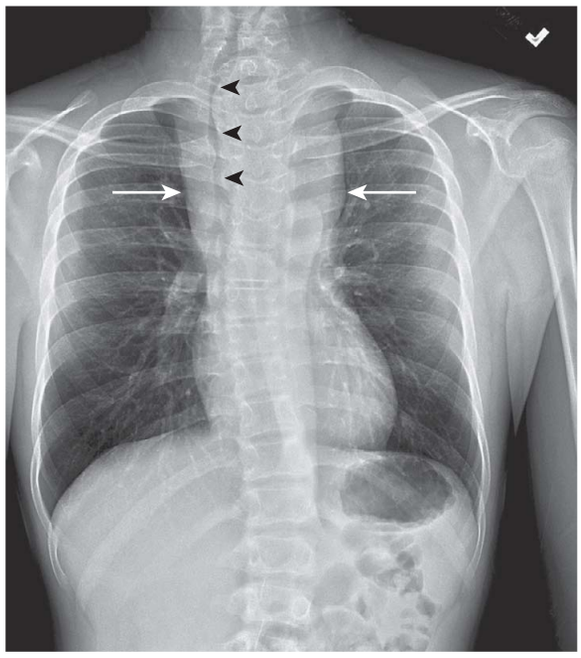


РИС. 156.1 Рентгенограмма 15-летнего подростка, демонстрирующая крупное образование верхнего переднего средостения (большие стрелки), сжимающее трахею и отклоняющееся вправо (головки стрелок). Биопсия выявила неходжкинскую лимфому

ЛЕЧЕНИЕ

Педиатрическая ЛХ имеет высокие показатели излечения даже на поздних стадиях; общая выживаемость составляет более 90%. Риск-адаптированная терапия с учетом стадии и распространенности болезни, присутствия или отсутствия В симптомов, уровней сывороточного альбумина и ответа на предварительную химиотерапию позволяет снизить потребность в облучении и избежать избыточной химиотерапии. Комбинированная химиотерапия обычно включает доксорубицин, винкристин, блеомицин, винбластин, этопозид, преднизон и циклофосфамид. В целом пациенты получают 4–6 курсов химиотерапии. Сейчас исследуется применение анти-CD20 моноклональных антител (брентуксимаб ведотин) и исключение блеомицина из режима терапии у педиатрических пациентов с ЛХ. Ответ на терапию часто оценивается после двух циклов с помощью ПЭТ (метаболический ответ) и КТ (уменьшение объема опухоли), чтобы определить необходимость дальнейшей химиотерапии (медленный ответ требует более агрессивного лечения) и лучевой терапии. Интересно отметить, что пациентам со стадией I ЛХ (единичный лимфоузел с полной резекцией) с преобладанием нодулярных лимфоцитов в 80% случаев для излечения достаточно только хирургической операции.

При НХЛ часто встречаются отдаленные, разрозненные метастазы. Системная химиотерапия является обязательной и назначается всем детям с НХЛ, даже при клинически локализованной болезни на момент постановки диагноза. В- и Т-клеточные лимфобластные лимфомы и АККЛ обычно требуют агрессивных режимов комбинированной химиотерапии, подобных тем, что используются при ОЛЛ. Хирургическая резекция и лучевая терапия обычно не применяются, поскольку опухоли редко являются локализованными и чувствительны к химиотерапии. Лимфома Беркитта и крупноклеточные В-клеточные лимфомы хорошо поддаются лечению циклофосфамидом, винкристином, преднизолоном и доксорубицином. Как и при ЛХ, терапия моноклональными антителами добавляется к традиционной основной химиотерапии при лимфоме Беркитта (анти-CD20) и АККЛ (анти-CD30).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Кратковременные осложнения после лечения лимфомы аналогичны осложнениям при других детских злокачественных опухолях и обычно включают иммуносупрессию,

последствия миелосупрессии, тошноту, рвоту и алопецию. Поздние осложнения включают развитие вторичных злокачественных опухолей (острый миелоидный лейкоз или миелодисплазию, рак щитовидной железы и рак молочной железы), гипотиреоз, нарушения роста мягких тканей и костей, сердечную дисфункцию и легочный фиброз.

ПРОГНОЗ

Дети и подростки классифицируются в группы низкого, промежуточного и высокого риска в зависимости от возраста, объема опухоли, наличия B симптомов, и уровня сывороточного альбумина на момент постановки диагноза. Для большинства пациентов прогноз благоприятный с общей выживаемостью более 90% (для группы низкого риска почти 100%). Общая трехлетняя выживаемость для B-клеточной, T-клеточной и крупноклеточной НХЛ составляет 70–90%.

ГЛАВА 157

Опухоли центральной нервной системы

ЭТИОЛОГИЯ

Большинство опухолей ЦНС у детей и подростков являются **первичными** (источник в ЦНС) и включают глиомы (особенно низкозлокачественные) и эмбриональные неоплазмы (медуллобластома и примитивные нейроэктодермальные опухоли). В отличие от детских, взрослые опухоли ЦНС — это часто высокозлокачественные астроцитомы или **вторичные опухоли** — метастазы других карцином. Опухоли ЦНС могут развиться у пациентов, ранее проходивших лучевую терапию. Чаще всего опухоли ЦНС имеют многофакторную этиологию. Их классификация является сложной и постоянно развивается; классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считается наиболее полной и точной.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Опухоли ЦНС являются самым распространенным видом солидных опухолей у детей и в структуре детской онкологической заболеваемости занимают второе место после лейкозов. Однако в результате значительного улучшения выживаемости при лейкозах опухоли ЦНС занимают первое место по уровню детской онкологической смертности. Ежегодно в США регистрируется около 1700 новых случаев; частота составляет примерно 33 случая на 1 миллион детей младше 15 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст младше 10 лет, затем заболеваемость снижается вплоть до второго пика после 70 лет. Медуллобластома и эпендимома более часто встречаются у мужчин, остальные опухоли имеют равное распространение среди мужчин и женщин. В первые 2–3 года жизни заболеваемость выше среди белых детей, чем среди представителей других рас; в остальном расовое распределение примерно равное.

Дети с определенными наследственными синдромами, такими как нейрофиброматоз I типа, синдром Ли — Фраумена, туберозный склероз, синдром Тюрко и фон Гиппеля — Линдау, имеют повышенный риск развития опухолей ЦНС. Тем не менее большинство опухолей не имеет ассоциированных синдромов или известных факторов риска.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аномалии формы и размера головы, родничков
Нарушения зрения и лейкокория
Страбизм
Рвота
Головные боли
Атаксия

Опухоли мозга вызывают симптомы, сдавливая нормальные ткани (обычно черепные нервы) или повышая внутричерепное давление либо за счет обструкции оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), либо за счет эффекта объемной массы. Опухоли, затрудняющие ток ЦСЖ, быстро становятся симптоматическими. Симптомы **повышенного внутричерепного давления** включают сонливость, головные боли и рвоту (особенно по утрам после пробуждения). Раздражительность, анорексия, снижение школьной успеваемости и несоответствие основным вехам развития могут быть признаками медленно растущих опухолей ЦНС. У маленьких детей с незакрытыми черепными швами может увеличиваться окружность головы. Опухоли, затрагивающие зрительные пути, могут привести к потере остроты зрения и дефектам поля зрения. Распространенным признаком повышенного внутричерепного давления является неспособность повернуть глаз кнаружи из-за паралича 6-го черепного нерва. Другие нарушения, связанные с черепными нервами, указывают на вовлечение ствола мозга. Судороги наблюдаются у 20–50% детей с супратенториальными опухолями; могут присутствовать фокальная слабость и сенсорные изменения. Поражение гипофиза может вызвать нейроэндокринные эффекты, такие как преждевременное половое созревание или несахарный диабет. Опухоли мозжечка связаны с атаксией и нарушением координации. Анамнез и физикальный осмотр являются чрезвычайно важными и должны включать тщательный неврологический осмотр, в том числе оценку зрительных полей и исследование глазного дна.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на опухоль мозга исследованием выбора является **магнитно-резонансная томография (МРТ)** (рис. 157.1). Исследование ЦСЖ с помощью цитоцентрифугирования показано для определения метастатического заболевания при примитивных нейроэктодермальных опухолях, герминогенных опухолях и опухолях шишковидного тела. Люмбальная пункция не должна проводиться до подтверждения повышенного внутричерепного давления. Если

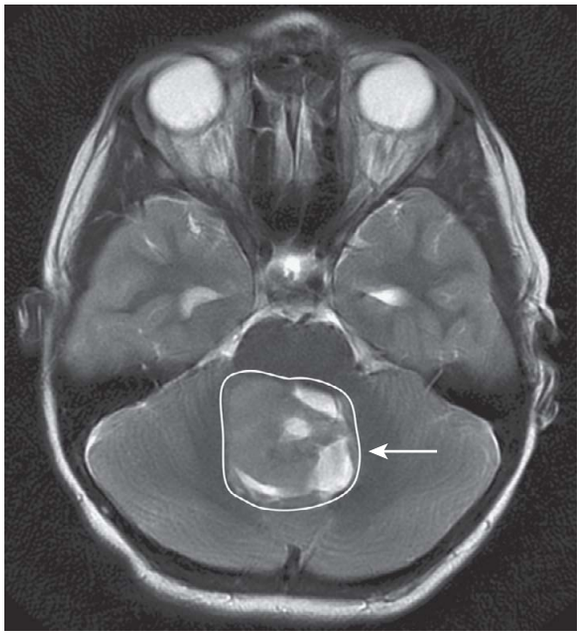


РИС. 157.1 Магнитно-резонансное изображение мозга 9-летнего мальчика, показывающее гетерогенное усиление в четвертом желудочке из-за новообразования (стрелка). Оно было удалено, и гистопатологическое исследование выявило медуллобластому

опухоль имеет метастатический потенциал (медуллобластома), до проведения хирургической операции необходимо получить МРТ-изображение всего спинного мозга для оценки нейроаксиального распространения. Через 24–48 часов после операции МРТ мозга выполняется повторно для оценки степени резекции. Последующая магнитно-резонансная спектроскопия позволяет отличить рецидивы опухоли от радиационного некроза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз объемных образований ЦНС включает злокачественные опухоли, доброкачественные опухоли, артериовенозные мальформации, аневризмы, абсцессы мозга, цистицеркоз, гранулематозную болезнь (туберкулез, саркоид), внутричерепное кровоизлияние, псевдоопухоли, васкулит и, редко, метастатические опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с опухолями ЦНС является индивидуализированным и зависит от типа опухоли, ее локализации, размера и ассоциированных симптомов. Высокие дозы **дексаметазона** часто назначаются немедленно после снятия опухоль-ассоциированного отека. Целью хирургической операции является полное удаление опухоли или, если это невозможно, максимальное уменьшение ее объема. Лучевая терапия часто сочетается с химиотерапией; у маленьких детей облучение иногда откладывают или вообще отказываются от него. Протонная радиотерапия является новым перспективным методом благодаря меньшей токсичности. Примитивные нейроэктодермальные опухоли (включая медуллобластому) и герминогенные опухоли чувствительны к химиотерапии; глиомы являются менее чувствительными. Химиотерапия играет основную роль в лечении опухолей у младенцев, поскольку высокодозное облучение ЦНС может иметь разрушительные последствия для их роста и нейрокогнитивного развития.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Кратковременные побочные эффекты терапии включают тошноту, рвоту, анорексию, усталость, иммуносупрессию и кушингоидные черты. Долговременные последствия включают нейрокогнитивные дефициты, эндокринологические осложнения, снижение темпов роста костей, ототоксичность, почечную недостаточность, катаракту, бесплодие и вторичные злокачественные новообразования. Нейрокогнитивные нарушения могут быть серьезными, особенно если лечение проводилось младенцам и маленьким детям, поэтому продолжается поиск наименьших эффективных доз и способов облучения с минимальной токсичностью. **Синдром задней черепной ямки** (также известный как церебеллярный мутизм) развивается у 25% пациентов после резекции опухоли задней черепной ямки и характеризуется резким снижением речевых способностей, поведенческими изменениями (раздражительность, апатия или и то и другое), диффузной дисфункцией мозжечка и другими неврологическими аномалиями. Он может развиться в течение нескольких часов или дней после операции, и обычно проходит самопроизвольно через несколько недель или месяцев, хотя некоторые неврологические осложнения могут сохраняться. **Синдром сонливости,** который характеризуется

ТАБЛИЦА 157.1 Локализация, частота и прогноз опухолей центральной нервной системы у детей

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ЧАСТОТА (%)	5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (%)
Инфратенториальная (задняя черепная ямка)	50–60	
Астроцитома (мозжечок)	15	90
Медуллобластома	15	50–80
Глиома (ствол мозга)	15	Высокозлокачественная 0–5 Низкозлокачественная 30
Эпендимома	5	50–60
Супратенториальная (полушария большого мозга)	35–45	
Астроцитома	20	50–75
Мультиформная глиобластома	10	0–5
Эпендимома	5	50–75
Папиллома хороидального сплетения	2	95
Средняя линия	10–15	
Краниофарингиома	6	70–90
Герминогенные опухоли	3	65–95
Шишковидное тело	1	65–75
Глиома зрительного нерва	3	90

чрезмерной усталостью и сонливостью, может присутствовать в течение нескольких месяцев после окончания курса радиотерапии, но является самокупирующимся.

ПРОГНОЗ

Совершенствование нейродиагностики, нейрохирургических методов, режимов химио- и лучевой терапии привело к значительному улучшению результатов лечения. Пятилетняя выживаемость при детских опухолях ЦНС составляет примерно 50–60%; значительный вклад в этот процент вносят хорошо поддающиеся лечению мозжечковые астроцитомы, а также повышающиеся показатели излечения медуллобластом (таблица 157.1). Внутренние глиомы ствола мозга и мультиформные глиобластомы имеют очень плохой прогноз.

ГЛАВА 158
Нейробластома

ЭТИОЛОГИЯ

Нейробластома развивается из **клеток нервного гребня**, которые образуют мозговое вещество надпочечников и симпатическую нервную систему. Причина неизвестна. Большинство случаев отмечается у маленьких детей. В редких случаях (1–2%) нейробластома может быть наследственной. Семейные случаи связаны с мутациями генов *ALK, PHOX2B* и *TP53*. В спорадических случаях были идентифицированы соматические генные мутации, из них самой распространенной является амплификация *MYCN*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Нейробластома — самая распространенная экстракраниальная солидная опухоль у детей и самая распространенная злокачественная опухоль у младенцев. Средний возраст диагностики — 17 месяцев. В США каждый год регистрируется около 800 новых случаев нейробластомы. Распространенность составляет 1 случай на 7000 живорождений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Абдоминальные массы
Объемные образования шеи
Аномальные движения глаз
Хромота
Панцитопения

Нейробластома отличается широким спектром клинических проявлений: от спонтанной регрессии до быстрого прогрессирования с образованием метастазов и смерти. Дети с локальным заболеванием часто не имеют симптомов на момент постановки диагноза, дети с метастазами выглядят больными и жалуются на системные симптомы, такие как лихорадка, потеря веса, боль. Самый распространенный симптом — боль или пальпируемая масса в брюшной полости. Новообразование часто пальпируется в животе или в боку, оно твердое на ощупь и неболезненное. Примерно 45% опухолей развиваются из надпочечников и 25% — из ретроперитонеальных симпатических ганглиев. Другими очагами могут быть паравертебральные ганглии грудной клетки и шеи. Параспинальные опухоли распространяются в спинной мозг через нервные отверстия и могут вызвать его компрессию. Синдром Горнера иногда наблюдается при шейных или апикальных опухолях грудной стенки. С нейробластомой связаны некоторые **паранеопластические синдромы**, включая секреторную диарею, обильное потоотделение и **опсомиоклонус**.

Нейробластома может метастазировать во многие органы, включая печень, кости, костный мозг и лимфоузлы. Периорбитальные экхимозы являются признаками метастазов в глазничные кости. Уникальная категория нейробластомы, **стадия MS**, выявляется у младенцев (< 18 месяцев) с метастазами только в кожу, печень и костный мозг. Она связана с благоприятным прогнозом.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ крови и рентгенографическое исследование могут помочь выявить пациентов с нейробластомой. Кальцинаты внутри абдоминальных новообразований часто видны на рентгенограмме брюшной полости. Около 90% нейробластом продуцируют **катехоламины** (**ванилилманделовую кислоту, гомованиловую кислоту**), которые обнаруживаются в моче. Окончательный диагноз требует биопсии ткани для микроскопического исследования и генетического тестирования. Компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза; остеосцинтиграфия и/или сканирование с метайодбензилгуанидином; двусторонняя аспирация и биопсия костного мозга и анализ мочи на катехоламины дополняют диагностические исследования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Поскольку нейробластома часто представляет собой внутрибрюшную массу, ее следует отличать от опухоли Вилмса, которая также пальпируется в брюшной полости или в боку. Ультразвуковое исследование или КТ обычно позволяет дифференцировать эти опухоли до проведения хирургической операции. Периорбитальные экхимозы, которые являются признаком метастазов в глазницы, можно принять за синяки от побоев. Поскольку у детей с поражением костного мозга может присутствовать анемия, тромбоцитопения или нейтропения, в дифференциальный диагноз включаются лейкозы.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение нейробластомы основано на классификации риска (таблица 158.1); эта схема эволюционирует вместе с открытиями в генетике и достижениями в терапии. Полное хирур-

ТАБЛИЦА 158.1 Международная классификация групп риска пациентов с нейробластомой (до начала лечения)

СТАДИЯ INRG	ВОЗРАСТ (МЕС)	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ	СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ	MYCN	АБЕРРАЦИИ 11Q	ПЛОИДНОСТЬ	ГРУППА РИСКА ДО ЛЕЧЕНИЯ
L1/ L2		Созревающая ГН Смешанная ГНБ					A (очень низкий)
L1		Любая, кроме созревающей ГН или		НА			B (очень низкий)
		Смешанная ГНБ		Амплифицирован			K (высокий)
L2	< 18	Любая, кроме созревающей ГН или		НА	Нет		D (низкий)
		Смешанная ГНБ			Да		G (промежуточный)
	≥ 18	ГНБ нодулярная нейробластома	Дифференцирующаяся	НА	Нет		E (низкий)
					Да		H (промежуточный)
			Плохо дифференцированная или недифференцированная	НА			H (промежуточный)
				Амплифицирован			N (высокий)
M	< 18			НА		Гипердиплоидность	F (низкий)
	< 2			НА		Диплоидность	I (промежуточный)
	12–< 18			НА		Диплоидность	J (промежуточный)
	< 18			Амплифицирован			O (высокий)
	≥ 18						P (высокий)
MS	< 18			НА	Нет		C (очень низкий)
					Да		Q (высокий)
				Амплифицирован			R (высокий)

Сокращения: INRG — International Neuroblastoma Risk Group — Международная группа риска нейробластомы, L — локорегионарная, M — метастатическая, ГН — ганглионеврома, ГНБ — ганглионейробластома, НА — не амплифицирован.
Публикуется с разрешения Американского общества клинической онкологии ©. Из: Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009; 27(2): 289–297 (Fig. 2).

гическое удаление опухоли является лечением выбора при локализованных опухолях. Детям с опухолями очень низкого и низкого риска после полной резекции дальнейшее лечение не требуется. Пациенты с опухолями промежуточного риска после хирургической резекции получают 4–8 циклов химиотерапии. При заболевании высокого риска после подтверждения диагноза пациенты получают комбинированную химиотерапию. Чаще всего используются винкристин, циклофосфамид, топотекан, доксорубицин, цисплатин и этопозид. Резекция первичной опухоли проводится после нескольких курсов химиотерапии. Затем пациенты получают **высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток**; недавние исследования подтверждают, что два курса химиотерапии дают лучший результат, чем один. После этого назначается лучевая терапия на ложе первичной опухоли и область метастазов. Наконец, **цис-ретиноевая кислота** (изотретиноин) и **динутуксимаб** (форма иммунотерапии, направленная против антигена G_{D2}) назначаются для лечения минимальной остаточной болезни.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Компрессия спинного мозга нейробластомой может привести к необратимым неврологическим повреждениям и является чрезвычайной онкологической ситуацией. Дети с синдромом опсомиоклонуса могут отставать в развитии. Агрессивная химио- и лучевая терапия, используемая для лечения опухолей высокого риска, связана с ототоксичностью, нефротоксичностью, проблемам с ростом и вторичными опухолями.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от возраста на момент диагностики, стадии (наличие или отсутствие метастазов и других факторов риска), плоидности ДНК, статуса *MYCN,* аберраций 11q и гистопатологических характеристик опухоли (степень дифференцировки опухолевых клеток). Сейчас дети с нейробластомой делятся на 4 группы: с опухолями очень низкого, низкого, промежуточного и высокого риска. Пациенты с благоприятной биологией опухоли обычно младше

и часто имеют локализованное заболевание. Более старшие пациенты с метастатическим заболеванием чаще имеют опухоли с неблагоприятным биологическим типом; почти у 50% опухоли рецидивируют из-за резистентной остаточной болезни. Хотя нейробластома составляет только 8% случаев детского рака, она ответственна за 15% детских онкологических смертей.

ГЛАВА 159

Опухоль Вилмса

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Полагают, что **опухоль Вилмса** развивается из примитивной метанефрической бластемы, предшественника нормальной почки. Нефрогенные остатки являются очагами эмбриональных клеток, которые редко (< 1%) обнаруживаются в нормальных почках, но встречаются достаточно часто (25–40%) в почках с опухолью Вилмса. Хотя причина опухоли Вилмса неизвестна, примерно 15–20% спорадических опухолей имеют мутации или делеции *WT1*. Более 70% опухолей Вилмса демонстрируют потерю импринтинга или потерю гетерозиготности на 11p15, что приводит к гиперэкспрессии *IGF2,* который, как полагают, играет ключевую роль в генезе опухоли. Некоторые синдромы (синдром Беквита — Видемана и WAGR (опухоль Вилмса, аниридия, урогенитальные аномалии, умственная отсталость; мутации, включающие область 11p13) повышают риск развития болезни.

Опухоль Вилмса является самой распространенной злокачественной опухолью почек у детей. Ежегодно в США диагностируется около 500 новых случаев. Средний возраст диагностики односторонних опухолей составляет 44 месяца, двусторонних опухолей — 31 месяц. Двусторонние опухоли обычно ассоциируются с наследственной формой болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Объемные образования в брюшной полости
Гематурия

Большинство детей с опухолью Вилмса попадают в поле зрения врачей из-за абдоминальных масс, обнаруживаемых их родителями. Хотя многие дети не предъявляют жалоб на момент выявления новообразования, у некоторых симптомы могут включать боль в животе (иногда принимаемую за запор), лихорадку, гипертензию и гематурию.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УЗИ и КТ обычно позволяют отличить внутрипочечные новообразования от опухолей, развивающихся из надпочечников (чаще всего нейробластомы) или других окружающих структур. Оценка нижней полой вены является решающей, поскольку опухоль может распространиться из почки в полую вену. Диагностические мероприятия включают полный анализ крови, анализ мочи, функциональные тесты почек и печени, а также КТ грудной клетки, брюшной полости и таза для выявления возможных метастазов (самым распространенным участком метастазирования являются легкие). Диагноз подтверждается гистопатологическим исследованием опухоли.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз опухоли Вилмса включает гидронефроз и поликистозную болезнь почек; доброкачественные опухоли почек, такие как мезобластная нефрома и гамартома, а также другие злокачественные опухоли (нейробластома, почечно-клеточная карцинома, лимфома и ретроперитонеальная рабдомиосаркома).

ЛЕЧЕНИЕ

Время проведения нефрэктомии при односторонней опухоли Вилмса отличается в североамериканском и европейском подходах. При обоих подходах выживаемость примерно одинаковая. Североамериканский подход предполагает сначала проведение нефрэктомии (с исследованием опухолевой ткани для подтверждения диагноза), затем адъювантной химиотерапии с или без лучевой терапии. Европейский подход состоит в том, что диагноз ставится на основании визуализационных исследований (иногда биопсии), затем проводится неоадъювантная химиотерапия, а затем нефрэктомия и адъювантная химиотерапия с или без лучевой терапии. Детская онкологическая группа (североамериканский подход) основывает стратификацию риска на следующих факторах: стадия, гистология (благоприятная vs анапластическая/неблагоприятная), возраст пациента, масса опухоли, потеря гетерозиготности 1p и 16q и визуализационный ответ легочных узелков после первичной химиотерапии. Большинство пациентов получает комбинированную химиотерапию, включающую 2–3 препарата (винкристин, актиномицин, с или без доксорубицина), а также лучевую терапию при высоком риске. Пациентам с односторонней опухолью Вилмса очень низкого риска часто требуется только нефрэктомия.

Двусторонняя опухоль Вилмса обнаруживается у 5% детей при постановке диагноза. Целью лечения при двусторонней опухоли является нахождение баланса между излечением опухоли и максимальным сохранением почечной функции.

ПРОГНОЗ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Общая выживаемость при опухоли Вилмса составляет 90%. Тем не менее у 25% выживших пациентов развиваются серьезные хронические проблемы со здоровьем. У них высок риск кардиомиопатии, сколиоза, гипертензии и предгипертензии, недостаточности почек и моче-

вого пузыря, нарушений функции легких и печени, бесплодия и вторичного рака. У пациентов с двусторонней опухолью Вилмса иногда развивается почечная недостаточность и отказ почек. Выжившие женщины часто имеют осложнения беременности и родов из-за последствий бокового облучения.

ГЛАВА 160

Саркомы

Саркомы делятся на саркомы мягких тканей и костные саркомы. Саркомы мягких тканей развиваются преимущественно из соединительной ткани (мышечной, фиброзной, жировой). **Рабдомиосаркома** (**РМС**) — самый распространенный вид саркомы мягких тканей у детей — развивается из мезенхимальных клеток мышечной линии. Менее распространенные саркомы мягких тканей включают фибросаркому, синовиальную саркому и внекостную саркому Юинга. Самыми распространенными видами детского рака костей являются **остеосаркома** и **саркома Юинга**. Остеосаркомы развиваются из примитивных костеобразующих мезенхимальных стволовых клеток. Саркома Юинга, как полагают, развивается из клеток нервного гребня.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина детских сарком неизвестна, хотя установлены некоторые факторы риска. Пациенты с синдромом Ли — Фраумена (ассоциируется с мутациями зародышевой линии p53) и нейрофиброматозом (ассоциируется с мутациями *NF1*) имеют повышенный риск развития сарком мягких тканей. Риск развития остеосаркомы увеличивается в 500 раз у пациентов с наследственной ретинобластомой. Предшествующее лечение от рака с помощью лучевой или химиотерапии (особенно алкилирующими агентами) повышает риск остеосаркомы как вторичного рака.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В США ежегодно диагностируется 850–900 новых случаев саркомы у детей и подростков до 20 лет; из них примерно 350 случаев — РМС. Пик заболеваемости РМС приходится на возраст 2–6 лет, а затем на подростковый возраст. Ранний пик связан с опухолями мочеполового тракта. Мальчики заболевают в 1,5 раза чаще, чем девочки. Из 650–700 американских детей и подростков до 20 лет, у которых диагностируются опухоли костей, две трети имеют остеосаркому и одна треть — саркому Юинга. Остеосаркома чаще поражает подростков, пик заболеваемости приходится на период максимально быстрого роста костей. Саркома Юинга может развиться в любом возрасте, но чаще диагностируется у подростков от 10 до 20 лет. Саркома Юинга в первую очередь поражает белых детей и редко встречается у детей афроамериканского и азиатского происхождения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в конечностях
Хромота
Объемные образования шеи
Безболезненное опухание мошонки
Влагалищные выделения
Лимфаденопатия

Клиническая картина РМС варьирует в зависимости от локализации, последующего объемного эффекта и наличия метастазов. При опухолях глазницы может наблюдаться периорбитальный отек, проптоз, ограничение движения глазных мышц. Образования в полости носа, хронический средний отит, выделения из уха, дисфагия, объемные образования на шее, вовлечение черепных нервов могут указывать на опухоли головы и шеи внеглазничной локализации. Объемные образования уретры и влагалища, припухлость вокруг яичек, гематурия, частые позывы или задержка мочи могут быть признаками опухолей мочеполового тракта. Саркомы туловища и конечностей представляют собой быстро растущие массы, которые могут быть болезненными или безболезненными. При метастатическом поражении костей или костного мозга может присутствовать боль в конечностях и признаки медуллярной дисфункции.

Остеосаркомы часто развиваются в эпифизах и метафизах длинных костей, которые ассоциируются с максимальной скоростью роста (дистальный отдел бедренной кости, проксимальный отдел большеберцовой кости, проксимальный отдел плечевой кости), хотя может быть вовлечена любая кость. Проявлениями являются боль и пальпируемое образование. Поскольку боль и опухание могут ассоциироваться с травмой, необходима рентгенография пораженной области, которая часто выявляет литические повреждения, иногда с присутствием кальцификатов в мягких тканях, окружающих кость. Хотя у 75–80% пациентов на момент диагноза выявляется только локализованная опухоль, полагают, что большинство также имеет микрометастазы.

Саркома Юинга чаще всего поражает бедренную и тазовые кости, но может развиться практически в любой из костей. Помимо локальной боли и опухания, клинические проявления могут включать конституциональные симптомы: лихорадку, усталость, потерю веса.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для установления диагноза саркомы требуется биопсия ткани. Выбор участка для взятия биопсии важен и имеет значение для последующей хирургической резекции и лучевой терапии. На световой микроскопии видно, что РМС и саркома Юинга состоят из мелких округлых голубоватых клеток. Остеосаркома отличается присутствием остеоидов.

Иммуногистохимическое окрашивание на мышечные белки (актин и миозин) позволяет подтвердить диагноз

РМС. РМС имеет два основных гистологических варианта: эмбриональный и альвеолярный. **Эмбриональный гистологический вариант РМС** (**ЭРМС**) чаще встречается у маленьких детей с первичными опухолями головы, шеи и мочеполового тракта. **Альвеолярный вариант** (**АРМС**) характерен для более старших пациентов, имеющих опухоли туловища и конечностей. АРМС часто характеризуется специфическими транслокациями: t(2;13) или t(1;13). Хотя гистология до сих пор используется для определения группы риска и лечения, фузионный статус *FOXO1* имеет большее значение для прогнозирования клинического исхода. Большинство АРМС имеют транслокации *PAX3-FOXO1* или *PAX3-FOXO1*. Оценка метастазов у пациентов с РМС осуществляется с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (если она доступна), КТ грудной клетки и билатеральной аспирации/биопсии костного мозга. Люмбальная пункция выполняется пациентам с параменингеальным первичным очагом, поскольку существует риск распространения опухоли в ЦНС.

Диагноз остеосаркомы ставится на основе присутствия остеоидов и иммуногистохимического анализа биоптата. Степень первичного поражения определяется с помощью МРТ до начала химиотерапии, чтобы оценить возможность хирургической резекции. Остеосаркома имеет тенденцию метастазировать в легкие и, реже, в другие кости. Метастатическая оценка включает КТ грудной клетки, остеосцинтиграфию или ПЭТ.

Диагноз саркомы Юинга устанавливается на основании иммуногистохимического анализа наряду с цитогенетическими и молекулярными исследованиями биоптата. Саркома Юинга характеризуется специфической хромосомной транслокацией t(11;22), которая наблюдается в 95% опухолей. МРТ первичной опухоли выполняется для определения степени поражения и ассоциированных опухолей мягких тканей. Оценка метастазов осуществляется с помощью (ПЭТ) (если она доступна), КТ грудной клетки и билатеральной аспирации/биопсии костного мозга.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

У пациентов с саркомой Юинга может быть ошибочно диагностирован остеомиелит; остеогенные саркомы из-за боли и опухания часто принимают за последствия травмы. Дифференциальный диагноз РМС зависит от локализации опухоли. Опухоли туловища и конечностей часто безболезненны и могут быть приняты за доброкачественные. Дифференциальный диагноз РМС головы и шеи включает аллергию, орбитальный целлюлит и хронические инфекции уха и носовых пазух; дифференциальный диагноз интраабдоминальных РМС — другие злокачественные опухоли, такие как опухоль Вилмса и нейробластома.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение РМС базируется на системе стадирования, которая включает ряд диагностических особенностей, в том числе локализацию первичной опухоли, гистологический подтип, фузионный статус *FOXO1*, стадию (локальный, локорегионарный, метастатический рак) и хирургические особенности (возможность достижения полной резекции до химио- или радиотерапии). Наиболее часто при РМС используются такие химиотерапевтические препараты, как винкристин, дактиномицин и циклофосфамид. Другие опции включают иринотекан, ифосфамид и этопозид. Использование темсиролимуса, темозоломида и ганитумаба (анти-IGF-1R моноклональное антитело) сейчас изучается. Лучевая терапия назначается на первичную опухоль при невозможности (или неполноте) хирургической резекции. Она может быть также назначена на пораженные регионарные лимфоузлы и иногда на отдаленные метастатические очаги.

Лечение остеосаркомы включает неоадъювантную химиотерапию, хирургическую резекцию первичной опухоли, затем адъювантную химиотерапию. Химиотерапевтические препараты, чаще всего используемые для лечения остеосаркомы, включают высокодозный метотрексат, доксорубицин и цисплатин. Лучевая терапия при остеосаркоме неэффективна, хотя иногда используется в качестве паллиативной меры для уменьшения боли. Лечение саркомы Юинга аналогично лечению остеосаркомы и требует неоадъювантной химиотерапии, локальных мер контроля, затем адъювантной химиотерапии. Химиотерапевтические препараты при саркоме Юинга включают винкристин, доксорубицин и циклофосфамид в комбинации с ифосфамидом и этопозидом. Добавление к этой схеме топотекана (при неметастатической опухоли) и ганитумаба (при метастатической опухоли) изучается. В отличие от остеосаркомы, саркома Юинга чувствительна к лучевой терапии, поэтому лучевая терапия может быть назначена на первичную опухоль, которую нельзя безопасно удалить, а также на область метастазов.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Помимо потенциальных поздних эффектов химиотерапии, у детей с саркомами могут развиться осложнения, связанные с локальным контролем опухоли. При хирургической резекции долговременные последствия могут включать потерю конечности и ограничение двигательной функции. Если локальный контроль осуществляется с помощью лучевой терапии, поздние эффекты зависят от дозы радиации, площади облучения и развития ребенка на момент проведения лучевой терапии. Облучение тканей нарушает их рост и развитие, может вызвать повреждение органов и повышает риск вторичных злокачественных новообразований.

ПРОГНОЗ

Для всех детей с саркомами наличие или отсутствие метастазов на момент постановки диагноза является самым важным прогностическим фактором. Прогноз остается неблагоприятным для пациентов с саркомой Юинга, РМС и остеосаркомой, у которых присутствуют отдаленные метастазы. Пациенты с локализованными РМС в доступных участках имеют хорошие перспективы излечения после хирургической резекции и последующей химиотерапии. У пациентов с остеосаркомой прогностическим

фактором является степень опухолевого некроза после предоперационной химиотерапии. Пациенты, у которых степень некроза после неоадъювантной химиотерапии составляет более 90%, имеют общую выживаемость примерно 80% по сравнению с 50%, если степень опухолевого некроза < 90%. Показатели излечения для пациентов с локализованной остеосаркомой и саркомой Юинга составляют 60–70%. Показатель излечения при легочных метастазах на момент диагноза — около 30%. Пациенты с метастазами в другие кости имеют неблагоприятный прогноз (менее 20%).

Рекомендуемая литература

Adamson PC. Improving the outcome for children with cancer: development of targeted new agents. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 212–220.

Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 139–165.

Chintagumpala M, Gajjar A. Brain tumors. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 167–178.

Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 61–73.

HaDuong JH, Martin AA, Skapek SX, et al. Sarcomas. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 179–200.

Malkan AD, Loh A, Bahrami A, et al. An approach to renal masses in pediatrics. *Pediatrics*. 2015; 135: 142–158.

Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3008–3017.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 153

Онкологическая оценка

- Самыми распространенными видами рака в детском и подростковом возрасте являются лейкозы, опухоли мозга и лимфомы, за ними следуют саркомы мягких тканей.
  - Виды рака, встречающиеся почти исключительно у детей, в отличие от подростков и взрослых, включают нейробластому, опухоль Вилмса, ретинобластому и гепатобластому.
- Многие признаки и симптомы детского рака являются неспецифическими. Обычно клиническая картина включает боль, усталость, бледность, быстрое образование синяков/петехий, кровотечения и пальпируемые массы.
- Злокачественные лимфоузлы, как правило, крупные, твердые, фиксированные и неболезненные; реактивные лимфоузлы небольшие, мягкие, мобильные и болезненные.
- Почти все виды рака требуют биопсии для подтверждения диагноза.
- При обнаружении абдоминальных масс необходимо провести обследование на наличие нейробластомы, опухоли Вилмса и гепатобластомы.
  - Как правило, дети (после младенческого возраста) с нейробластомой выглядят больными, в то время как у детей с опухолью Вилмса имеются незначительные ассоциированные симптомы.
- Альфа-фетопротеин (АФП) и бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ), обнаруживаемые в сыворотке и цереброспинальной жидкости, являются маркерами герминогенных опухолей. АФП является маркером гепатобластомы.
- Гомованиловая и ванилилманделовая кислота в моче являются опухолевыми маркерами нейробластомы.
- Прогноз для детей с онкологическими заболеваниями значительно улучшился за последние 60 лет, а длительная выживаемость увеличилась с 20% до 80%.
- Прогностические факторы включают возраст, гистологию опухоли и присутствие или отсутствие метастазов. Однако генетические факторы (опухоли и пациента) и ответ на первоначальную терапию становятся все более значимыми детерминантами выживаемости.

ГЛАВА 154

Принципы лечения рака

- Лечение детей с онкологическими заболеваниями обычно мультимодальное и включает хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию, химиотерапию и иммунотерапию. Таргетная терапия и иммунотерапия сейчас активно используются для лечения детского рака, часто с отличными результатами и контролируемой токсичностью.
- Немногочисленные стратегии первичной профилактики детского рака включают вакцинацию против гепатита B (предотвращает гепатоцеллюлярную карциному) и вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ) (предотвращает опухоли мочеполовой системы и орофарингеальный рак).
- Нежелательные побочные эффекты лечения могут привести к чрезвычайным онкологическим ситуациям.
  - Синдром лизиса опухоли наблюдается у пациентов с лейкозами и лимфомами. Он лечится гидратацией, аллопуринолом и/или расбуриказой (устраняет гиперурикемию), а также требует лечения основного онкологического заболевания.
  - Другие чрезвычайные онкологические ситуации включают компрессию воздухоносных путей и спинного мозга опухолью, а также инфекции.

- Многие пациенты, вылечившиеся от рака, испытывают долговременные нежелательные последствия лечения.
  - По мере улучшения прогнозов для онкологических больных акцент в клинических исследованиях смещается в сторону снижения отдаленных побочных эффектов лечения.

ГЛАВА 155
Лейкозы

- Детям с цитопенией и/или лейкоцитозом требуется аспирация костного мозга для выявления потенциального лейкоза.
- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 75% педиатрических лейкозов; острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — примерно 20%; хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — менее 5%.
  - ОЛЛ чаще встречается у белых детей, а ОМЛ несколько более распространен среди латиноамериканских и афроамериканских детей.
- ОЛЛ классифицируется как В-клеточный и Т-клеточный.
  - Пик заболеваемости В-клеточным ОЛЛ приходится на возраст 2–5 лет; мальчики болеют несколько чаще, чем девочки. Т-клеточный ОЛЛ преобладает среди мужчин и развивается в более старшем возрасте.
- Диагноз острого лейкоза подтверждается обнаружением незрелых бластных клеток в периферическом мазке крови и аспирате костного мозга.
- Следует провести цитогенетический анализ, поскольку цитогенетические аномалии имеют прогностическое значение и могут использоваться для выбора терапии.
- В отличие от взрослого ОЛЛ, детский ОЛЛ имеет хороший прогноз (выживаемость 90%). Для детей с ОМЛ прогноз более осторожный (выживаемость 65%).

ГЛАВА 156
Лимфома

- Лимфомы представляются собой третий по распространенности вид детского рака (после лейкозов и опухолей центральной нервной системы).
- Лимфома Ходжкина в основном диагностируется у подростков и молодых людей (второй пик приходится на возраст старше 50 лет). Она характеризуется увеличенными безболезненными твердыми лимфоузлами. Диагноз ставится на основании биопсии пораженного лимфоузла. Лимфома Ходжкина хорошо излечивается, даже на поздней стадии.
- Заболеваемость неходжкинской лимфомой (НХЛ) увеличивается с возрастом; она более распространена среди представителей белой расы и мужчин. Для НХЛ характерны отдаленные разрозненные метастазы, поэтому системная химиотерапия является обязательной.

ГЛАВА 157
Опухоли центральной нервной системы

- Большинство опухолей ЦНС у детей и подростков являются первичными, развивающимися в само́й центральной нервной системе, и включают низкозлокачественную астроцитому или эмбриональные опухоли (медуллобластому и примитивные нейроэктодермальные опухоли ЦНС).
- Опухоли ЦНС являются самыми распространенными солидными опухолями у детей и ведущей причиной детской онкологической смертности.
- Летаргия, головные боли, атаксия, рвота по утрам являются распространенными симптомами опухолей мозга; эти симптомы должны привести к ряду визуализационных исследований: компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография мозга.
- Лечение индивидуализировано и включает хирургическую резекцию, химиотерапию и/или лучевую терапию. Лучевой терапии стараются избегать у маленьких детей или, по возможности, откладывать на более поздний срок.
- Пятилетняя выживаемость улучшается. Сейчас она составляет 50–60%, в основном за счет мозжечковой астроцитомы и повышающейся выживаемости при медуллобластоме.

ГЛАВА 158
Нейробластома

- Нейробластома — самая распространенная злокачественная опухоль в младенческом возрасте.
  - По сравнению с более старшими детьми младенцы с нейробластомой обычно имеют менее агрессивное течение болезни и благоприятный прогноз.
- Самым частым первоначальным симптомом нейробластомы является пальпируемое образование или боль в животе.
- Дети с нейробластомой высокого риска имеют осторожный прогноз даже при агрессивном лечении, включающем химиотерапию, хирургическую резекцию, лучевую терапию, ретиноевую кислоту и иммунотерапию.

ГЛАВА 159
Опухоль Вилмса

- Опухоль Вилмса, как считают, развивается из примитивной метанефрической бластемы.
  - Более 70% опухолей Вилмса демонстрируют утрату импринтинга или гетерозиготности на 11p15.
- Самый распространенный начальный симптом — объемное образование в животе.

- Лечение опухоли Вилмса заключается в нефрэктомии и последующей химиотерапии с облучением или без.
- Общая выживаемость составляет 90%, хотя у 25% выживших развиваются хронические проблемы со здоровьем.

ГЛАВА 160
Саркомы

- Существует два типа сарком: саркомы мягких тканей (рабдомиосаркома) и саркомы костей (остеосаркома, саркома Юинга).
- Саркомы костей (остеосаркома, саркома Юинга) проявляются пальпируемыми образованиями и/или болью.
- Прогностические факторы для пациентов с саркомой включают наличие или отсутствие метастазов, степень хирургической резекции и ответ на химиотерапию (обычно измеряемый степенью опухолевого некроза).
- Выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой после хирургического удаления и химиотерапии отличная.
- Пациенты с остеосаркомой, имеющие показатель некроза опухоли после химиотерапии > 90%, имеют выживаемость > 80%; показатель выживаемости составляет 50%, если степень некроза опухоли после химиотерапии < 90%.
- Общая выживаемость пациентов с локализованной остеосаркомой или саркомой Юинга составляет 60–70%.
  - Выживаемость при метастазах в легкие — 30%.
  - Выживаемость при метастазах в другие кости < 20%.

НЕФРОЛОГИЯ И УРОЛОГИЯ

Хирен П. Патил | Джон Д. Махан

ГЛАВА 161

Нефрологическая и урологическая оценка

Почки поддерживают гомеостаз: (1) обеспечивая баланс жидкостей и электролитов; (2) экскретируя продукты метаболизма через клубочковую фильтрацию и канальцевую секрецию; (3) генерируя энергию; (4) вырабатывая важные эндокринные гормоны (ренин, метаболиты витамина D, эритропоэтин). Болезни почек, нарушая гомеостаз, могут повлиять на рост и развитие и вызвать целый ряд клинических проявлений (таблица 161.1). Нарушения почечной функции могут быть результатом болезни самих почек или системных заболеваний (таблица 161.2).

АНАМНЕЗ

Выработка мочи у плода способствует поддержанию объема амниотической жидкости, созреванию легких и соматическому развитию. Врожденные аномалии почек могут быть связаны с недостаточным (олигогидрамнион) или избыточным (полигидрамнион) объемом амниотической жидкости. Гипоплазия легких и врожденные аномалии лица и конечностей могут быть результатом недостаточного количества амниотической жидкости (синдром Поттера; см. главы 58 и 60).

Факторы риска болезни почек (перинатальная гипоксия-ишемия, острый канальцевый некроз, тромбоз почечной вены) часто могут быть обнаружены при тщательном сборе анамнеза. Подробный семейный анамнез может установить наследственные нарушения. Плохой рост и/или питание, а также недостаточное потребление и/или неадекватный выход жидкости могут указывать на дисфункцию почек. Распространенные проявления нарушения функции почек и мочевыводящих путей представлены в таблице 161.1.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Почечные заболевания у детей первоначально могут быть бессимптомными и выявляются во время обычных профилактических осмотров. Задержка роста, гипертензия, дегидратация или отеки могут указывать на заболевание почек (см. главу 38). Дисморфические черты лица могут быть признаком синдрома, ассоциированного с почечными нарушениями (фетальный алкогольный синдром, синдром Дауна). Преаурикулярные выросты, деформации наружного уха, офтальмологические аномалии (кератоконус, аниридия, иридоциклит, катаракта) могут быть связаны с врожденными дефектами почек. Осмотр брюшной полости может выявить объемные образования в области почек или перерастяжение мочевого пузыря из-за дефектов концентрации мочи или обструкции мочевого тракта.

ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Нормальное функционирование почек зависит от адекватной **клубочковой фильтрации** и **функции канальцев** (**проксимальный каналец** [ПК], **петля Генле**, **дистальный каналец** [ДК]) для выработки **мочи** (рис. 161.1). Сетевое клубочковое давление способствует движению жидкости из клубочковых капилляров в пространство Боумена. Внутриклубочковое давление регулируется тонусом афферентных и особенно эфферентных артериол. Ренин вырабатывается клетками юкстагломерулярного аппарата, расположенного в основании каждого клубочка рядом с афферентными/эфферентными артериолами и ДК данного нефрона. **Ренин** высвобождается в ответ на клубочковый кровоток и перфузию.

В ПК происходит изоосмотическая реабсорбция (см. рис. 161.1), в результате которой реабсорбируется две трети фильтруемого объема жидкости, натрий и хлориды. Глюкоза, аминокислоты, калий и фосфаты реабсорбируются почти полностью. Примерно 75% фильтрованного бикарбоната реабсорбируется в ПК. Когда отфильтрованный бикарбонат превышает порог ПК, он выводится в мочу. ПК также секретируют такие соединения, как органические кислоты, пенициллин и другие лекарства. Наиболее активный аналог витамина D — $1,25(OH)_2$ — холекальциферол (**кальцитриол**) — вырабатывается клетками ПК в ответ на действие паратиреоидного гормона и внутриклеточные концентрации кальция/фосфора.

В петле Генле реабсорбируется 25% хлорида натрия (см. рис. 161.1). Активный хлоридный транспорт стимулирует противоточный механизм и создает гипертонический градиент в интерстиции мозгового слоя для концентрации мочи.

ДК состоит из **дистального извитого канальца** (ДИК) и **собирательных трубочек** (СТ). ДИК непроницаем для воды и способствует разведению мочи активной абсорбцией хлорида натрия. СТ являются основной областью

ТАБЛИЦА 161.1 Распространенные проявления почечных заболеваний по возрастным категориям

ПРИЗНАК	ЗНАЧЕНИЕ
НОВОРОЖДЕННЫЕ	
Объемные образования в боку	Мультикистозная дисплазия, обструкция МТ (гидронефроз), поликистозная болезнь, опухоль
Гематурия	ИМТ, острый канальцевый/кортикальный некроз, мальформации МТ, травма, тромбоз почечной вены
Анурия и олигурия	Агенезия почки, обструкция, острый канальцевый некроз, сосудистый тромбоз
ДЕТИ/ПОДРОСТКИ	
Моча цвета кока-колы	Гемоглобинурия (гемолиз), миоглобинурия (рабдомиолиз), пигментурия (порфирия, ураты, свекла, лекарства), гематурия (ИМТ, ГН, пурпура Геноха — Шенлейна, гиперкальциурия, камни)
Выраженная гематурия	ИМТ, ГН, травма, доброкачественная гематурия, нефролитиаз, опухоль
Отеки	Нефротический синдром, ГН, острая/хроническая почечная недостаточность, болезнь сердца/печени
Гипертензия	Острый ГН, острая/хроническая почечная недостаточность, обструкция, кисты, дисплазия, коарктация аорты, стеноз почечной артерии
Полиурия	Сахарный диабет, центральный и нефрогенный несахарный диабет, обструкция, дисплазия, гипокалиемия, гиперкальциемия, психогенная полидипсия, серповидноклеточная болезнь/признак, полиурическая почечная недостаточность, злоупотребление диуретиками
Олигурия	Обезвоживание, острый канальцевый некроз, острый ГН, интерстициальный нефрит, гемолитический уремический синдром
Нарушение мочеиспускания/частые позывы	Нейрогенный мочевой пузырь, ИМТ, вагинит, гиперкальциурия, инородное тело

Сокращения: ГН — гломерулонефрит, МТ — мочевой тракт, ИМТ — инфекции мочевого тракта.

ТАБЛИЦА 161.2 Первичные и системные причины заболеваний почек у детей

ПЕРВИЧНЫЕ	ВТОРИЧНЫЕ (СИСТЕМНЫЕ)
Нефротический синдром с минимальными изменениями	Постинфекционный гломерулонефрит
Фокальный сегментный гломерулосклероз	Нефропатия IgA
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	Нефрит, ассоциированный с пурпурой Геноха — Шенлейна Мембранопролиферативный гломерулонефрит (связанный с хронической инфекцией, болезнью печени)
Мембранозная нефропатия	Гемолитический уремический синдром Системная красная волчанка Гранулематоз с полиангиитом и другие васкулиты
Врожденный нефротический синдром	Канальцевые токсины
Синдром Альпорта	Антибиотики
Внутренние аномалии канальцев	Химиотерапевтические агенты
Структурные дефекты почек	Гемоглобин/миоглобин
Врожденные аномалии мочевыводящих путей	Аномалии канальцев
Поликистозная болезнь почек	Цистиноз, оксалоз
Опухоль почки/мочевыводящих путей	Галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы
	Камни
	Серповидноклеточная болезнь/признак
	Травма
	Внепочечная злокачественная опухоль (лейкоз, лимфома)

Сокращение: IgA — иммуноглобулин А.

действия **антидиуретического гормона** (вазопрессина), который увеличивает концентрацию мочи. Натриево-калиевый и натриево-водородный обмен в СТ регулируется альдостероном. Активная секреция ионов водорода, ответственная за окончательную ацидификацию мочи, также происходит в СТ.

Почечная продукция **аммиака** и внутрипросветная выработка ионов аммония (NH_4^+) облегчают экскрецию ионов водорода с мочой. Мочевой аммоний трудно измерить, но его количество можно вывести из расчета **мочевой анионной разницы**. Разница между измеряемыми анионами и катионами в основном состоит из NH_4^+. Проблема экскреции почками кислоты или продукции аммиака уменьшает мочевую анионную разницу. Анионная разница примерно в 1 мЭкв/кг веса тела характерна для здоровых детей.

Максимальная способность к концентрации мочи у недоношенных младенцев (~400 мОсм/л) меньше, чем у доношенных (600–800 мОсм/л), и значительно меньше, чем у более старших детей и взрослых (~1200 мОсм/л). Новорожденные могут разводить мочу аналогично взрослым (75–90 мОсм/л), но поскольку скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у них ниже, способность экскретировать избыточную воду у них меньше. СКФ достигает взрослого уровня к 1–2 годам жизни. Канальцевая реабсорбция натрия, калия, бикарбоната и фосфата и экскреция ионов водорода у младенцев снижена по сравнению со взрослыми. Эти функции достигают зрелости независимо друг от друга и в разном возрасте; так, у новорожденных быстро развивается умение эффективно реабсорбировать натрий, но способность реабсорбировать бикарбонат формируется в течение двух лет. Эритропоэтин секретируется интерстициальными клетками мозгового вещества почек в ответ на низкую доставку кислорода и помогает регулировать выработку эритроцитов в костном мозге.

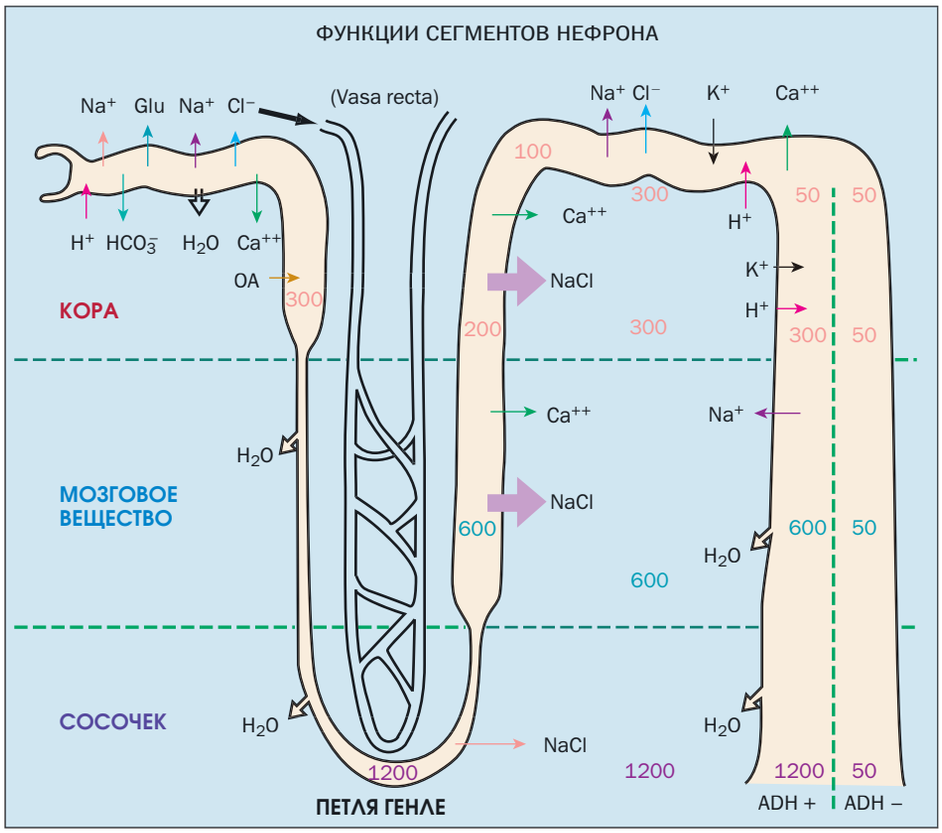


РИС. 161.1 Основная транспортная функция каждого сегмента нефрона, включая репрезентативную осмоляльность в прямых сосудах (Vasa recta), интерстиции и канальце на разных уровнях в пределах почки. *Сокращения:* ADH — антидиуретический гормон, Glu — глюкоза, OA — органическая кислота. (Источник: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, et al., eds. *Cecil Essentials of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1986.)

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Дизурия
Энурез
Красная моча и гематурия

Болезни почек можно разделить на первичные и вторичные (вызванные системными заболеваниями, см. таблицу 161.2). Почечные заболевания могут иметь явные признаки (гематурия или отеки) или незначительные, которые выявляются на скрининге (абдоминальные образования, образования в боку, гипертензия, протеинурия). Лихорадка, раздражительность, рвота могут быть начальными симптомами у новорожденных и младенцев с инфекциями мочевого тракта (ИМТ), а частые позывы и дизурия указывают на ИМТ у более старших детей. Хроническая болезнь почек часто ассоциируется с плохим ростом и питанием, но может быть впервые выявлена на скрининге (гипертензия, гематурия). Аномальная мочевая струя может указывать на клапан задней уретры, другие обструктивные повреждения или дефекты мочевого пузыря.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные исследования

Наиболее точным методом измерения СКФ является инфузия вещества, которое свободно фильтруется клубочком, но не метаболизируется, не реабсорбируется и не секретируется канальцами. СКФ рассчитывается по формуле:

$$СКФ = [U]V/[P],$$

где [U] — концентрация в моче, [P] — концентрация в сыворотке вещества (мг/дл), используемого для измерения клиренса, а V — скорость движения мочи (мл/мин).

СКФ принято корректировать по площади поверхности тела 1,73 м^2, чтобы обеспечить сравнение между пациентами разного размера. У доношенных младенцев нескорректированная СКФ (4–5 мл/мин) корректируется до примерно 40 мл/мин на 1,73 м^2. СКФ быстро растет в первые два года жизни, пока не достигнет взрослого уровня (100–120 мл/мин/1,73 м^2). После этого СКФ и размер тела увеличиваются пропорционально, поэтому отношение СКФ/1,73 м^2 остается стабильным.

Креатинин плазмы отражает мышечную массу, увеличивается с возрастом и используется для приблизительной оценки СКФ. Креатинин также секретируется проксимальными канальцами, поэтому не дает точной оценки СКФ при незрелых почках или при сниженной почечной функции. Функция почек влияет на такой показатель, как **азот мочевины крови**, однако на него также влияют гидратация, питание, катаболизм и разрушение тканей. Корреляция между креатинином и СКФ может использоваться для оценки СКФ по пересмотренной формуле Шварца:

$$СКФ = \frac{0{,}413 \times рост}{Cr\ сыворотки}$$

(рост в см; сывороточный креатинин — мг/дл). Эта формула особенно полезна, когда размеры тела и мышечная масса

относительно нормальны, а почечная функция достаточно стабильна. Она наиболее точно отражает СКФ в диапазоне 15–75 мл/мин/1,73 м². Значения выше 75 обычно описываются как «выше 75» без конкретной цифры. С помощью **клиренса креатинина** ($[U_{Cr}]V/[P_{Cr}]$) можно оценить СКФ, однако при сниженной почечной функции результаты получаются завышенными.

Анализ мочи является эффективным скрининговым инструментом для выявления почечных аномалий. Помимо цвета и прозрачности, **макроскопический анализ мочи** позволяет с помощью **тест-полоски** определить pH, а также присутствие белка, глюкозы, кетоновых тел, крови и лейкоцитов. Разведенная моча может дать ложноотрицательные результаты в отношении белка; ложноположительные результаты могут быть следствием чрезвычайно щелочной или концентрированной мочи, а также длительного хранения мочи. Тест-полоски обладают исключительной чувствительностью к присутствию гемоглобина (или миоглобина), поэтому редко дают ложноотрицательные результаты, однако результаты могут быть ложноположительными. Глюкоза определяется с помощью оксидазно-пероксидазной реакции, а лейкоциты — с помощью реакции на **лейкоцитарную эстеразу. Нитритный тест** выявляет бактериурию, если бактерии могут восстанавливать нитраты до нитритов и имеют достаточно длительный контакт с мочой. Причиной ложноотрицательных результатов могут быть частое мочеиспускание, низкое содержание бактерий в моче, обструкция мочевого тракта, а также инфекция бактериями, неспособными вырабатывать нитриты. Макрогематурия или длительный контакт с мочеприемником (у мальчиков, которым не проводилось обрезание) могут привести к ложноположительным результатам нитритного теста. **Микроскопический анализ мочи** используется для подтверждения пиурии и гематурии, а также выявления мочевых цилиндров и кристаллов.

Протеинурия может быть далее оценена по **соотношению белок/креатинин** в разовом образце мочи ($U_{Pr}/_{Cr}$). Это соотношение хорошо коррелирует с суточной экскрецией белка: $U_{Pr}/_{Cr}$ в разовом образце примерно отражает суточный белок/м² (в норме < 0,20; нефротический уровень у детей > 2,0).

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование позволяет оценить размер почек, определить степень дилатации и разграничить кору и мозговое вещество. Визуализируется также мочевой пузырь. **Пульсовая допплерография** оценивает артериальный и венозный кровоток и может дать представление об индексе резистентности сосудов в каждой почке.

Микционная цистоуретрография требует заполнения мочевого пузыря для выявления везикоуретерального рефлюкса и оценки уретры. **Компьютерная томография** и **магнитно-резонансная томография** в основном вытеснили **внутривенную пиелографию** для оценки структуры и функции почек. Радионуклидные исследования позволяют определить размер почки, наличие рубцов и оценить почечную функцию/экскрецию.

ГЛАВА 162

Нефротический синдром и протеинурия

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Небольшие количества белка могут присутствовать в моче здоровых детей (< 4 мг/м²/час или $U_{Pr}/_{Cr}$ < 0,2). **Нефротическая протеинурия** у детей определяется как белок > 40 мг/м²/час или $U_{Pr}/_{Cr}$ > 2,0. Значения протеинурии между этими уровнями считаются слегка или умеренно повышенными, но не нефротическими.

Протеинурия может быть **транзиторной** или **персистирующей, асимптоматической** или **симптоматической**, **ортостатической** (присутствующей в положении стоя, но не в положении лежа) или **фиксированной** (в любом положении). Протеинурия может быть **клубочковой** (нарушения нормального клубочкового барьера для фильтрации белков) или **канальцевой** (повышенная фильтрация, нарушенная реабсорбция или секреция белков).

Нефротический синдром (НС) характеризуется постоянной тяжелой **протеинурией** (в основном альбуминурией > 2 г/м²/сутки), **гипопротеинемией** (сывороточный альбумин < 3,0 г/дл), **гиперхолестеринемией** (> 250 мг/дл) и **отеком**. На распространенность НС влияет возраст, раса и география. Определенные человеческие лейкоцитарные антигены (human leucocyte antigen — HLA) (HLA-DR7, HLA-B8 и HLA-B12) связаны с повышенной частотой НС. Увеличение проницаемости клубочков обусловлено изменениями нормального барьера клеточной и базальной мембраны, ограничивающими фильтрацию сывороточного белка. Развивающаяся в результате массивная протеинурия приводит к снижению содержания белка (особенно альбумина) в сыворотке. Онкотическое давление плазмы снижается, что приводит к перемещению жидкости из сосудистого в интерстициальное пространство и сокращению объема плазмы. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно не снижаются. Отек является результатом снижения эффективного циркулирующего объема крови и повышения канальцевой реабсорбции хлорида натрия в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Гипопротеинемия стимулирует синтез липопротеинов в печени и снижает метаболизм липопротеинов, что, в свою очередь, повышает уровень сывороточных липидов (холестерина, триглицеридов) и липопротеинов.

НС может быть **первичным** и **вторичным** (таблица 162.1). Ребенок с очевидно первичным НС до проведения биопсии считается имеющим **идиопатический нефротический синдром. Нефротический синдром с минимальными изменениями** (НСМИ) является самой распространенной гистологической формой первичного НС у детей. Более 70% детей с НС до 7-летнего возраста имеют именно эту форму. В возрасте 7–16 лет НСМИ встречается примерно у половины детей с НС; соотношение мальчиков и девочек 2 : 1.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) встречается у 10–20% детей с НС. Он может проявляться подобно НСМИ или менее выраженной протеинурией.

ТАБЛИЦА 162.1 Первичные и вторичные формы нефротического синдрома

ПЕРВИЧНЫЕ	ВТОРИЧНЫЕ
Нефротический синдром с минимальными изменениями	Системная красная волчанка
Первичный фокальный гломерулосклероз	Пурпура Геноха — Шенлейна
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	Гранулематоз с полиангиитом и другие васкулиты
Идиопатическая мембранозная нефропатия	Хронические инфекции (гепатит B, гепатит C, малярия, вирус иммунодефицита человека)
	Аллергические реакции
	Диабет
	Амилоидоз
	Злокачественные опухоли
	Застойная сердечная недостаточность, констриктивный перикардит
	Тромбоз почечной вены

ФСГС может развиться из НСМИ или представлять собой отдельное заболевание. Циркулирующий фактор, повышающий проницаемость клубочков, обнаруживается у некоторых пациентов с ФСГС. Более чем у 35% детей ФСГС прогрессирует до почечной недостаточности.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) характеризуется гипокомплементемией с признаками клубочковой болезни почек. МПГН встречается у 5–15% детей с первичным НС, обычно является стойким и имеет высокую вероятность прогрессирования со временем до почечной недостаточности.

Мембранозная нефропатия присутствует у < 5% детей с первичным НС. Она чаще встречается у подростков и детей с системными инфекциями (гепатит B, сифилис, малярия и токсоплазмоз) или при приеме некоторых препаратов (золото, пеницилламин).

Врожденный НС проявляется в первые 2 месяца жизни. Существует 2 основных типа врожденного НС. Финский тип является аутосомно-рецессивным нарушением, чаще всего встречающимся у лиц скандинавского происхождения, и вызван мутацией нефринового компонента в клубочковой фильтрационной щели. Второй тип объединяет гетерогенную группу аномалий, включая диффузный мезангиальный склероз, и нарушения, связанные с приемом препаратов или инфекциями. Его пренатальный дебют подтверждается повышенными уровнями материнского альфа-фетопротеина.

Вторичный НС у детей может быть результатом различных причин, которые приведены в таблице 162.1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Красная моча и гематурия
Протеинурия
Отеки

Внезапное появление ортостатических отеков с образованием ямки при надавливании или асцита является наиболее частым проявлением нефротического синдрома у детей. Также могут присутствовать анорексия, недомогание, боль в животе. Примерно у 25% детей повышается давление; острый канальцевый некроз и выраженная гипотензия могут сопровождаться резким падением сывороточного альбумина и снижением объема крови. Иногда присутствуют диарея (кишечный отек) и респираторный дистресс (отек легких или плевральный выпот). Типичный НСМИ характеризуется *отсутствием* макрогематурии, почечной недостаточности, гипертензии и гипокомплементемии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протеинурия 1+ или выше в 2–3 случайным образом выбранных образцах мочи указывает на персистирующую протеинурию, которую необходимо оценить количественно. $U_{Pr}/_{Cr}$ > 0,2 в первом утреннем образце мочи исключает ортостатическую протеинурию. $U_{Pr}/_{Cr}$ > 2,0 указывает на протеинурию нефротического спектра.

Помимо протеинурии, гиперхолестеринемии и гипоальбуминемии, стандартное тестирование включает определение сывороточного уровня белка комплемента C3. Низкий уровень C3 свидетельствует об иных нарушениях, чем НСМИ, поэтому перед назначением кортикостероидной терапии необходимо провести биопсию почки. Микроскопическая гематурия может присутствовать в 25% случаев НСМИ, но не прогнозирует ответ на терапию. Дополнительные лабораторные тесты, включая электролиты, азот мочевины крови, креатинин, общий белок и сывороточный альбумин выполняются в зависимости от данных анамнеза и физикального осмотра. Целесообразно проведение УЗИ почек. Биопсия показана, если нет подозрений на НСМИ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Транзиторная протеинурия может наблюдаться после активной физической нагрузки, лихорадки, дегидратации, судорог и терапии адренергическими агонистами. Протеинурия обычно легкая ($U_{Pr}/_{Cr}$ < 1), клубочкового происхождения и проходит через несколько дней. Она не свидетельствует о болезни почек.

Постуральная (ортостатическая) протеинурия является доброкачественным состоянием, означающим нормальную экскрецию белка в положении лежа, но значительную протеинурию в вертикальном положении. Этот вид протеинурии имеет клубочковое происхождение, более распространен у подростков и высоких худых людей, и не ассоциируется с прогрессирующей болезнью почек. У многих детей с ортостатической протеинурией это состояние сохраняется во взрослом возрасте.

Канальцевая протеинурия характеризуется преобладанием в моче белков с низким молекулярным весом и наблюдается при остром канальцевом некрозе, пиелонефрите, структурных дефектах почек, поликистозной болезни почек и канальцевых токсинах (антибиотики или химиотерапевтические препараты). Сочетание канальцевой протеинурии с потерей электролитов в канальцах и глюкозурией носит название **«синдром Фанкони»**.

Клубочковая протеинурия характеризуется присутствием в моче белков с низким и высоким молекулярным весом, раз-

личными уровнями протеинурии и часто признаками поражения клубочков (гематурия, эритроцитарные цилиндры, гипертензия и почечная недостаточность). Причины клубочковой протеинурии включают нарушение работы клубочковых капилляров (гемолитический уремический синдром, серповидный гломерулонефрит), отложение иммунных комплексов в клубочковых капиллярах (постстрептококковый гломерулонефрит и волчаночный нефрит) и изменения проницаемости клубочковых капилляров (НСМИ, врожденный НС).

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку более 80% детей до 13 лет с первичным НС имеют формы, чувствительные к стероидам (в основном НСМИ), стероидная терапия может быть начата без почечной биопсии, если у ребенка отмечаются типичные признаки НС. Обычная терапия НСМИ включает преднизон 2 мг/кг/день (60 мг/м^2 в сутки, максимум 60 мг/день), однократно или в разделенных дозах. Более чем у 90% детей со стероид-чувствительными формами ответ наступает в течение 4 недель. Для обеспечения долговременного эффекта терапия стероидами должна продолжаться 12 недель. Почечная биопсия показана при отсутствии ответа, поскольку резистентность к стероидам снижает вероятность того, что основным заболеванием является НСМИ. Частые рецидивы или резистентность к стероидам могут потребовать дополнительной иммуноподавляющей терапии.

При ФСГС ответ на терапию значительно варьирует. Примерно 35% пациентов отвечают на стероидную терапию, у других может наблюдаться ответ на иммуносупрессию. При МПГН и мембранозном гломерулонефрите часто наблюдается улучшение при постоянной терапии стероидами и иммуносупрессии, однако ремиссия не наступает при использовании стандартного режима стероидной терапии НС. Агрессивная медикаментозная терапия врожденного семейного НС с ранним проведением нефрэктомии, диализом и трансплантацией почки является единственным эффективным подходом при этом синдроме.

Отеки, связанные с НС, лечатся ограничением потребления соли. Выраженные отеки могут потребовать применения петлевых диуретиков. Если эти методы неэффективны, осторожное парентеральное введение 25%-ного альбумина (0,5–1,0 г/кг внутривенно в течение 1–2 часов) в сочетании с внутривенными петлевыми диуретиками обычно приводит к диурезу. Альбумин выводится быстро, поэтому следует продолжить ограничение соли и прием диуретиков. Значительный плевральный выпот может потребовать дренирования. Острая гипертензия лечится бета-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов. Стойкая гипертензия обычно отвечает на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Повышенная частота серьезных инфекций, особенно **бактеремии** и **перитонита** (*Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli* и *Klebsiella*), связана с экскрецией в моче иммуноглобулинов и компонентов комплемента. Побочные эффекты стероидов часто наблюдаются у пациентов, вынужденных постоянно принимать эти препараты из-за частых рецидивов. Следствием диареи и приема диуретиков может стать гиповолемия. Потеря факторов коагуляции, антитромбина и плазминогена может привести к состояниям гиперкоагуляции и риску **тромбоэмболии (ТЭ)**. Варфарин, ловенокс и низкие дозы аспирина или дипирадамола минимизируют риск тромбоза у пациентов с НС и историей ТЭ, или высоким риском ТЭ. Гиперлипидемия повышает риск атеросклероза сосудов.

ПРОГНОЗ

У большинства детей с НС в итоге наступает ремиссия. Почти у 80% детей с НСМИ развиваются рецидивы, определяемые как выраженная протеинурия в течение трех и более дней подряд. Транзиторная протеинурия (менее 3 дней), которая может сопровождать инфекции у детей с НСМИ, не считается рецидивом. Терапия стероидами обычно эффективна при истинных рецидивах. У пациентов со стероид-чувствительным заболеванием риск развития хронической почечной недостаточности незначительный. У пациентов с ФСГС в начале терапии может наблюдаться ответ на стероиды, но в дальнейшем развивается резистентность и болезнь прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности (см. главу 165). Рецидивы ФСГС развиваются примерно у 30% детей после трансплантации почки.

ГЛАВА 163

Гломерулонефрит и гематурия

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Макрогематурия у ребенка может быть признаком серьезного заболевания почек и требует немедленного обследования. **Микрогематурия** (> 3–5 эритроцитов в поле зрения в свежем центрифугированном образце мочи) может быть доброкачественной. Изолированная бессимптомная микрогематурия обнаруживается у 4% здоровых детей. В большинстве случаев это временное явление. Гематурия может быть признаком клубочковых, тубуло-интерстициальных нарушений или заболеваний нижних мочевыводящих путей (таблица 163.1).

Большинство случаев **гломерулонефрита** (ГН) вызваны иммуно-опосредованным воспалением. Постстрептококковый гломерулонефрит (ПСГН) является самой распространенной формой острого ГН, а нефропатия, связанная с иммуноглобулином А (IgA), — самая распространенная причина хронического ГН; однако существует множество других типов ГН. Самой частой выявляемой причиной гематурии, связанной с заболеваниями нижних мочевыводящих путей, являются инфекции мочевого тракта (ИМТ), почечные камни и гиперкальциурия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красная моча и гематурия
Протеинурия
Отеки
Гипертензия

ТАБЛИЦА 163.1	Дифференциальный диагноз красной мочи/гематурии
ЛОЖНАЯ ГЕМАТУРИЯ	
Непатологическая (кристаллы уратов у младенцев, определенные продукты, лекарства, красители)	
Патологическая (гемоглобинурия из-за гемолитической анемии, миоглобинурия из-за рабдомиолиза)	
КЛУБОЧКОВАЯ ГЕМАТУРИЯ	
Иммунологические повреждения (ГН — ПСГН, IgA нефропатия, МПГН, системные заболевания)	
Структурные дефекты (синдром Альпорта, болезнь тонкой базальной мембраны)	
Токсическое повреждение (ГУС)	
ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ГЕМАТУРИЯ	
Воспаление (интерстициальный нефрит, пиелонефрит)	
Сосудистые причины (серповидноклеточная болезнь/признак, синдром Щелкунчика)	
Структурные дефекты (разрыв кисты, опухоль Вилмса, обструкция мочевого тракта, травма почки)	
НИЖНИЕ МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ	
Воспаление (цистит, геморрагический цистит, уретрит)	
Повреждение (травма, почечный камень)	
Гиперкальциурия	

Сокращения: ГН — гломерулонефрит, ГУС — гемолитический уремический синдром, МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит, ПСГН — постстрептококковый гломерулонефрит.

У детей с **острым ГН** обычно наблюдается гематурия (макро- или микрогематурия) и другие отличительные признаки повреждения клубочков (протеинурия, гипертензия, отек, олигурия и почечная недостаточность). **ПСГН** чаще всего диагностируется у детей 2–12 лет, преимущественно у мальчиков. Проявления ПСГН типичны для острого ГН и развиваются через 5–21 день (в среднем 10 дней) после стрептококкового фарингита и через 4–6 недель после импетиго. **Острый постинфекционный ГН** аналогично ПСГН развивается после инфекций, вызванных другими бактериальными или вирусными патогенами. ПСГН может развиться даже у детей, получавших антибиотикотерапию. Особое внимание следует обратить на артериальное давление, поскольку гипертензия может достигнуть такого уровня, при котором развивается сердечная недостаточность, судороги и/или энцефалопатия.

Клиническая картина IgA нефропатии более вариабельна и может принимать форму острого ГН, асимптоматической микроскопической гематурии или рецидивирующей макрогематурии, совпадающей по времени с инфекциями верхних дыхательных путей (а не спустя несколько дней, как при ПСГН). Дети с гематурией, связанной с системными заболеваниями, такими как нефрит при пурпуре Геноха — Шенлейна, волчаночный нефрит и нефрит, ассоциированный с васкулитом, обычно имеют также симптомы, характерные для этих системных заболеваний.

Отдельной формой ГН является **быстро прогрессирующий гломерулонефрит** (БПГН), который имеет типичные признаки острого ГН, при котором почечная недостаточность протекает тяжелее и прогрессирует быстрее. Почечная биопсия демонстрирует пролиферацию эпителиальных клеток клубочков с образованием «полулуний». БПГН может быть идиопатическим или вторичным по отношению к любому типу ГН. Ранняя диагностика БПГН является ключевой для предотвращения прогрессирования болезни до терминальной стадии почечной недостаточности, которое происходит без своевременного лечения.

Синдром Альпорта обычно вызывается Х-сцепленными хромосомными мутациями, но также связан с мутациями генов коллагена типа IV; оба типа мутаций приводят к аномалиям клубочковой базальной мембраны (КБМ). Заболевание может проявляться либо бессимптомной микрогематурией, либо макрогематурией. У мальчиков обычно развивается прогрессирующая почечная недостаточность и нейросенсорная тугоухость в подростковом или юношеском возрасте. У девочек течение болезни более мягкое, но микроскопическая (по крайней мере) гематурия также присутствует. Болезнь тонкой базальной мембраны (доброкачественная семейная гематурия) вызвана мутациями, которые приводят к истончению КБМ; эти мутации бывают аутосомно-доминантными, и гематурия часто отмечается у родственников первой степени. В отличие от синдрома Альпорта, болезнь тонкой базальной мембраны не прогрессирует и имеет хороший прогноз.

Клиническая картина негломерулярных причин гематурии варьирует и обусловлена фоновым заболеванием. Гематурия, связанная с заболеваниями канальцев, обычно микроскопическая и может ассоциироваться с протеинурией, глюкозурией и полиурией. У пациентов обычно отсутствует гипертензия, а почечная недостаточность развивается только при тяжелой форме болезни. Безболезненная макрогематурия может наблюдаться при усиленных физических упражнениях, серповидноклеточной болезни и опухоли Вилмса. Гематурия может ассоциироваться с болью из-за кровотечения из почечных кист или синдрома Щелкунчика (компрессия почечной вены). Выраженная гематурия после травмы может означать серьезное повреждение почки или мочевого тракта. **Инфекции мочевого тракта**, как правило, связаны с дизурией и частыми позывами. **Уролитиаз** может сопровождаться бессимптомной гематурией, или гематурией с болью в боку или в животе. **Гиперкальциурия** может вызывать микро- и макрогематурию, а также симптомы со стороны мочевого тракта, такие как дизурия и частые позывы, но может быть и бессимптомной.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки пациентов с гематурией необходим тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр (включая измерение артериального давления), а также анализ мочи, в том числе микроскопическое исследование на наличие эритроцитов. Клубочковую гематурию можно заподозрить по темному цвету мочи (цвет чая или колы) и наличию эритроцитарных цилиндров или эритроцитов неправильной формы при микроскопическом исследовании. Более красная моча без эритроцитарных цилиндров или деформированных эритроцитов скорее указывает на источник кровотечения в нижних мочевыводящих путях. Однако эти признаки могут накладываться друг на друга.

Предлагаемый алгоритм оценки гематурии представлен на рис. 163.1. Макро- и микрогематурия с сопутствующими

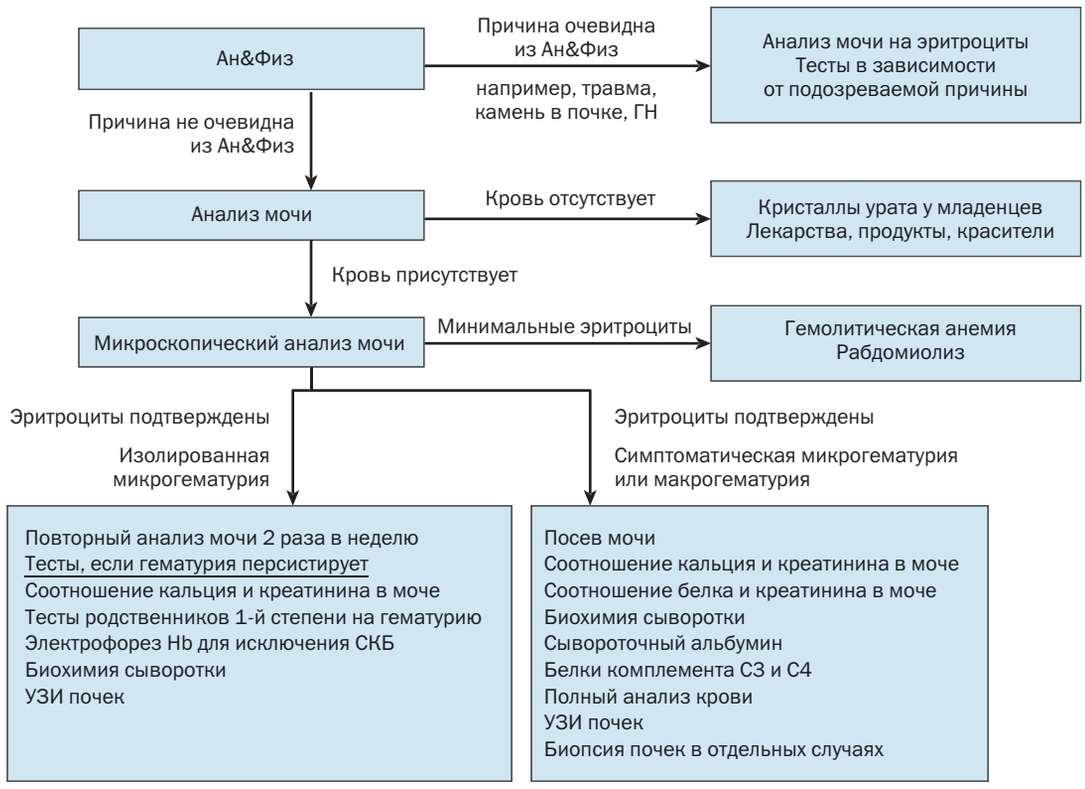


РИС. 163.1 Предлагаемый алгоритм оценки красной мочи/гематурии. *Сокращения:* Ан&Физ — анамнез и физикальный осмотр, ГН — гломерулонефрит, ИМТ — инфекции мочевого тракта, СКБ — серповидноклеточная болезнь, УЗИ — ультразвуковое исследование, Hb — гемоглобин

симптомами требует проведения дополнительных лабораторных исследований. Низкие уровни белка комплемента С3 сужают дифференциальный диагноз до ПСГН, МПГН и волчаночного нефрита. Дети с изолированной бессимптомной микроскопической гематурией могут находиться под наблюдением с регулярными анализами мочи. Если гематурия сохраняется, требуется дополнительное обследование.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ПСГН поддерживающая и включает диету с ограничением соли, диуретики и, если необходимо, антигипертензивные препараты. Антибактериальная терапия показана при активной стрептококковой инфекции, хотя лечение инфекции не предотвращает ПСГН. Терапия других форм ГН зависит от причины и тяжести заболевания. В большинстве случаев используется противовоспалительная терапия, включающая кортикостероиды и/или другие иммуносупрессоры. Лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента снижает протеинурию и гиперперфузию клубочков, но должно использоваться с осторожностью при остром повреждении почек.

ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

ПСГН чаще всего имеет благоприятный исход. Обычно макрогематурия, протеинурия и отеки проходят быстро (5–10 дней). Микроскопическая гематурия может персистировать в течение месяцев и даже лет, но более 95% детей выздоравливают полностью и без последствий.

Дети с IgA нефропатией и другими формами хронического ГН имеют более высокий риск прогрессирования болезни до терминальной стадии почечной недостаточности. Прогноз для хронического ГН и БПГН варьирует и зависит от основного заболевания и тяжести болезни. Наличие стойкой тяжелой протеинурии, артериальной гипертензии, сниженной почечной функции и тяжелого поражения клубочков на биопсии связано с неблагоприятным прогнозом.

Дети с идиопатической изолированной бессимптомной микрогематурией или подозрением на болезнь тонкой базальной мембраны обычно имеют очень хорошие перспективы восстановления почечной функции. Длительное наблюдение, ежегодный анализ мочи (для исключения протеинурии) и измерение артериального давления необходимы, чтобы исключить прогрессирование заболевания почек.

ГЛАВА 164

Гемолитический уремический синдром

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гемолитический уремический синдром (ГУС) характеризуется триадой — **микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения** и **повреждение почек** — и является важной причиной острого поражения почек у детей. ГУС обычно развивается у детей младше 5 лет, но встречается и в более позднем возрасте. Наиболее распространенный

тип ГУС ассоциируется с продромальной диареей (**Д+ГУС**). Большинство вспышек вызвано заражением мяса, фруктов, овощей или воды веротоксин-продуцирующими штаммами *Escherichia coli* (чаще всего ***E.coli* O157:H7**). Веротоксин (ВТ) может вырабатываться другими штаммами *E.coli* и другими бактериями (*Shigella*). ВТ вызывает геморрагический энтероколит различной степени тяжести и приводит к развитию ГУС примерно у 5–15% зараженных детей.

ГУС без продромальной диареи (**атипичный ГУС**) может развиться в любом возрасте. Клиническое течение у этого заболевания более тяжелое, чем у Д+ГУС. Атипичный ГУС может быть следствием инфекции (*Streptococcus pneumoniae*, вирус иммунодефицита человека), генетических или приобретенных дефектов регуляции комплемента, приема лекарственных препаратов, злокачественных опухолей, системной красной волчанки и беременности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Диарея
Петехии/пурпура

Классический Д+ГУС начинается с энтероколита, часто с кровавым стулом, вслед за которым через 7–10 дней развивается слабость, летаргия, и олигурия/анурия. При физикальном осмотре обнаруживаются раздражительность, бледность и петехии. Часто присутствует обезвоживание, однако у некоторых детей может наблюдаться перегрузка объемом. Из-за повышенного объема жидкости и/или поражения почек может развиться артериальная гипертензия. Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) с развитием судорог происходит примерно в 25% случаев. Поражение других органов включает панкреатит, сердечную дисфункцию и перфорацию толстой кишки.

Дети без продромальной диареи могут иметь схожий микроангиопатический синдром, идентифицируемый как **тромботическая тромбоцитопеническая пурпура** (ТТП). Дети с ТТП обычно имеют в основном симптомы, связанные с ЦНС, но может развиться также значительное поражение почек. Часто происходят рецидивы. Поскольку вовлечение ЦНС также может присутствовать при ГУС, эти синдромы бывает трудно различить. У детей с ТТП обнаруживается дефицит ADAMTS13 — протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные показатели, характеризующие ГУС, представлены в таблице 164.1. Мазок периферической крови подтверждает микроангиопатический гемолиз. Тест Кумбса отрицательный. Диарея и токсин-продуцирующая *E.coli* могут уже отсутствовать к моменту постановки диагноза ГУС.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Терапия ГУС поддерживающая и включает восполнение объема жидкости, контроль гипертензии и лечение осложнений почечной недостаточности, включая диализ, если необходимо. Переливания тромбоцитов следует избегать, поскольку оно может усугубить тромботическую микроангиопатию; оно показано только в случае активного кровотечения или перед хирургической процедурой. Антибиотики и противодиарейные средства могут повысить риск развития ГУС. Раннее начало гидратации во время диарейной фазы снижает тяжесть почечной недостаточности. Большинство детей (более 95%) с Д+ГУС переживают острую фазу и восстанавливают нормальную функцию почек, хотя у некоторых могут развиться долговременные почечные и другие осложнения.

ТАБЛИЦА 164.1 Лабораторные показатели при гемолитическом уремическом синдроме

ПРИЗНАКИ МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ
Анемия
Тромбоцитопения
Наличие шистоцитов, шлемовидных клеток и эхиноцитов в периферическом мазке крови
Повышенная лактатдегидрогеназа
Сниженный гаптоглобин
Повышенный непрямой билирубин
Повышенная аспартатаминотрансфераза
Повышенное количество ретикулоцитов
ПРИЗНАКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
Повышенный креатинин
Наличие гематурии, протеинурии, пиурии, цилиндров в моче
ДРУГИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
Лейкоцитоз
E. coli O157:H7 в посеве стула
Положительный тест стула на шига-токсин
Повышенные уровни амилазы/липазы

ГЛАВА 165
Острая и хроническая почечная недостаточность

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Этиология

Острое повреждение почек (ОПП), ранее называвшееся *острой почечной недостаточностью*, означает резкое сокращение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевой функции. Это может привести к снижению экскреции продуктов метаболизма (например, мочевины) и нарушению жидкостно-электролитного гомеостаза. Ранняя диагностика и лечение ОПП играют решающую роль.

ОПП может быть **олигурическим** (выход мочи < 1 мл/кг/час у новорожденных и младенцев, < 0,5 мл/кг/час у детей) или **неолигурическим**, которое труднее распознать. Хотя выход мочи при неолигурическом ОПП нормальный или даже повышенный, нарушения электролитного баланса

ТАБЛИЦА 165.1	Причины острого повреждения почек
ПРЕРЕНАЛЬНЫЕ	
Обезвоживание	
Кровотечение	
Септический шок	
Ожоги	
Сердечная недостаточность	
Цирроз	
ПОСТРЕНАЛЬНЫЕ (ОБСТРУКЦИЯ)	
Обструкция уретры (стриктура, клапан задней уретры)	
Обструкция мочеточника	
Уретероцеле	
Внешняя опухоль, препятствующая оттоку мочи из мочевого пузыря	
Нейрогенный мочевой пузырь (миеломенингоцеле, повреждение спинного мозга)	
РЕНАЛЬНЫЕ	
Острый канальцевый некроз	
Нефротоксины (препараты, контрастные вещества, миоглобин)	
Инфекции (сепсис)	
Интерстициальный нефрит	
Повреждения клубочков (первичный гломерулонефрит, васкулит, гемолитический уремический синдром)	
Сосудистые (тромбоз почечной вены, артериальные эмболы, злокачественная гипертензия)	

и уремия могут быть значительными. Основные причины ОПП делятся на **преренальные** (почечная гипоперфузия), собственно **ренальные** (повреждение клубочков, канальцев или сосудов) и **постренальные** (обструкция мочевыводящих путей) (таблица 165.1). Во многих случаях причина ОПП может быть мультифакторной.

Преренальная азотемия чаще всего вызывается **обезвоживанием**, но может быть вторичной по отношению к другим механизмам клубочковой гипоперфузии. Канальцевые повреждения включают наиболее распространенные причины ОПП у детей. Канальцевое повреждение может развиться в результате гипоксии-ишемии (**острый канальцевый некроз**), инфекции (**сепсис**), действия **нефротоксических агентов** (лекарственные препараты, контрастные вещества, миоглобин) и воспаления (**интерстициальный нефрит**). Постренальное ОПП развивается в результате структурной или функциональной **обструкции мочевого тракта**.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипертензия

Анамнез, физикальный осмотр и основные лабораторные исследования обычно позволяют правильно классифицировать ребенка с ОПП (таблица 165.2). Преренальное ОПП характеризуется наличием в анамнезе провоцирующих факторов и олигурией. Повреждение канальцев ассоциируется с провоцирующими факторами, однако выход мочи может быть низким, нормальным или высоким в зависимости от степени тяжести повреждения. Повреждения клубочков и сосудов связаны с гематурией, отеками, гипертензией и олигурией. При постренальном ОПП выход мочи низкий или нормальный и может ассоциироваться с объемными образованиями в боку или растянутым мочевым пузырем при пальпации. В зависимости от причины и степени тяжести ОПП может характеризоваться признаками дегидратации или перегрузки объемом.

Диагностические исследования

Анализ мочи выполняется всем детям с ОПП. При преренальной азотемии результаты анализа неспецифические, плотность мочи высокая, что отражает адекватную задержку жидкости при почечной гипоперфузии. Новорожденные, однако, не способны концентрировать мочу. При внутреннем канальцевом повреждении или постренальном ОПП анализ мочи может выявить гематурию и/или протеинурию с плотностью мочи 1,015 или меньше. При повреждении клубочков или сосудов гематурия и протенурия обычно умеренные или выраженные. При олигурических состояниях дифференциация между преренальной азотемией и острым канальцевым некрозом может быть проведена на основе определения осмоляльности мочи и фракционной экскреции натрия (таблица 165.2). **Ультразвуковое исследование почек** также позволяет определить категорию ОПП (таблица 165.2). В отдельных случаях показана почечная биопсия.

Электролитные нарушения, обычно наблюдаемые при ОПП, включают гиперкалиемию, метаболический ацидоз, гипокальциемию и гиперфосфатемию. Эти показатели необходимо отслеживать в зависимости от начальных результатов и клинического течения болезни. Если присутствует анемия, необходимо провести полный анализ крови. Другие исследования проводятся по клиническим показаниям.

ТАБЛИЦА 165.2	Лабораторная и клиническая оценка острого повреждения почек				
ЛАБОРАТОРНЫЕ/ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	**ПРЕРЕНАЛЬНЫЕ**		**РЕНАЛЬНЫЕ**		**ПОСТРЕНАЛЬНЫЕ**
	ДЕТИ	**НОВОРОЖДЕННЫЕ**	**ДЕТИ**	**НОВОРОЖДЕННЫЕ**	
Выход мочи	Низкий		Низкий, нормальный или высокий		Низкий или нормальный
Анализ мочи	Норма		Эритроциты, лейкоциты, белок, цилиндры		Различный
Na^+ в моче (мЭкв/л)	< 15	< 20–30	> 40	> 50	Различный, может быть > 40
$ФЭ_{Na}$* (%)	< 1	< 2,5	> 2	> 2,5	Различный, может быть > 2
Осмоляльность мочи (мОсм/л)	> 500	> 350	~ 300	~ 300	Различный, может быть < 300
УЗИ почек	Норма		Повышенная эхогенность, сниженная кортикомедуллярная дифференциация		Гидронефроз

* $ФЭ_{Na}$ (%) = [(натрий мочи/натрий плазмы) + (креатинин мочи/креатинин плазмы)] × 100.
Сокращения: $ФЭ_{Na}$ — фракционная экскреция натрия, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Лечение

В некоторых случаях требуется коррекция причины, вызвавшей повреждение почек. Примеры включают снижение объема жидкости при обезвоживании, прекращение приема нефротоксических препаратов и устранение обструкции мочевого тракта. Во всех случаях необходимо принять меры, чтобы не допустить дополнительного повреждения почек (например, обеспечить адекватную почечную перфузию, избегать нефротоксических препаратов). Дозы препаратов должны корректироваться с учетом сниженной почечной функции.

Жидкостная терапия зависит от статуса объема и выхода мочи. При гиповолемии внутрисосудистый объем необходимо восполнить внутривенным введением физиологического раствора. При гиперволемии следует ограничить жидкость и назначить фуросемид 1–2 мг/кг. При эуволемии объем потребляемой жидкости должен соответствовать выходу мочи, который может быть выше или ниже нормы. Оценка поступающей и выводимой из организма жидкости должна дополняться регулярными измерениями веса тела.

Лечение ОПП направлено на устранение потенциальных осложнений. Электролитные нарушения лечатся в соответствии с рекомендациями. Потребление натрия и препаратов, повышающих содержание натрия, должно быть ограничено. При гиперкалиемии внутривенный кальций может снизить риск аритмии, пока будут приняты меры, способствующие перемещению калия в клетки (бикарбонат, β-агонисты, инсулин/декстроза), и ускоряющие выведение (диуретики, натриево-калиевые ионообменные смолы, диализ). Предпочтительным лечением гипокальциемии являются пероральные добавки кальция и кальцитриола; внутривенный кальций используют в тяжелых случаях. Гипертензия лечится диуретиками, блокаторами кальциевых каналов и вазодилататорами. Ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при ОПП стараются избегать.

Основные показания для острого диализа приведены в таблице 165.3. Медикаментозная терапия может быть назначена до начала диализа. Нет установленных значений уровня азота мочевины крови или креатинина при ОПП, при которых следует назначать диализ. Заместительная почечная терапия у детей включает перитонеальный диализ, гемодиализ и непрерывную гемофильтрацию. Выбор зависит от индивидуальных факторов.

Прогноз

Восстановление после ОПП зависит от этиологии, степени тяжести, доступности отдельных видов терапии и других факторов. При неоигурическом ОПП возможно восстановление почечной функции; исходы олигурического ОПП варьируют. Даже при кажущемся выздоровлении ОПП в анамнезе повышает риск почечных осложнений в дальнейшем, в том числе риск развития хронической почечной недостаточности.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Этиология и эпидемиология

Врожденные аномалии почек и мочевого тракта (ВАПМТ) являются самыми распространенными причинами хронической болезни почек (ХБП); они проявляются в период от рождения до 10-летнего возраста. После 10 лет причинами

ТАБЛИЦА 165.3 Показания для заместительной почечной терапии

ОСТРЫЙ И/ИЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ ДИАЛИЗ
Перегрузка объемом
Метаболический ацидоз
Электролитные нарушения
Уремия
ОСТРЫЙ ДИАЛИЗ
Проглатывание токсичных веществ
Гипераммониемия
ХРОНИЧЕСКИЙ ДИАЛИЗ
Плохой рост
Стадия 5 хронической болезни почек (терминальная почечная недостаточность)

ХБП чаще являются приобретенные болезни, такие как фокальный сегментарный гломерулосклероз и гломерулонефрит (ГН). Риск прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности связан с причиной и тяжестью ХБП. В период полового созревания почечная функция может снизиться, если поврежденные почки не способны расти и приспосабливаться к возросшим потребностям организма. ХБП подразделяют на несколько стадий для упрощения оценки и мониторинга (таблица 165.4). СКФ может оцениваться у детей по формуле Шварца (см. главу 161). Большинство осложнений ХБП не проявляются до стадии 3. На стадии 4 осложнения становятся многочисленными и тяжелыми. Дети со стадией 5 лечатся диализом или трансплантацией почки.

Клинические проявления

Клиническая картина у детей с ХБП зависит от причины и осложнений. У ребенка с ВАПМТ может присутствовать полиурия, полидипсия и рецидивирующие инфекции мочевого тракта. При поражении клубочков наблюдается гематурия, протеинурия, отеки и гипертензия. Распространенные осложнения ХБП представлены в таблице 165.5. Большинство этих осложнений имеют мультифакторную этиологию. Например, факторы, связанные с нарушениями роста, включают плохое питание, **ХБП с минеральными и костными нарушениями (ХБП-МКН)**, метаболический ацидоз, гормональные расстройства и резистентность к гормону роста. **Анемия** является результатом неадекватной выработки эритропоэтина и дефицита железа. Причиной ХБП-МКН обычно является

ТАБЛИЦА 165.4 Классификация стадий хронической почечной болезни

СТАДИЯ	СКФ (мл/мин / 1,73 м²)*	ОПИСАНИЕ
1	> 90	Минимальное повреждение почек
2	60–89	Повреждение почек с небольшим снижением СКФ
3	30–59	Умеренное снижение СКФ
4	15–29	Выраженное снижение СКФ
5	< 15	Терминальная почечная недостаточность

* СКФ — у детей от 2 лет и старше.
Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.
(Источник: *National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.*)

вторичный гиперпаратиреоз в результате сниженной продукции почками 1,25-дигидроксивитамина D, гипокальциемии, и гиперфосфатемии (из-за сниженной почечной экскреции). Длительная и тяжелая ХБП-МКН может привести к рахиту и деформации костей. **Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка** являются частыми сердечно-сосудистыми осложнениями. Задержка полового развития вызвана измененной секрецией и регуляцией гонадотропина. При ХБП может также нарушаться обучаемость.

Лечение

Лечение детей с поздними стадиями ХБП требует участия мультидисциплинарной команды педиатров. Следует обеспечить адекватное питание, при необходимости — пищевые добавки и питание через зонд. Младенцам могут потребоваться смеси с низким содержанием электролитов. Если у ребенка нет олигурии, ограничение жидкости не необходимо. Многим детям с ВАПМТ требуется добавка соли из-за потерь натрия с мочой. И наоборот, дети с ГН удерживают соль, в результате при избыточном поступлении соли у них развиваются отеки и гипертензия. Общие рекомендации по лечению других осложнений ХБП даны в таблице 165.5.

Следует принять меры по сохранению почечной функции и замедлению прогрессирования заболевания. Гипертензия и протеинурия лечатся ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Следует по возможности избегать любых потенциально нефротоксических препаратов. Важна коррекция дозы препаратов с учетом сниженной почечной функции. При ХБП у детей ограничение белка обычно не рекомендуется.

Оптимальным методом лечения при терминальной стадии ХБП является **пересадка почки**. Для трансплантации могут использоваться органы как живых, так и умерших доноров. Предпочтительны живые доноры. Поддерживающий диализ эффективен в ожидании трансплантации или если трансплантация невозможна. Показания для хронического диализа даны в таблице 165.3. Перитонеальный диализ может проводиться дома членами семьи. Гемодиализ обычно проводится три раза в неделю в отделениях диализа медицинских учреждений.

ТАБЛИЦА 165.5 Распространенные осложнения хронической болезни почек и их лечение

ОСЛОЖНЕНИЕ	ЛЕЧЕНИЕ
1. Замедленный рост	Повышение калорийности питания, лечение ацидоза, лечение ХБП-МКН, рекомбинантный гормон роста
2. Анемия	Эритропоэтин, добавки железа
3. ХБП с минеральными и костными нарушениями/вторичный гипопаратиреоз	Добавки 1,25-дигидроксивитамина D, добавки кальция, ограничение фосфора в рационе, фосфат-связывающие препараты
4. Сердечно-сосудистые	
4a Гипертензия	Антигипертензивные препараты
4b Левожелудочковая гипертрофия	Контроль объема
5. Электролитные нарушения	
5a Гиперкалиемия	Диета с низким содержанием калия, фуросемид, натрия полистиролсульфонат
5b Гипонатриемия	Добавки натрия
5c Метаболический ацидоз	Восполнение щелочей

Сокращение: ХБП-МКН — хроническая болезнь почек с минеральными и костными нарушениями.

Прогноз

Дети с легкой степенью ХБП (стадии 1 и 2) обычно чувствуют себя хорошо, но нуждаются в наблюдении для контроля прогрессирования нарушений почечной функции. Дети со стадиями 3 и 4 имеют высокую вероятность прогрессирования до стадии терминальной почечной недостаточности, однако время прогрессирования варьирует. Дети с пересаженной почкой могут вести нормальную жизнь, но вынуждены принимать иммуносупрессоры, связанные с многочисленными побочными эффектами, включая инфекции, нефротоксичность, сердечно-сосудистые осложнения и повышенный риск некоторых видов рака. К сожалению, пересаженные почки функционируют ограниченное время, но могут работать > 10–20 лет. Дети, находящиеся на поддерживающем диализе, имеют высокие показатели заболеваемости и смертности, возрастающие с увеличением времени диализа. Таким образом, основной целью в таких случаях остается поиск возможностей для трансплантации почки.

ГЛАВА 166
Артериальная гипертензия

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

У детей артериальная гипертензия (АГ) определяется как артериальное давление (АД) выше 95-го процентиля для данного возраста, пола и роста по данным по крайней мере трех отдельных измерений. Важными являются обстоятельства измерения АД (размер манжеты, боль, волнение). Стадии АГ приведены в таблице 166.1. Неотложные ситуации, связанные с гипертензией, определяются как повышение АД, связанное с повреждением таргетных органов (энцефалопатия, сердечная недостаточность).

ЭТИОЛОГИЯ

Педиатрическая АГ имеет различные причины (таблица 166.2), которые могут быть **первичными** (эссенциальными) или **вторичными**. Эссенциальная гипертензия является самой распространенной причиной повышения давления у детей и подростков. Эссенциальная гипертензия чаще раз-

ТАБЛИЦА 166.1 Классификация артериального давления

КАТЕГОРИЯ	ПРОЦЕНТИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (%)
Норма	< 90-го
Предгипертензия	90-й — 95-й*
Гипертензия, стадия 1	95-й до (99-й + 5 мм рт. ст.)
Гипертензия, стадия 2	> 99-го 5 мм рт. ст

* Если 90-й выше 120/80, следует использовать значение 120/80 в качестве нижнего предела.

вивается у детей, страдающих ожирением. Вторичная гипертензия должна быть заподозрена при существенном повышении давления у маленьких детей. Наиболее частой причиной вторичной гипертензии у детей является **болезнь почек.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красная моча и гематурия
Гипертензия
Головные боли
Ожирение
Алкалемия

Большинство детей с АГ не имеют симптомов. Признаки и симптомы, связанные с тяжелой гипертензией, включают энцефалопатию (головные боли, рвоту, судороги), сердечную недостаточность, инсульт и ретинопатию (нечеткое зрение, кровоизлияния в виде язычков пламени и «ватные» пятна при осмотре сетчатки). Важны сведения неонатального анамнеза (низкий вес при рождении, введение катетера в пуповинную артерию), семейного анамнеза (история АГ, инсульта, болезней сердца), а также сведения о питании (избыточное употребление соли и кофеина) и принимаемых препаратах. Дополнительные сведения, которые могут указывать на причину, включают сосудистый шум в животе (стеноз почечной артерии), снижение давления в ногах и слабый пульс на бедренной артерии (коарктация аорты), пятна «кофе с молоком» (нейрофиброматоз- ассоциированный стеноз почечной артерии), объемные образования в боку (гидронефроз, опухоль Вилмса), тахикардию с «приливами» (феохромоцитома), ожирение туловища, акне, растяжки и «бычий горб» (синдром Кушинга). Могут присутствовать признаки заболевания почек.

ТАБЛИЦА 166.2 Причины артериальной гипертензии

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
Эссенциальная гипертензия
Метаболический синдром
ПОЧЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ
Врожденные аномалии (почечная дисплазия, обструктивная уропатия)
Структурные нарушения (опухоль Вилмса, поликистозная болезнь почек)
Гломерулонефрит
Приобретенное повреждение (рубцовые изменения, острый канальцевый некроз)
ЭНДОКРИННЫЕ ПРИЧИНЫ
Катехоламин-секретирующие опухоли (феохромоцитома, нейробластома)
Гиперкортизолизм (синдром Кушинга)
Гиперальдостеронизм
Гипертиреоз
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ
Повышенная симпатическая активность (стресс, волнение, боль)
Дизавтономия
Повышенное внутричерепное давление
СОСУДИСТЫЕ ПРИЧИНЫ
Коарктация аорты
Эмболия почечной артерии (из-за катетера пуповинной артерии)
Тромбоз почечной вены
Стеноз почечной артерии
Васкулит
ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ
Обструктивное апноэ во сне
Лекарственные препараты, наркотики

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо анамнеза и физикального осмотра, оценка детей с АГ включает:

1. Базовую этиологическую оценку (анализ мочи, азот мочевины крови, креатинин, ультразвуковое исследование почек).
2. Специальные диагностические исследования в зависимости от клинических подозрений (метанефрины плазмы, исследования функции щитовидной железы, ангиография).
3. Оценка повреждений таргетных органов (эхокардиография для выявления левожелудочковой гипертрофии).
4. Оценка других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (содержание липидов, глюкозы натощак, мочевой кислоты).

ЛЕЧЕНИЕ

Изменения образа жизни (рацион питания, физическая активность) должны быть рекомендованы на стадии 1 при отсутствии повреждения таргетных органов и системных заболеваний. Медикаментозная терапия начинается со стадии 2, симптоматической стадии 1 или бессимптомной стадии 1, если изменения образа жизни не привели к снижению давления в течение 6–12 месяцев. Блокаторы кальциевых каналов или ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии, чаще всего назначаемыми детям. Блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы или диуретики также эффективны в качестве антигипертензивных препаратов первой линии. Может потребоваться более одного препарата. Неотложные ситуации требуют немедленной госпитализации и, возможно, парентеральной антигипертензивной терапии никардипином, лабеталолом, эсмололом и нитропруссидом натрия.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от причины и контроля АД. Эссенциальная гипертензия обычно не связана с осложнениями на начальном этапе. При отсутствии лечения даже бессимптомная стадия 1 может быть связана с риском сердечно-сосудистых, неврологических и почечных осложнений во взрослом возрасте.

ГЛАВА 167
Везикоуретеральный рефлюкс

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Везикоуретеральный рефлюкс (ВУР) представляет собой ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник или

даже в почку. Большинство случаев ВУР являются результатом врожденной некомпетентности уретеровезикального соединения — структуры, которая достигает зрелости в раннем детстве. У очень небольшого процента детей встречаются структурные аномалии, которые не исправляются со временем. ВУР может быть семейным: 30–40% сиблингов ребенка с ВУР также имеют эту аномалию. ВУР может развиваться как вторичная патология после дистальной обструкции мочевого пузыря или других дефектов мочевого тракта.

ВУР приводит к повышению гидродинамического давления в почках во время мочеиспускания и увеличивает вероятность почечной инфекции из-за неполного опорожнения мочеточника и мочевого пузыря (см. главу 114). **Рефлюксная нефропатия** представляет собой развитие и прогрессирование рубцевания почечной ткани. Риск повышается, если ВУР ассоциируется с инфекцией мочевого тракта (ИМТ) или обструкцией. Хотя и единичная ИМТ может привести к рубцеванию почки, частота выше при рецидивирующих инфекциях. Дисплазия почки связана с врожденным ВУР. Поскольку дородовое УЗИ является широко распространенным методом, в ряде случаев ВУР выявляется до того, как развиваются ИМТ, что делает возможным раннее медицинское вмешательство и профилактику. **Дупликация мочеточников** (с или без уретероцеле) может привести к обструкции верхней собирательной системы. Часто ВУР развивается в мочеточнике, дренирующем нижний полюс удвоенной почечной единицы. Почти 50% детей с **нейрогенным мочевым пузырем** имеют ВУР. ВУР может также развиваться при повышенном давлении внутри мочевого пузыря, вызванном обструкцией выходного отверстия в результате воспаления (цистит), или приобретенной обструкции мочевого пузыря.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ВУР выявляется при рентгенографическом исследовании по поводу ИМТ (см. главу 114). Чем младше пациент с ИМТ, тем более вероятен у него ВУР. По клиническим признакам невозможно различить пациентов с ИМТ, имеющих или не имеющих ВУР.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Визуализационные исследования могут быть проведены сразу же после начала лечения ИМТ. **УЗИ почек** является лучшим методом для оценки мочевой системы у детей. **Микционная цистоуретрограмма** или **радионуклидная цистограмма** выполняются для выявления аномалий уретры или мочевого пузыря и/или ВУР. Недавнее клиническое руководство Американской академии педиатрии по лечению ИМТ у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев рекомендует микционную цистоуретрографию, если на УЗИ выявлен гидронефроз, рубцовые или другие изменения, указывающие на возможность ВУР высокой степени или обструктивной уропатии, а также при другой атипичной или комплексной клинической картине. Микционная цистоуретрограмма выполняется также при рецидиве фебрильной инфекции мочевых путей. Хотя этот метод предоставляет дополнительную информацию об анатомических деталях, радионуклидная цистограмма позволяет выявить больше детей с легкой степенью ВУР

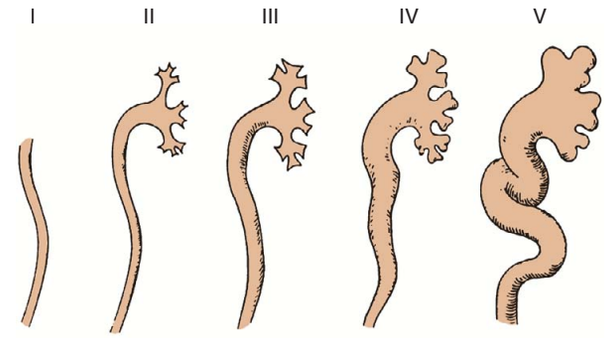


РИС. 167.1 Международная классификация везикоуретерального рефлюкса. I степень: рефлюкс в нерасширенный мочеточник; степень II: рефлюкс в почечную лоханку и чашки, без расширения мочеточника; степень III: легкое или умеренное расширение мочеточника, почечной лоханки и чашек с минимальным притуплением свода; степень IV: умеренная извитость мочеточника, расширение почечной лоханки и чашек, степень V: сильное расширение мочеточника, почечной лоханки и чашек, утрата сосочков, сильная извитость мочеточника. (Источник: Wein A, Kavoussi L, Novick A, et al. *Campbell-Walsh Urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.)

и меньше подвергает детей воздействию радиации. Для описания рефлюкса используется международная система стадирования (рис. 167.1). Частота рубцевания почек у детей с легкой степенью ВУР низкая (15%) и повышается при степени IV и V до 65%. ВУР степени I и II разрешается без хирургического вмешательства, ВУР IV и V степени разрешается в < 50% случаев. **Радионуклидное сканирование почек** является оптимальным методом для выявления почечных рубцов.

ЛЕЧЕНИЕ

Нет единого мнения о пользе длительной профилактической антибиотикотерапии (триметоприм-сульфаметоксазол или нитрофурантоин) при ВУР легкой и умеренной степени. В этой популяции пациентов антибиотики являются факультативными, но могут принести пользу детям с ВУР высокой степени или с рецидивирующими ИМТ. **Осложнения** рефлюксной нефропатии включают гипертензию и хроническую болезнь почек (ХБП). ХБП обычно проявляется небольшой протеинурией и связана с развитием фокального и сегментарного гломерулосклероза и рубцовыми изменениями почек. Показания для хирургического лечения ВУР противоречивы, возможности включают имплантацию сополимера декстраномера/гиалуроновой кислоты в стенку мочевого пузыря (дефлюкс), которая является весьма успешной, минимально инвазивной коррекцией ВУР легкой и умеренной степени.

ГЛАВА 168

Врожденные аномалии развития мочевого тракта

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аномалии мочевого тракта (МТ) диагностируются у 4% младенцев. **Двусторонняя агенезия почек** встречается с частотой 1 : 4000 новорожденных. Агенезия почек явля-

ется компонентом **синдрома Поттера** (плоское лицо, косолапость и гипоплазия легких). Любой внутриутробный дефект МТ может привести к малому количеству фетальной мочи и, как следствие, уменьшению количества амниотической жидкости, которое приводит к синдрому Поттера. **Односторонняя агенезия почек** встречается с частотой 1 случай на 3000 новорожденных и более распространена у детей матерей-диабетиков и в афроамериканской популяции. При этом функция почек является нормальной или минимально сниженной. Эта патология встречается вместе с везикоуретеральным рефлюксом (ВУР) и другими аномалиями половых путей, ушей, скелета и сердечно-сосудистой системы. Односторонняя агенезия почек является компонентом синдрома Тернера, синдрома Поланда и ассоциации VACTERL (аномалии позвонков, атрезия ануса, сердечно-сосудистые патологии, трахеопищеводный свищ, агенезия и дисплазия почек и дефекты конечностей).

Почечная гипоплазия/дисплазия — врожденные аномалии, при которых почки имеют маленький размер, мальформации или и то и другое. Многие дети при этой патологии прогрессируют со временем до хронической болезни почек (ХБП) из-за сниженного количества нефронов. Почки часто неспособны полностью реабсорбировать натрий и воду, и таким детям часто требуется дополнительное количество воды и соли для нормального роста.

Мультикистозная почечная дисплазия (МКД) обусловлена аномальным развитием нефронов и встречается с частотой 1 : 4000. В пораженной почке почти нет функциональной паренхимы; двусторонняя болезнь летальна. Существует также ассоциация с ВУР в контралатеральной почке. МКД часто спонтанно регрессирует в течение первых лет жизни и редко ассоциируется с гипертензией или рецидивирующими инфекциями мочевого тракта.

Поликистозная болезнь почек (ПКБП) представляет собой группу генетических заболеваний, поражающих почки и другие ткани. ПКБП может быть первичной (аутосомно-рецессивной или аутосомно-доминантной) или ассоциироваться с другими синдромами. Аутосомно-рецессивная ПКБП встречается с частотой 1 : 10 000–40 000 детей и связана с генетическим дефектом фиброцистина. Аутосомно-доминантная ПКБП обусловлена дефектом полицистина 1 или 2 и встречается с частотой 1 : 1000 человек, что делает ее самой распространенной наследственной болезнью почек. Хотя клинически эти заболевания мало отличаются, у них есть морфологические отличия. ПКБП может проявиться в младенчестве или в более старшем возрасте. Почечные кисты наблюдаются и при других наследственных заболеваниях, например, при синдроме фон Гиппеля — Линдау, туберозном склерозе и синдроме Барде — Бидля.

Обструкция мочевого тракта может развиться на анатомическом уровне мочеполовой системы (таблица 168.1). На раннем этапе внутриутробного развития тяжелая обструкция приводит к почечной дисплазии. Обструкция мочеточника в более позднем внутриутробном периоде или после рождения приводит к расширению мочеточника и собирательной системы, часто с последующими изменениями паренхимы почки. Обструкция мочевого тракта повышает риск инфекций, которые усугубляют повреждение почек. **Клапаны задней уретры** являются самой частой причиной **обструкции выпускного отверстия мочевого пузыря** у мужчин; они встречаются у 1 из 50 000 мальчиков. Родители могут заметить слабую струю при мочеиспускании. Клапаны представляют собой мембраны в форме паруса, которые развиваются из семенного бугорка и прикрепляются к стенке уретры. Простатическая часть уретры расширяется, может присутствовать ВУР, развивается гипертрофия детрузора. Расширение почек может варьировать по степени тяжести. Часто отмечается почечная дисплазия. Тяжелая обструкция может привести к олигогидрамниону и летальной легочной гипоплазии. Внутриутробный разрыв почечной лоханки вызывает **мочевой асцит**, частую причину асцита у новорожденных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красная моча и гематурия
Гипонатриемия

Двусторонняя агенезия почек приводит к недостаточному развитию легких и синдрому Поттера. Развивается тяжелый респираторный дистресс, может присутствовать пневмоторакс; тяжелая гипоплазия легких является фатальной. Односторонняя почечная агенезия может быть бессимптомной, поскольку здоровая почка компенсаторно увеличивается и обеспечивает нормальную функцию.

Аутосомно-рецессивная ПКБП характеризуется выраженным двусторонним увеличением почек. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев прогрессируют со временем. Почечная недостаточность обычно развивается уже в раннем детстве. Присутствует печеночный фиброз, который может привести к портальной гипертензии. Развиваются эктазия желчных протоков и билиарная дисгенезия. У многих больных детей пальпируются объемные массы сбоку; может присутствовать гепатомегалия, пневмоторакс, протеинурия и/или гематурия.

ТАБЛИЦА 168.1 Локализация и этиология обструкции мочевого тракта

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ/НАРУШЕНИЯ
Воронка/лоханка	Врожденный дефект, камни, инфекция, травма/кровотечение, опухоль
Мочеточниково-лоханочное соединение	Врожденный стеноз*, камни, травма/кровотечение
Мочеточник	Обструктивный мегауретер*, эктопический мочеточник, уретероцеле, камни*, воспалительное заболевание кишечника
	Ретроперитонеальная опухоль (лимфома), ретроперитонеальный фиброз, хроническая гранулематозная болезнь
Мочевой пузырь	Нейрогенная дисфункция*, опухоль (рабдомиосаркома), дивертикулы, эктопический мочеточник
Уретра	Задние клапаны*, дивертикулы, стриктуры, атрезия, эктопический мочеточник, инородное тело, фимоз*, приапизм

* Достаточно часто.

Аутосомно-доминантная ПКБП обычно диагностируется в среднем взрослом возрасте, но может проявиться в младенчестве и детстве. У младенцев клиническая картина напоминает аутосомно-рецессивную ПКБП, однако у более старших детей картина напоминает взрослую, с большими изолированными кистами, развивающимися со временем. Дефект может появиться в любой нефронной единице. Часто присутствуют печеночные кисты, но могут развиться также панкреатические, селезеночные и овариальные кисты. Может развиться аневризма мозга, и риск кровоизлияния зависит от ее размера, величины артериального давления и семейной истории внутричерепного кровоизлияния.

Обструкция мочевого тракта обычно обнаруживается во время пренатального УЗИ или устанавливается на основе инфекций мочевого тракта или пальпируемых образований в боку в раннем детстве. У новорожденных самый частый тип абдоминальной массы — это почечная обструкция, чаще всего на уровне **мочеточниково-лоханочного соединения**.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УЗИ почек и **радионуклидная ренография** (обычно с назначением диуретиков) являются стандартными тестами для диагностики обструкции МТ. УЗИ может выявить почечную агенезию, гипоплазию, дисплазию, кисты и/или расширение МТ. При расширении МТ можно предположить обструкцию, но оно может быть также результатом ВУР, гипоплазии мочеточников или нейрогенного мочевого пузыря. **Микционная цистоуретрограмма** обычно является частью диагностического исследования. У многих мальчиков клапаны задней уретры выявляются пренатально с помощью УЗИ. Постнатально диагноз и степень повреждения почек устанавливаются с помощью УЗИ почек и микционной цистоуретрографии.

ЛЕЧЕНИЕ

Младенцам и детям с двусторонней дисплазией часто требуются дополнительный натрий и вода из-за почечных потерь. При МКД хирургическое удаление почки показано редко, только в случае тяжелой гипертензии или рецидивирующих ИМТ.

Лечение гипертензии может продлить поддержание почечной функции. Общая терапия ХБП (см. главу 165) может улучшить рост и развитие.

Обструкция МТ часто требует дренажа и хирургической коррекции. Лечение клапанов задней уретры состоит либо в первичной абляции клапанов, либо перенаправлении мочи (обычно через везикостомию), если абляция невозможна. В эктопических мочеточниках часто развивается обструкция; если это происходит, необходимо хирургическое вмешательство.

Дети с нейрогенным мочевым пузырем склонны к ИМТ или нарушению почечной функции из-за неполной эвакуации мочи. Периодическая катетеризация или перенаправление мочи могут минимизировать эти осложнения.

ГЛАВА 169

Другие аномалии мочеполовой системы*

*Авторы выражают благодарность Раме Джаянти, доктору медицины, отделение педиатрической урологии Национальной детской больницы г. Колумбус, Огайо.

КАМНИ МОЧЕВОГО ТРАКТА

Этиология

Наличие камней в мочевом тракте носит название **«нефролитиаз»** или **«уролитиаз»**. Первичные камни в мочевом пузыре образуются при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта (ИМТ), нейрогенном мочевом пузыре, после хирургического вмешательства и аугментации мочевого пузыря. Почечные камни могут быть результатом обструктивных аномалий или метаболической предрасположенности. В индустриально развитых странах большинство мочевых камней (> 90%) у детей образуются в мочевом тракте (МТ); симптомы появляются, когда камень проходит по мочевыводящим путям или застревает (чаще всего в мочеточниково-лоханочном или мочеточниково-пузырном соединении). Метаболические причины включают идиопатическую семейную гиперкальциурию (ИГК), гипероксалурию, нарушения метаболизма мочевой кислоты, дистальный канальцевый ацидоз, цистинурию, гиперкальциемическую гиперкальциурию и первичный гиперпаратиреоз. Некоторые дети с аномалиями МТ и камнями имеют сопутствующую метаболическую предрасположенность.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Красная моча и гематурия

Острая обструкция мочевой струи является причиной почечной колики, резкой перемежающейся боли в боку или нижней части живота, часто отдающей в пах. Характерными признаками являются рвота, дистресс; боль не проходит при изменении положения тела. У маленьких детей единственными симптомами могут быть беспокойство и рвота. Гематурия может быть выраженной или микроскопической и обычно исчезает после прохождения камня или песка.

Диагностические исследования

Ультразвуковое исследование выявляет камни в почках, но может обнаружить камень в мочевыводящих путях. Компьютерная томография (КТ), особенно спиральная КТ, может выявить камни по всему мочевому тракту, однако камни иногда могут быть замаскированы пероральным или внутривенным контрастным веществом. Этиологический диагноз облегчается, когда появляется возможность извлечь камень и отправить его на лабораторный анализ. Анализ разового или суточного образца мочи на минералы и электролиты, взятого при обычном рационе ребенка, важен для характеристики метаболической предрасположенности и играет роль даже в том случае, когда сам камень доступен для исследования.

Лечение

Неотложное лечение мочевых камней состоит в обеспечении гидратации и обезболивания. Хроническое лечение всех типов метаболических камней включает усиленное потребление жидкости (обычно вдвое больше поддерживающего объема). Камни, связанные с инфекциями, требуют лечения инфекции, а также часто удаления камня и коррекции любой предрасполагающей к камнеобразованию анатомической аномалии. Метаболические аномалии требуют соответствующего лечения; при ИГК назначают диету с нормальным содержанием кальция и низким содержанием натрия и оксалатов. Некоторым детям с ИГК для минимизации рецидивов назначают цитрат калия и тиазиды. Тамсулозин все чаще с успехом используется у более старших детей с дистальными мочеточниковыми камнями для стимуляции их выхода. Литотрипсия или хирургическая операция, выполняемая детским урологом, показана при крупных, инфицированных камнях или камнях, вызывающих тяжелую обструкцию.

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Этиология

Трудности с мочеиспусканием нередко встречаются у детей дошкольного возраста из-за запоздалого созревания мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Нормальное мочеиспускание и удержание мочи зависят от структурной целостности мочевого тракта, неврологической зрелости и координации между соматическими единицами и единицами вегетативной нервной системы, т. е. скоординированных взаимодействий центральной нервной системы, спинномозговых путей, сфинктеров мочевого пузыря и уретры, и вегетативной нервной системы. Дневное удержание обычно формируется раньше, чем ночное. Большинство детей достигают дневной и ночной сухости к 4–5-летнему возрасту. Ночной энурез представляет собой непроизвольное мочеиспускание во время сна. У детей с первичным энурезом никогда не бывает длительных (> 3 месяцев) периодов ночного удержания мочи. До 10% детей в возрасте 5 лет имеют первичный энурез, у 15% в год происходит спонтанное разрешение. Мальчики чаще страдают энурезом, чем девочки; заболевание может иметь семейную предрасположенность (40% детей имеют энурез в 6-летнем возрасте, если такая проблема есть у одного родителя, и 70% — если у обоих родителей). Вторичный энурез включает потерю контроля за ночным мочеиспусканием после длительного периода сухости и обычно требует специальной оценки для установления причины.

Клинические проявления

Дисфункциональное мочеиспускание может проявляться недержанием, частым мочеиспусканием, ложными позывами, затрудненным началом мочеиспускания, дизурией, болью в нижней части живота и частыми ИМТ. Симптомы могут варьироваться с течением времени и часто ассоциируются с другими неврологическими проблемами (повреждение спинного мозга, энцефалит), запором и/или поведенческими проблемами. Симптомы зависят также от присутствия ИМТ и стрессовых ситуаций в семье и школе. Большинство детей с дисфункциональным мочеиспусканием не имеют анатомических, неврологических и психологических отклонений.

Диагностические исследования

Оценка дисфункционального мочеиспускания может проводиться в любом возрасте, хотя недержание у здоровых в других отношениях детей обычно не оценивается до 5-летнего возраста. Анализ мочи и посев проводятся для исключения латентных инфекций и заболеваний почек. Детям с недержанием в дневное время следует провести ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря для исключения структурных дефектов. Уродинамическая оценка обычно требуется только детям с подозрением на нейрогенный мочевой пузырь или известной неврологической этиологией.

Лечение

Детям с рецидивирующими ИМТ показана антибиотикопрофилактика. Мочеиспускание в определенное время и антихолинергические препараты используются для лечения гиперактивности мочевого пузыря и сенсорных дефектов. Более сложные режимы лечения включают биологическую обратную связь, альфа-блокаторы и периодическую катетеризацию. При простом первичном энурезе датчик ночного недержания (*англ.* bed-wetting alarm) является безопасным и эффективным решением проблемы более чем у 70% детей; в отдельных случаях помогает медикаментозная терапия антихолинергическим препаратами, имипрамином или десмопрессином.

АНОМАЛИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Этиология

Гипоспадия встречается примерно у 1 на 500 новорожденных. При этом дефекте складки уретры не полностью соединяются над уретральной бороздкой, так что отверстие мочеиспускательного канала оказывается вентральнее и проксимальнее обычного расположения. Передняя крайняя плоть отсутствует, а задняя напоминает капюшон. Тяжелая гипоспадия при не опустившихся в мошонку яичках является формой неоднозначных гениталий. Причины могут включать врожденную гиперплазию надпочечников с маскулинизацией девочек или андрогенной нечувствительностью. Аномалии МТ редко встречаются вместе с гипоспадией. Гипоспадии могут быть выявлены изолированно, но могут сочетаться с **хордой** (искривление ствола полового члена в вентральном направлении). Редко отверстие уретры открывается в промежность, хорда является экстремальной, мошонка расщеплена и иногда распространяется на дорсальное основание пениса.

У 90% мужчин, которым не выполнялось обрезание, крайняя плоть к подростковому возрасту должна свободно смещаться. До этого возраста препуций может прилегать плотно и не требует лечения. После подросткового возраста сужение крайней плоти и невозможность обнажения головки полового члена называется **фимозом**. **Парафимоз** развивается, когда крайняя плоть отодвигается за венечную бороздку и не может вернуться в нормальное положение, вызывая отек головки полового члена.

Клинические проявления и лечение

При **гипоспадии** отверстие мочеиспускательного канала может располагаться на передней (головка, венечная бо-

роздка, дистальная часть ствола), средней трети ствола или на его задней части (близко к мошонке). Яички не опущены в мошонку у 10% мальчиков с гипоспадиями. Часто встречаются паховые грыжи. Мальчикам с гипоспадией не следует проводить обрезание, особенно если отверстие находится рядом с головкой, поскольку крайняя плоть может понадобиться для последующей коррекции дефекта. Большинство детских урологов рекомендуют исправлять гипоспадии до возраста 18 месяцев.

Фимоз редко вызывает симптомы. Родителей следует убедить, что фимоз может пройти к подростковому возрасту. Лечение, если оно необходимо, включает топические стероиды. Если сужение крайней плоти достаточно сильное, может помочь ее осторожное растягивание. В тяжелых случаях выполняют обрезание. Парафимоз, вызывающий венозный застой и отек, сопровождается сильной болью. Если парафимоз выявляется рано, возможно возвращение крайней плоти в нормальное состояние вручную с использованием лубриканта. В некоторых случаях может потребоваться экстренное обрезание.

АНОМАЛИИ МОШОНКИ И ЕЕ СОДЕРЖИМОГО

Этиология

Не опустившиеся в мошонку яички (крипторхизм) встречаются примерно у 1% мальчиков старше 1 года. Эта аномалия чаще отмечается у доношенных младенцев (3,4%), чем у более старших детей. У новорожденных она чаще встречается при более коротком гестационном сроке (20% среди новорожденных весом 2000–2500 г и 100% при весе < 900 г). Крипторхизм является билатеральным в 30% случаев. Спонтанное опущение яичек маловероятно после возраста 1 год, однако отсутствие одного или обоих яичек в мошонке не означает их неопущение. **Втягивающиеся яички, отсутствующие яички** и **эктопические яички** могут быть приняты за крипторхизм.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в мошонке
Безболезненное опухание мошонки

Использование матерью лекарств (стероидов) и семейный анамнез важны для оценки ребенка с достоверным крипторхизмом. Следует выяснить, опускались ли когда-либо яички в мошонку. Действительно неопустившиеся яички обнаруживаются по ходу нормального эмбрионального пути опущения, обычно в присутствии незаращенного вагинального отростка. Неопустившееся яичко часто ассоциируется с паховой грыжей, оно также подвержено **торсии**. Во взрослом возрасте часто диагностируется бесплодие. При билатеральном нелеченном крипторхизме бесплодие является универсальным. Существует также риск злокачественных опухолей (в пять раз выше обычного) при неопустившемся яичке; диагноз обычно ставится в возрасте от 20 до 30 лет. Риск выше при отсутствии лечения или хирургической коррекции в период пубертата или позже.

Втягивающиеся яички — это нормально развитые яички, втягивающиеся в паховый канал из-за повышенного кремастерного рефлекса. Диагноз вероятен, если яички пальпируются у новорожденных, но позже не обнаруживаются в мошонке. Часто родители сообщают, что яички заметны в мошонке, когда ребенок находится в ванне, и исчезают, когда он мерзнет.

Осложнения



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в мошонке

Торсия яичка является неотложной ситуацией, требующей немедленной диагностики и лечения для спасения яичка. Торсия ответственна за 40% случаев острой боли и опухания мошонки и является основной причиной острой мошонки у мальчиков до 6-летнего возраста. Причиной является неправильная фиксация яичка в мошонке. При осмотре яичко распухшее и болезненное, кремастерный рефлекс отсутствует. Радионуклидное сканирование или допплерография выявляют отсутствие кровотока.

Дифференциальный диагноз боли в мошонке включает травму, ущемленную грыжу или торсию эпididимиса. Торсия придатка яичка (эпididимиса) связана с точечной болезненностью над патологической областью и минимальным отеком. У подростков дифференциальный диагноз торсии яичка должен включать также **эпididимит**, самую частую причину боли и опухания мошонки в этой возрастной группе. Диагноз может подтвердить история сексуальных контактов или ИМТ. Торсия яичка должна рассматриваться в качестве основного диагноза при острой боли в мошонке.

Лечение

Неопустившиеся яички обычно гистологически нормальны при рождении. Атрофия и дисплазия обнаруживаются после первого года жизни. У некоторых мальчиков наблюдается врожденная дисплазия противоположного опустившегося яичка. Хирургическая коррекция в раннем возрасте приводит к большой вероятности сохранения фертильности. Назначение человеческого хорионического гонадотропина вызывает высвобождение тестостерона из функциональных яичек и может привести к опущению втягивающихся яичек.

Орхидопексия обычно проводится на втором году жизни. Большинство внебрюшных яичек можно вернуть в мошонку с одновременной коррекцией ассоциированной грыжи. Если яички не пальпируются, УЗИ или МРТ могут установить их локализацию. Чем ближе яички располагаются к внутреннему паховому кольцу, тем выше шансы на успешную орхидопексию.

Хирургическая коррекция торсии яичка называется *деторсией и фиксацией яичка*. Если операция проведена не позднее 6 часов после торсии, шанс на спасение яичка > 90%. Противоположное яичко обычно фиксируется в мошонке для предотвращения возможной торсии. При торсии эпididимиса удаляется некротическая ткань.

Рекомендуемая литература

Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 253–263.
Ariceta G. Clinical practice: proteinuria. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 15–20.
Brady TM. Hypertension. *Pediatr Rev*. 2012; 33: 541–552.

Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome—current and future therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 445–458.

Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2016; 41: 211–217.

Massengill SF. Hematuria. *Pediatr Rev*. 2008; 29: 342–348.

Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equation to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629–637.

Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011; 128: 595–610.

Valentini RP, Lakshmanan Y. Nephrolithiasis in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18: 370–375.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 161

Нефрологическая и урологическая оценка

- Продукция фетальной мочи способствует формированию объема амниотической жидкости, созреванию легких и соматическому развитию; снижение (олигогидрамнион) или увеличение (полигидрамнион) объема амниотической жидкости может быть признаком врожденной патологии почек.
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у новорожденных обычно низкая (~25 мл/мин/1,73 м^2), и требуется два года, чтобы она достигла взрослого уровня (100–120 мл/мин/1,73 м^2).
- Проксимальные канальцы отвечают за бóльшую часть реабсорбции воды и электролитов); этот участок нефрона потребляет более 90% почечного кислорода и больше всего страдает при аноксическом-ишемическом повреждении почек (остром канальцевом некрозе); неспособность проксимальных канальцев реабсорбировать бикарбонат приводит к проксимальному канальцевому ацидозу.
- Собирательные трубочки дистальных канальцев являются участком действия антидиуретического гормона (вазопрессина), которое приводит к концентрации мочи; натриево-калиевый и натриево-водородный обмен в собирательных трубочках регулируется альдостероном; нарушение активной секреции ионов водорода в собирательных трубочках приводит к дистальному и/или гиперкалиемическому канальцевому ацидозу.
- Для оценки СКФ у детей используется пересмотренная формула Шварца [СКФ = 0,413 × рост (см)/сывороточный креатинин (мг/дл)].

ГЛАВА 162

Нефротический синдром и протеинурия

- Содержание белка в моче лучше всего вычисляется как отношение белок/креатинин в разовом образце мочи; норма < 0,2; тяжелая (нефротического спектра) протеинурия > 2,0. Отношение белок/креатинин в диапазоне 0,2–2,0 указывает на протеинурию от легкой до умеренной степени.
- Нефротический синдром (НС) характеризуется персистирующей тяжелой протеинурией (в основном альбуминурией; > 2 г/м^2/24 часа), гипопротеинемией (сывороточный альбумин < 3 г/дл), гиперхолестеринемией (> 250 мг/дл) и отеками.
- Первичные формы НС включают нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ — самая распространенная форма детского НС; > 80% детей с НС младше 7 лет имеют НСМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозный гломерулонефрит.
- У ребенка с вероятным НСМИ (появление симптомов в возрасте от 2 до 12 лет, отсутствие признаков системного заболевания, минимальная гематурия, нормальная СКФ, нормальный С3) оправданно лечение кортикостероидами.
- Осложнения детского НС включают замедленный рост, артериальную гипертензию, эпизоды острого повреждения почек (ОПП), серьезные бактериальные инфекции, эпизоды тромбоза и тромбоэмболии и ускоренное развитие атеросклероза.

ГЛАВА 163

Гломерулонефрит и гематурия

- Гломерулонефрит у детей проявляется некоторыми, но не обязательно всеми кардинальными признаками гломерулонефрита: гематурией, протеинурией, снижением почечной функции, гипертензией, олигурией и/или отеками; постстрептококковый ГН является самой распространенной формой острого ГН, а IgA-нефропатия — самой распространенной формой хронического ГН у детей.
- Гипокомплементемия (низкий уровень С3) характерна для острого постстрептококкового, постинфекционного ГН, НСМИ и волчаночного нефрита; все другие этиологии ГН характеризуются нормальными уровнями С3.

ГЛАВА 164

Гемолитический уремический синдром

- Гемолитический уремический синдром (ГУС) характеризуется триадой из микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и почечного повреждения и является важной причиной острого поражения почек (ОПП) у детей; обычно встречается у детей до 5 лет; самый распространенный тип ГУС ассоциируется с продромальной диареей (Д+ГУС) из-за употребления мяса, фруктов, овощей или воды, зараженных веротоксином, который продуцируется *Escherichia coli* (чаще всего *E. Coli* O157:H7).
- ГУС является самокупирующимся заболеванием, которое может быть бессимптомным, но может вызвать почечную недостаточность, требующую проведения диализа; 95% пациентов выздоравливают, хотя почти у 20% развиваются хронические осложнения, такие как гипертензия и хроническая болезнь почек. Атипичный ГУС, связанный со стрептококковыми инфекциями или аномалиями комплемента, может быть рецидивирующим и более тяжелым, чем Д+ГУС.

ГЛАВА 165

Острая и хроническая почечная недостаточность

- Острое повреждение почек (ОПП) проявляется резким снижением СКФ и канальцевой функции, которое может привести к снижению экскреции продуктов метаболизма и нарушению жидкостного и электролитного гомеостаза; ОПП может быть олигурическим (< 1 мл/кг/час у новорожденных и младенцев, < 0,5 мл/кг/час у более старших детей) и неолигурическим и может классифицироваться как преренальное (почечная гипоперфузия), ренальное (канальцевое, клубочковое или сосудистое повреждение) или постренальное (обструкция мочевого тракта).
- Показания для острого диализа у детей включают перегрузку объемом, метаболический ацидоз, электролитные нарушения, тяжелую уремию, проглатывание некоторых веществ и метаболические нарушения (например, гипераммониемию); показания для хронического диализа включают все вышеперечисленное, а также плохой рост из-за хронической болезни почек (ХБП) или ХБП стадии 5 из-за риска серьезных осложнений.
- Осложнения ХБП у детей включают замедленный рост, анемию, ХБП с минеральными и костными нарушениями (деформации костей, переломы), сердечно-сосудистые проблемы (артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка и электролитные нарушения [Na, K, HCO_3, Ca, P]).

ГЛАВА 166

Артериальная гипертензия

- Артериальная гипертензия (АГ) у детей (предподросткового и подросткового возраста) чаще всего эссенциальная (первичная), вторичные формы встречаются реже; самая распространенная вторичная причина гипертензии у детей — болезнь почек.
- Помимо анамнеза и физикального осмотра оценка детей с подтвержденной АГ включает: (1) основные анализы (анализ мочи, электролиты, азот мочевины крови, креатинин и УЗИ почек), (2) специальные исследования в зависимости от клинических подозрений (метанефрины плазмы, функциональные исследования щитовидной железы, визуализация сосудов), (3) оценку повреждения таргетных органов (эхокардиограмма), а также оценку факторов сердечно-сосудистого риска (липиды, глюкоза натощак, мочевая кислота).

ГЛАВА 167

Везикоуретеральный рефлюкс

- Везикоуретеральный рефлюкс (ВУР) является результатом врожденной некомпетентности мочеточниково-пузырного соединения, структуры, которая часто, но не всегда достигает зрелости на протяжении раннего детства. ВУР может быть семейным (наблюдается у 30–40% сиблингов ребенка с ВУР) или вторичным по отношению к обструкции дистальной части мочевого пузыря или другим аномалиям мочевого тракта.
- Рефлюксная нефропатия — развитие и прогрессирование рубцевания почечной ткани при ВУР — чаще встречается, когда ВУР ассоциируется с инфекциями мочевого тракта (ИМТ) или обструкцией; хотя и единичная инфекция может привести к рубцеванию, его частота выше у детей с рецидивирующими ИМТ. Почечная гипоплазия также ассоциируется с врожденным ВУР.

ГЛАВА 168

Врожденные аномалии развития мочевого тракта

- Аномалии мочевого тракта (МТ) встречаются у 4% младенцев и включают двустороннюю или одностороннюю агенезию почек, гипоплазию/дисплазию почек, мультикистозную почечную дисплазию, поликистозную болезнь почек (ПКБ — аутосомно-рецессивную и аутосомно-доминантную формы, а также ПКБ, ассоциированную с синдромами); нарушения, связанные с обструкцией МТ (клапаны задней уретры, уретероцеле), которые могут значительно варьировать по степени тяжести и часто диагностируются во время пренатального ультразвукового исследования.

ГЛАВА 169

Другие аномалии мочеполовой системы

- У детей нефролитиаз, первичные камни в мочевом пузыре, обычно диагностируются при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта (ИМТ), нейрогенном мочевом пузыре или после хирургической операции (швы являются местом образования) и кишечной аугментации мочевого пузыря; почечные камни образуются в результате обструкции или метаболической предрасположенности; метаболические причины включают идиопатическую семейную гиперкальциурию (ИГК), гипероксалурию, нарушения метаболизма мочевой кислоты, дистальный канальцевый ацидоз, цистинурию, гиперкальциемическую гиперкальциурию и первичный гиперпаратиреоз.
- У детей дневное удержание мочи обычно формируется раньше ночного; большинство детей остаются сухими днем и ночью к возрасту 4–5 лет. Ночной энурез является непроизвольным мочеиспусканием во время сна; первичный энурез диагностируется, если у ребенка никогда не было сухих ночных периодов длительностью более трех месяцев (до 10% 5-летних детей; 15% в год спонтанных выздоровлений; мальчики страдают чаще, чем девочки; повышенная частота в семьях); вторичный энурез — утрата контроля над ночным мочеиспусканием после длительного периода сухости — требует оценки для установления причины.
- Дисфункциональное мочеиспускание (ДМ) может проявляться недержанием, частым мочеиспусканием, ложными позывами, затрудненным началом мочеиспускания, дизурией, болью в нижней части живота и частыми ИМТ. Большинство детей с ДМ не имеют анатомических, неврологических и психологических аномалий. При рецидивирующих ИМТ может быть показана антибиотикопрофилактика. Детям с простым первичным энурезом может помочь датчик ночного недержания (эффективен у > 70% детей); медикаментозная терапия антихолинергическими препаратами, имипрамином или десмопрессином может быть полезна отдельным пациентам.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Паола Пальма Систо | Мэри Кэтлин Хенеган

ГЛАВА 170

Эндокринологическая оценка

Эндокринная система регулирует жизненно важные функции организма с помощью гормонов. **Гормоны** — это циркулирующие переносчики сигналов, которые выполняют свою функцию на расстоянии от продуцирующего органа (**железы**). Гормоны могут регулироваться нервными клетками; эндокринные вещества могут служить в качестве мессенджеров нервной системы. Кроме того, существует определенная связь между эндокринной и иммунной системой; антитела могут вызвать повышение или снижение выработки определенных гормонов. Проявления эндокринных нарушений связаны с ответом периферических тканей на избыток или дефицит гормонов.

Действие гормонов может быть также **паракринным** (они могут действовать на клетки, соседние с клетками, продуцирующими гормон) или **аутокринным** (могут действовать на клетки, продуцирующие сам гормон); вещества, действующие таким образом, чаще называются *факторами*, чем гормонами (рис. 170.1). Действие гормонов регулируется с помощью петли обратной связи, т. е. выработка гормона связана с его эффектом или концентрацией в кровотоке. Эндокринные нарушения обычно проявляются одним из четырех способов.

1. **Избытком гормонов.** При синдроме Кушинга существует избыток глюкокортикоидов; если избыток является результатом автономной секреции глюкокортикоидов надпочечниками, трофический гормон, адренокортикотропный гормон (АКТГ) подавляется.
2. **Дефицитом гормонов.** При дефиците глюкокортикоидов уровень кортизола неадекватный; если причиной дефицита являются надпочечники, уровень трофического гормона (АКТГ) повышается.
3. **Аномальной реакцией органа-мишени** на гормон. При псевдогипопаратиреозе (дефект гена [*GNAS1*], кодирующего альфа-субъединицу стимулирующего G-белка [Gsa]) дефицит функции паратиреодного гормона (ПТГ) присутствует на фоне его повышенного уровня в крови (ПТГ резистентность).
4. **Увеличением железы**, которое может вызвать определенный эффект за счет размера, а не функции. При объемной нефункциональной аденоме гипофиза появляются аномальные зрительные поля и другие невроло-

гические признаки, хотя опухоль не вырабатывает гормоны.

Пептидные гормоны действуют через специфические мембранные рецепторы; когда гормон связывается с рецептором, комплекс запускает различные внутриклеточные вторичные мессенджеры, которые вызывают биологические эффекты. Количество рецепторов к пептидным гормонам и их авидность регулируются гормонами. **Стероидные гормоны** оказывают свое действие, связываясь с внутриядерными рецепторами, и комплекс «гормон — рецептор» перемещается в ядро, где связывается с ДНК и приводит к дальнейшей генной активации.

Сывороточные уровни гормонов должны интерпретироваться в связи с их контролирующими факторами. Например, определенный уровень паратиреоидного гормона может быть нормальным у эукальциемического пациента, но неадекватным у гипокальциемического пациента с частичным гипопаратиреозом или избыточным у гиперкальциемического пациента с гиперпаратиреозом.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ ОСЬ

Гипоталамус контролирует многие эндокринные функции либо непосредственно, либо через гипофиз. Сам гипоталамус находится под контролем высших центров центральной нервной системы (ЦНС). Гипоталамические стимулирующие или ингибирующие факторы поступают

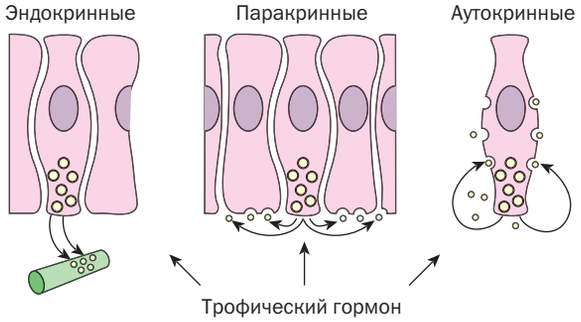


РИС. 170.1 Схематическое представление механизмов действия гормонов и факторов роста. Хотя классические гормоны образуются в эндокринных железах и транспортируются кровотоком в отдаленные участки, где осуществляют свою функцию (эндокринный механизм), пептидные факторы роста могут вырабатываться локально самими таргетными клетками (аутокринное действие) или соседними клетками (паракринное действие). (Источник: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 1007.)

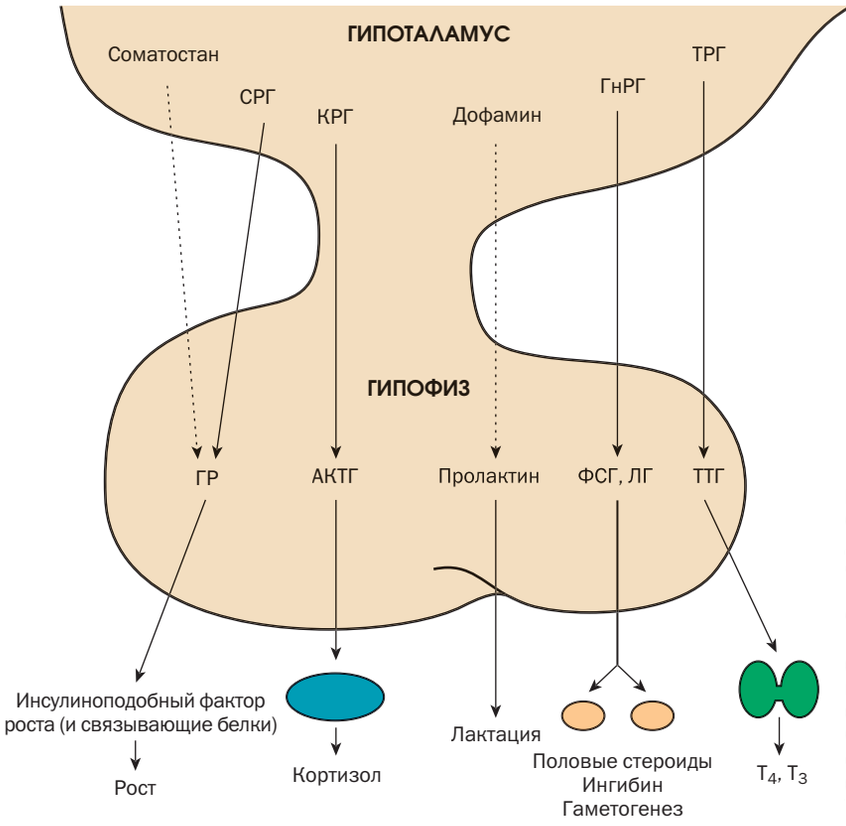


РИС. 170.2 Действие гормонов гипоталамуса и гипофиза. Сплошными линиями обозначено стимулирующее действие, точечными линиями — ингибирующее. *Сокращения:* АКТГ — адренокортикотропный гормон, КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон (или фактор, КРФ), ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ГР — гормон роста, СРГ — соматотропин-рилизинг-гормон (или фактор, СРФ), ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон или рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛГРФ или ЛГРГ), ЛГ — лютеинизирующий гормон, СИФ — соматотропин-ингибирующий фактор, соматостатин, СС, ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон (или фактор, ТРФ), ТТГ — тиреотропный гормон, ТЗ — трийодтиронин, Т4 — тироксин.

по капиллярам портальной системы гипофиза в его переднюю долю, регулируя гормоны, специфичные для данных факторов (рис. 170.2). Гормоны гипофиза попадают в периферическую циркуляцию и оказывают свое действие на таргетные железы, которые вырабатывают свои гормоны, и осуществляют обратную связь, подавляя секрецию контролирующих их гипоталамических и гипофизарных гормонов. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), гормон роста (ГР), кортизол, половые гормоны и тироксин (T_4) обеспечивают обратную связь с гипоталамо-гипофизарной системой. Пролактин — единственный гипофизарный гормон, секреция которого подавляется гипоталамическим фактором, дофамином. В гипоталамусе также локализуются вазопрессин-секретирующие аксоны, которые заканчиваются либо в задней доле гипофиза и оказывают действие через секрецию вазопрессина из этой области, либо в медиобазальном гипоталамусе, откуда они регулируют водный баланс даже в отсутствии задней доли гипофиза.

Оценка функции гипофиза может производиться путем измерения содержания некоторых гипофизарных гормонов в исходном состоянии; другая оценка может потребовать их измерения после стимуляции. Непрямое измерение гипофизарной функции может осуществляться путем измерения содержания гормонов таргетных желез в сыворотке (таблица 170.1). Некоторые тесты гипофизарной функции приведены в таблице 170.2.

ТАБЛИЦА 170.1 Диагностическая оценка гипопитуитаризма

ПРОЯВЛЕНИЯ	ПРИЧИНА	ТЕСТЫ*
Недостаточный рост, гипотиреоз, или оба	Дефицит ГР, дефицит ТРГ/ТТГ или обоих	Провокационные тесты ГР, свободный Т4, возраст костей, ИФР-1, ИФР-СБЗ
Гипогликемия	Дефицит ГР, дефицит АКТГ или обоих	Провокационные тесты ГР, тест секреции АКТГ, ИФР-1, ИФР-СБЗ
Маленький половой член, задержка или остановка полового развития	Гипогонадотропный гипогонадизм с дефицитом или без дефицита ГР	Половые стероиды ($Э_2$, тестостерон), базальные уровни ЛГ и ФСГ (ультрачувствительные тесты) или после назначения ЛГРГ; провокационные тесты ГР, ИФР-1, ИФР-СБЗ
Полиурия, полидипсия	Дефицит АДГ	Анализ мочи (плотность), сывороточные электролиты, осмоляльность мочи и сыворотки, тест с депривацией воды

* Каждому пациенту с гипопитуитаризмом выполняется МРТ ЦНС для установления причины.
Сокращения: АДГ — антидиуретический гормон, АКТГ — адренокортикотропный гормон, ГР — гормон роста, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, ИФР-СБЗ — связывающий белок инсулиноподобного фактора роста, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МРТ — магнитно-резонансная томография, Т4 — тироксин, ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЦНС — центральная нервная система, $Э_2$ — эстрадиол.

ТАБЛИЦА 170.2 Функциональные тесты гормонов передней доли гипофиза

СЛУЧАЙНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ГОРМОНОВ	ПРОВОКАЦИОННЫЕ ИЛИ ДРУГИЕ ТЕСТЫ	ИЗМЕРЕНИЯ ТАРГЕТНОГО ГОРМОНА
ГР (бесполезен при случайных измерениях, за исключением новорожденных; случаев резистентности ГР и питуитарного гигантизма)	Аргинин (слабый стимул) Леводопа (полезна клинически) Инсулин-индуцированная гипогликемия (опасный, но точный тест)	ИФР-1, ИФР-СБЗ (на результаты влияет плохое питание, а также избыток ГР)
	Клонидин (полезен клинически) СРГ	
	12–24-часовые интегрированные уровни ГР (сомнительная ценность)	
АКТР (ранний утренний образец полезен только при высоком-нормальном уровне)	Кортизол после инсулин-индуцированной гипогликемии (опасный, но точный тест)	Кортизол в 8 часов утра
		Свободный кортизол в суточной моче
	АКТГ-стимулирующий тест (помогает отличить дефицит АКТГ от первичной надпочечниковой недостаточности)	
ТТГ*	ТРГ (редко выполняется)	Свободный Т4
ЛГ, ФСГ*	ГнРГ (трудно интерпретировать до пубертата)	Тестостерон/эстрадиол
Пролактин (повышен при болезнях гипоталамуса и снижен при болезнях гипофиза)	ТРГ (редко выполняется)	Отсутствует

* Новые сверхчувствительные тесты позволяют определить аномально низкие уровни при гипопитуитаризме.
Сокращения: АКТГ — адренокортикотропный гормон, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ГР — гормон роста, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, ИФР-СБЗ — связывающий белок инсулиноподобного фактора роста, ЛГ — лютеинизирующий гормон, СРГ — соматотропин-рилизинг-гормон, Т4 — тироксин, ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО–ГИПОФИЗАРНОЙ ОСИ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Нарушения зрения и лейкокория
Аменорея
Задержка полового созревания
Полиурия

Гипоталамический дефицит приводит к снижению секреции большинства гипофизарных гормонов, но может привести к увеличению секреции пролактина. Деструктивные повреждения гипофиза или гипоталамуса более распространены в детском возрасте, чем повышенная гипофизарная секреция различных гормонов. **Краниофарингиома**, опухоль кармана Ратке, может опуститься в турецкое седло, вызывая эрозию кости и разрушение ткани гипоталамуса и гипофиза. **Приобретенный гипопитуитаризм** может также быть результатом инфекций гипофиза, инфильтрации (гистиоцитоз клеток Лангерганса [гистиоцитоз X], лимфома, саркоидоз), лучевой терапии или травмы ЦНС, а также следствием аутоиммунной реакции против клеток гипофиза.

Врожденный гипопитуитаризм может быть вызван отсутствием гипоталамических рилизинг-факторов. Без гипоталамической стимуляции гипофиз не секретирует свои гормоны. Врожденные дефекты, связанные с гипопитуитаризмом, варьируют от **голопрозэнцефалии** (циклопия, цебоцефалия, глазничный гипотелоризм) до расщепления нёба (6% случаев расщепленного нёба связаны с дефицитом ГР). Гипоплазия зрительного нерва, ранее известная как септооптическая гипоплазия, может привести к значительному снижению зрения с маятникоподобным нистагмом (неспособностью фокусировать взгляд) в дополнение к гипопитуитаризму различной степени. На МРТ врожденный гипопитуитаризм может визуализироваться как эктопический задний гипофиз в виде *яркого пятна, рассечения гипофизарной ножки* и/или как гипофиз малого размера.

ГЛАВА 171
Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) характеризуется гипергликемией и глюкозурией и является конечной точкой нескольких патологических процессов (таблица 171.1). Самым распространенным типом СД в детстве является СД 1-го типа (СД1), который вызывается аутоиммунным разрушением инсулин-продуцирующих β-клеток островков поджелудочной железы, что приводит к постоянному дефициту инсулина. СД 2-го типа (СД2) является результатом инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина, обычно в контексте экзогенного ожирения. Распространенность СД1 и СД2 в США увеличивается. Менее распространенные типы диабета являются результатом генетических дефектов инсулиновых рецепторов или наследственных аномалий распознавания концентраций глюкозы панкреатическими β-клетками (см. таблицу 171.1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диагноз СД ставится на основе четырех аномалий, связанных с глюкозой, которые могут потребовать подтверждения неоднократным проведением тестов: (1) сывороточная концентрация глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл, (2) концентрация глюкозы в случайном образце сыворотки венозной крови ≥ 200 мг/дл с симптомами гипергликемии, (3) аномальный

ТАБЛИЦА 171.1	Классификация сахарного диабета у детей и подростков
ТИП	**КОММЕНТАРИЙ**
ТИП 1 (ИНСУЛИН-ЗАВИСИМЫЙ)	
Транзиторный неонатальный	Проявляется сразу после рождения, продолжается 1–3 месяца
Постоянный неонатальный	Возможны другие дефекты поджелудочной железы
Классический тип 1	Глюкозурия, кетонурия, гипергликемия, положительные островковые клетки, генетический компонент
ТИП 2 (ИНСУЛИН-НЕЗАВИСИМЫЙ)	
Вторичный	Муковисцидоз, гемохроматоз, препараты (L-аспарагиназа, такролимус)
Взрослый (классический)	Связан с ожирением, инсулинорезистентность, генетический компонент
ДРУГИЕ	
Гестационный диабет	Нарушенная толерантность к глюкозе только во время беременности, возвращается к норме после родов; повышенный риск развития диабета в дальнейшем
Юношеский диабет с поздним дебютом	Аутосомно-доминантный, начало обычно до 25 лет, не связан с ожирением или аутоиммунной реакцией
Митохондриальный диабет	Моногенные мутации включают ядерные факторы гепатоцитов 1β, 1α, 4α; глюкокиназу; фактор промотора инсулина-1 Ассоциируется с глухотой и другими неврологическими дефектами; материнская трансмиссия — точечные мутации митохондриальной ДНК

результат перорального теста на толерантность к глюкозе с сывороточной концентрацией глюкозы через 2 часа после еды ≥ 200 мг/дл, (4) гликированный гемоглобин (HgbA1c) ≥ 6,5%.

Пациент считается имеющим **нарушения уровня глюкозы натощак** при сывороточной концентрации глюкозы без приема пищи 100–125 мг/дл или имеющим **нарушенную толерантность к глюкозе**, если концентрация глюкозы в плазме через 2 часа после перорального теста на толерантность 140–149 мг/дл. Спорадическая гипергликемия может наблюдаться у детей, обычно на фоне случайного заболевания. Когда гипергликемический эпизод очевидно связан с болезнью или другим физиологическим стрессом, вероятность начинающегося диабета невелика (< 5%).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА

Этиология

СД1 обусловлен аутоиммунным разрушением инсулин-продуцирующих β-клеток островков поджелудочной железы. Помимо наличия генов, предрасполагающих к диабету, толчком к развитию заболевания, вероятно, является неизвестный внешний фактор, запускающий аутоиммунный процесс. Различные исследования предоставили противоречивые данные относительно множества таких внешних факторов. Эти факторы включают питание коровьим молоком в раннем возрасте, вирусные инфекции (коксакивирус, цитомегаловирус, паротит, краснуха), дефицит витамина D и перинатальные факторы. Считается, что СД1 опосредуется в основном Т-клетками. Антитела к антигенам островковых клеток могут выявляться за месяцы и годы до начала дисфункции β-клеток (рис. 171.1). Они включают антитела к островковым клеткам, аутоантитела к инсулину, антитела к тирозинфосфатазе IA-2, антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и другие. Риск диабета пропорционален количеству антител, выявляемых в сыворотке. У лиц только с одним типом антител риск составляет 10–15%, в то время как три и более типа антител увеличивают риск до 55–90%. Когда 80–90% массы β-клеток разрушено, оставшаяся часть неспособна поддерживать эугликемию, что приводит к клиническим проявлениям диабета.

Эпидемиология

Ежегодная заболеваемость диабетом стабильно возрастает, но с ощутимыми географическими различиями. В США ежегодная заболеваемость составляет 20 : 100 000. Ежегодная заболеваемость у детей варьирует от высокой (40 : 100 000)

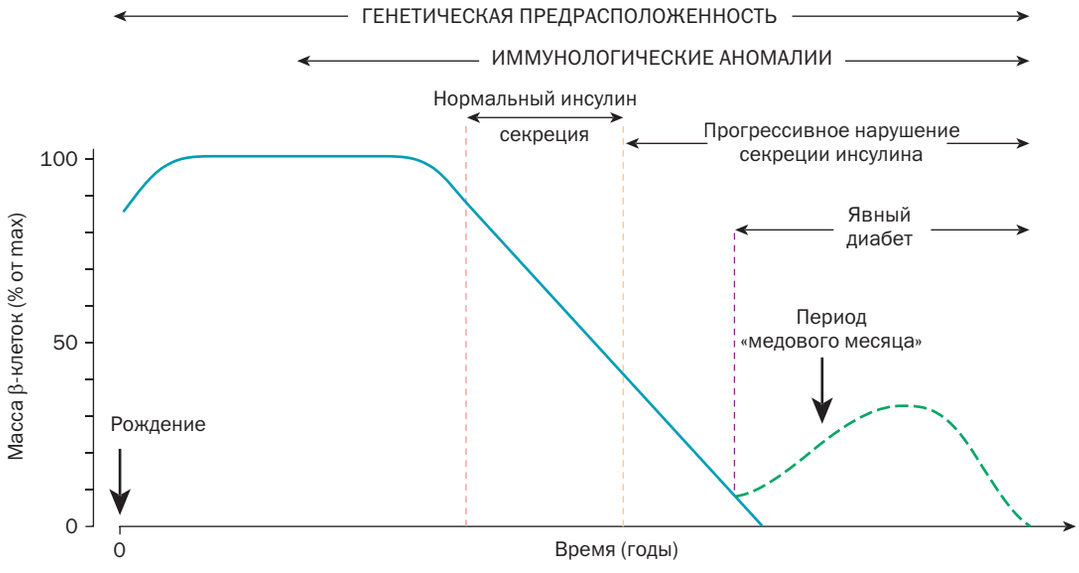


РИС. 171.1 Схематическое представление аутоиммунной эволюции диабета у генетически предрасположенных людей

в скандинавских странах до менее 1 : 100 000 в Китае. В США самая высокая заболеваемость диабетом регистрируется среди белых нелатиноамериканцев, затем следуют афроамериканцы, латиноамериканцы и американские индейцы.

Генетические факторы играют роль в предрасположенности к СД1, хотя тип наследования является сложным и мультигенным. Сиблинги или дети родителей-диабетиков имеют риск развития диабета 2–8%; для идентичного близнеца риск составляет 30–50%. Участок человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) на хромосоме 6 является самой сильной детерминантой предрасположенности к диабету и составляет примерно 40% случаев семейного наследования СД1. Специфические аллели HLA класса II DR и DQ (HLA DR3 и HLA DR4) повышают риск развития СД1, тогда как другие специфические аллели HLA обладают защитным эффектом. Более 90% детей с СД1 имеют аллели HLA DR3, HLA DR4 или оба. Различное число тандемных повторов участка гена, кодирующего инсулин, на хромосоме 11 также связано с предрасположенностью к СД1. Есть данные об ассоциации более различных 100 локусов (помимо HLA) с СД1; тем не менее генетические факторы не могут полностью объяснить предрасположенность к диабету; внешние факторы также играют роль.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Полиурия
«Неспособность к процветанию»

Гипергликемия развивается, когда способность секретировать инсулин становится недостаточной для того, чтобы поддерживать потребление глюкозы периферическими тканями и подавлять выработку глюкозы печенью и почками. Дефицит инсулина обычно сначала вызывает гипергликемию после еды, затем гипергликемию натощак. Кетогенез является признаком более полного дефицита инсулина. Недостаточное подавление глюконеогенеза и гликогенолиза усугубляет гипергликемию, в то время как окисление жирных кислот производит кетоновые тела: β-гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон. Запасы белка в мышцах и запасы жиров в жировой ткани метаболизируются, образуя субстраты для глюконеогенеза и окисления жирных кислот.

Глюкозурия развивается, когда концентрация глюкозы в сыворотке превышает порог реабсорбции глюкозы почками (от 160 до 190 мг/дл). Глюкозурия вызывает осмотический диурез (включая облигатные потери натрия, калия и других электролитов), приводя к дегидратации. Полидипсия возникает при попытках компенсировать избыточные потери жидкости. Снижение веса является следствием перманентного катаболического состояния и потери калорий из-за глюкозурии и кетонурии.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ

Еще до появления клинических признаков диабета развивается **диабетический кетоацидоз (ДКА)**. ДКА может развиться у пациентов с уже диагностированным диабетом, если пропускаются инъекции инсулина, или одновременно с другим заболеванием, когда повышенная потребность в инсулине не удовлетворяется из-за присутствия высоких концентраций контррегуляторных и стрессовых гормонов (глюкагона, гормона роста, кортизола, катехоламинов). ДКА присутствует, если: (1) pH артериальной крови ниже 7,3, (2) уровень сывороточного бикарбоната ниже 15 мЭкв/л, (3) повышены уровни кетонов в сыворотке и моче.

Патофизиология

В отсутствие адекватной секреции инсулина в печени происходит постоянное частичное окисление жирных кислот до кетоновых тел. Два из трех кетоновых тел являются органическими кислотами и приводят к метаболическому ацидозу с увеличенной анионной разницей. Молочная кислота может усугублять ацидоз, когда выраженная дегидратация приводит к снижению перфузии тканей. Гипергликемия вызывает осмотический диурез, который первоначально компенсируется повышенным потреблением жидкости. По мере увеличения гипергликемии и диуреза большинство пациентов не способны поддерживать усиленное потребление жидкости и наступает обезвоживание. Рвота и неощутимые потери воды, вызванные тахипноэ, могут усугубить обезвоживание. Электролитные аномалии развиваются вследствие потери электролитов с мочой и трансмембранных изменений, вызванных ацидозом. По мере накопления ионов водорода в результате кетоацидоза они замещают внутриклеточный калий. Сывороточные концентрации калия при ацидозе первоначально возрастают, затем снижаются по мере выведения калия почками. В зависимости от длительности кетоацидоза сывороточные концентрации калия на момент диагноза могут быть повышенными, нормальными или сниженными, но внутриклеточное содержание калия понижено. Низкая концентрация сывороточного калия является неблагоприятным признаком общего истощения запасов калия в организме. Уменьшение содержания калия также является результатом повышенной экскреции фосфатов, которая необходима для удаления избытка ионов водорода. Кетоацидоз сопровождается также уменьшением содержания натрия в организме из-за почечных потерь в результате осмотического диуреза и желудочно-кишечных потерь в результате рвоты (рис. 171.2).

Клиническая картина



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в животе
Полиурия
Ацидемия
Гипернатриемия

У пациентов с ДКА первоначально наблюдаются полиурия, полидипсия, тошнота и рвота. Часто присутствует боль в животе, которую можно принять за острый живот. Живот может быть болезненным из-за рвоты и увеличенным из-за паралитической кишечной непроходимости. Полиурия, несмотря на состояние клинической дегидратации, указывает на осмотический диурез и позволяет отличить пациентов

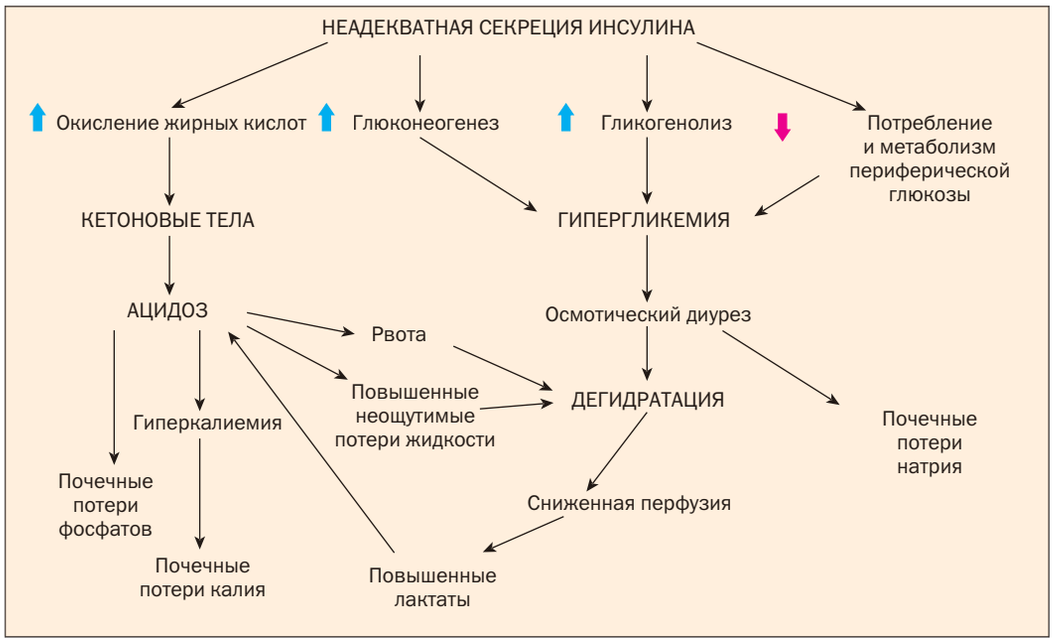


РИС. 171.2 Патофизиология диабетического кетоацидоза

с ДКА от пациентов с гастроэнтеритом и другими желудочно-кишечными заболеваниями. Респираторная компенсация ацидоза приводит к тахипноэ с глубокими дыхательными движениями (дыхание **Куссмауля**). Дыхание часто имеет фруктовый запах ацетона. Могут наблюдаться изменения ментального статуса, от дезориентации до комы.

Лабораторные исследования выявляют гипергликемию (сывороточная концентрация глюкозы от 200 мг/дл до > 1000 мг/дл), pH артериальной крови ниже 7,3, а концентрация сывороточного бикарбоната менее 15 мЭкв/л. Концентрация сывороточного натрия может быть повышенной, нормальной или сниженной в зависимости от баланса потерь натрия и свободной воды, однако измеряемые концентрации натрия искусственно низкие из-за гипергликемии. Гиперлипидемия также способствует снижению измеряемого сывороточного натрия. Азот мочевины крови может быть повышен из-за преренальной азотемии, вызванной дегидратацией. Количество лейкоцитов обычно повышено, и может наблюдаться сдвиг влево без присутствия инфекции. Лихорадка не характерна, и если она присутствует, следует выяснить источник инфекции, которая может быть спровоцирована эпизодом ДКА.

Лечение

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Измененный ментальный статус
Ацидемия
Гипокалиемия

Лечение пациентов с ДКА включает тщательное восполнение дефицита жидкости, коррекцию ацидоза и гипергликемии с помощью инсулина; коррекцию электролитных нарушений и мониторинг осложнений лечения. Оптимальный подход к терапии ДКА подразумевает баланс между адекватной коррекцией обезвоживания и избеганием резких сдвигов осмоляльности и жидкостного равновесия. Наиболее серьезным осложнением ДКА и его лечения являются **отек мозга** и грыжа мозга.

Считается, что пациент с тяжелым ДКА имеет обезвоживание примерно 10%. Если доступны данные недавнего измерения веса, можно рассчитать точную степень дегидратации. Первоначальный внутривенный жидкостный болюс изотонического раствора, не содержащего глюкозу (нормальный физраствор или лактат-раствор Рингера), 10–20 мл/кг, вводят для восстановления внутрисосудистого объема и почечной перфузии. Жидкостный дефицит, оставшийся после первоначальной болюсной дозы, должен быть добавлен к поддерживающему объему, и общий дефицит должен восполняться медленно, в течение 36–48 часов. Продолжающиеся потери из-за осмотического диуреза обычно не требуют восполнения, если только эти потери не являются слишком массивными или не появляются признаки снижения перфузии. Осмотический диурез обычно минимальный, когда сывороточная концентрация глюкозы снижается до менее 300 мг/дл. Чтобы избежать быстрого сдвига сывороточной осмоляльности, можно использовать 0,9%-ный хлорид натрия в качестве заместительной жидкости в первые 4–6 часов, затем 0,45%-ный NaCl.

Гипергликемия

Быстродействующий растворимый инсулин назначается в виде непрерывной внутривенной инфузии (0,1 ЕД/кг/час). Когда сывороточный уровень глюкозы снизится до менее 250–300 мг/дл, к внутривенной жидкости добавляется глюкоза. Если сывороточный уровень глюкозы снижается до менее 200 мг/дл до коррекции ацидоза, концентрация глюкозы во внутривенной жидкости должна быть увеличена, но инфузия инсулина не должна снижаться более чем наполовину и не должна прекращаться до разрешения ацидоза.

Ацидоз

Инсулинотерапия снижает продукцию свободных жирных кислот и белковый катаболизм и усиливает потребление

глюкозы таргетными тканями. Эти процессы корректируют ацидоз. Следует избегать терапии бикарбонатом. Потенциальные побочные эффекты назначения бикарбоната включают парадоксальное увеличение ацидоза в центральной нервной системе, вызванное повышенной диффузией углекислого газа через гематоэнцефалический барьер; потенциальную гипоксию тканей, вызванную сдвигом кривой диссоциации гемоглобина; резкие осмотические изменения и повышенный риск развития отека мозга.

По мере коррекции ацидоза может показаться, что концентрация кетонов в моче возрастает. Бета-гидроксибутират, который не обнаруживается при анализе мочи на кетоны, при лечении превращается в то, что чаще всего выявляется в анализах, — ацетоацетат. Следовательно, сиюминутная концентрации кетонов в моче не является требуемым показателем адекватности терапии.

Электролитные нарушения

Независимо от сывороточных концентраций калия при постановке диагноза вероятно общее истощение запасов калия в организме. Сывороточные концентрации калия могут быстро снижаться, по мере того как инсулин, а затем глюкоза уменьшают ацидоз и калий замещает ионы водорода в клетках. Когда достигается адекватный выход мочи, калий добавляют во внутривенную жидкость. Восполнение калия осуществляется в виде 50%-ного хлорида калия и 50%-ного фосфата калия в концентрациях 20–40 мЭкв/л. Такое сочетание позволяет восполнить дефицит фосфата и одновременно избежать избыточного назначения фосфата, которое может вызвать гипокальциемию. Если сывороточный уровень калия выше 6 мЭкв/л, калий не следует добавлять к внутривенной жидкости до снижения его уровня.

Мониторинг

Первоначальные лабораторные измерения должны включать концентрации сывороточной глюкозы, натрия, калия, хлорида, бикарбоната, азота мочевины крови, креатинина, кальция, фосфата и магния; pH артериальной или венозной крови и анализ мочи. Во время терапии измерения сывороточной глюкозы должны проводиться каждый час; измерения концентрации электролитов — каждые 2–3 часа; измерения концентрации кальция, фосфата и магния — каждые 4–6 часов. Помимо этого, должна проводиться частая оценка неврологического и ментального статуса. Любая жалоба (головная боль, изменение ментального состояния) требует немедленной оценки возможного **отека мозга**. Типичные симптомы включают сниженную чувствительность, внезапную сильную головную боль, рвоту, изменение витальных признаков (брадикардия, гипертензия, апноэ), расширенные зрачки, офтальмоплегию или судороги.

Осложнения

Клинически очевидный отек мозга развивается в 1–5% случаев ДКА и является самым серьезным осложнением с уровнем смертности 20–80%. Патогенез отека мозга, вероятно, вызывается осмоляльным сдвигом, приводящим к накоплению жидкости во внутриклеточном пространстве и набуханию клеток. Субклинический отек мозга встречается при ДКА довольно часто, но факторы, усугубляющие этот процесс и приводящие к симптоматическому отеку, остаются неясными. Отек мозга обычно развивается через 6–12 часов после начала терапии ДКА и часто вслед за признаками клинического улучшения. Факторы, коррелирующие с повышенным риском отека мозга, включают высокую исходную концентрацию азота мочевины крови, низкий уровень pCO_2, отсутствие повышения сывороточной концентрации натрия после снижения концентрации глюкозы во время лечения, а также терапию бикарбонатом.

Признаки прогрессирующего отека включают состояние оглушенности, отек диска зрительного нерва, расширенные или неодинаковые зрачки, гипертензию, брадикардию и апноэ. Лечение включает немедленное внутривенное введение маннитола, эндотрахеальную интубацию и искусственную вентиляцию; может потребоваться создание субдурального отверстия. Другими осложнениями ДКА являются внутричерепной тромбоз и инфаркт, острое повреждение почек с развитием острой почечной недостаточности из-за дегидратации; панкреатит; аритмии, вызванные электролитными нарушениями; отек легких и ишемия кишечника. Периферические отеки возникают, как правило, через 24–48 часов после начала терапии и могут быть связаны с остаточным повышением уровней антидиуретического гормона и альдостерона.

Переход к амбулаторному лечению

После коррекции ацидоза, когда пациент уже переносит пероральное питание, внутривенное введение инсулина может быть прекращено и осуществлен переход на подкожные инъекции инсулина. Первая подкожная доза инсулина должна быть введена за 30–45 минут до прекращения внутривенной инфузии инсулина. Дальнейшая корректировка дозы инсулина осуществляется в последующие 2–3 дня. Пациент, который уже имеет диагноз СД1, может вернуться к ранее назначенным дозам, если они были адекватными. Для пациента с дебютирующим СД1 первоначальная общая дневная доза обычно составляет примерно 0,5–0,7 ЕД/кг/сутки для препубертатных пациентов и примерно 0,7–1,0 ЕД/кг/сутки для подростков с использованием любых доступных инсулиновых комбинаций. Оптимальным и самым распространенным путем перехода на подкожный инсулин являются инъекции быстродействующего (болюсного) инсулина (лиспро, аспарт или инсулин-глулизин) с каждым приемом пищи и инсулина длительного действия (базального) (гларгин или детемир) перед сном. Такой режим является гибким, но требует нескольких инъекций в день и подсчета количества углеводов в потребляемой пище. Альтернативой является режим с фиксированными разделенными смешанными дозами (нейтральный протамин Хагедорн и инсулин, действующий натощак), предусматривающий только две инъекции в день.

Доступны наружные инсулиновые помпы, обеспечивающие постоянное подкожное введение быстродействующего инсулина, хотя они обычно не используются в начале лечения СД1. Инсулиновые помпы вводят быстродействующий инсулин небольшими базальными дозами каждый час, а при необходимости — болюсную дозу инсулина. Инсулиновые помпы могут использоваться представителями всех возрастных групп, которые мотивированы на достижение

эффективного контроля. Отсутствие подкожных инсулиновых депо (гларгина или детемира) повышает риск ДКА.

Сывороточная концентрация глюкозы должна оцениваться перед каждым приемом пищи, перед сном и периодически в 2–3 часа утра, чтобы предоставлять информацию для корректировки режима. Пациенты и члены их семей должны быть как можно скорее ознакомлены с принципами лечения диабета. Перед выпиской пациенты (или их родители) должны продемонстрировать умение делать инъекции и измерять уровень глюкозы, пользуясь глюкометром, а также должны знать, как действовать при гипогликемии. Планирование питания является основным фактором контроля уровня глюкозы при СД1. Диетотерапия должна быть частью лечения с момента постановки диагноза.

Период «медового месяца»

У некоторых пациентов с вновь диагностированным СД1 масса β-клеток не полностью разрушена. Оставшиеся β-клетки, по-видимому, могут восстановить свою функцию при инсулиновой терапии. Если это происходит, потребность в экзогенном инсулине снижается. Это период стабильного контроля глюкозы в крови, часто с нормальными концентрациями глюкозы. Эта фаза заболевания, известная как период «медового месяца», обычно начинается в первые недели терапии, часто продолжается 2–3 месяца, но может длиться до 2 лет.

Амбулаторное лечение сахарного диабета 1-го типа

Лечение СД1 у детей требует всестороннего подхода и решения медицинских, нутриционных и психологических проблем. Терапевтические стратегии должны быть гибкими, учитывать индивидуальные потребности каждого пациента и его семьи. Оптимально лечение осуществляется командой специалистов с участием терапевта, квалифицированной медсестры, диетолога-диабетолога и социального работника или психолога.

Цели

Исследование контроля и осложнений диабета установило, что интенсивная инсулинотерапия с целью поддержания уровня глюкозы как можно ближе к нормальному может отсрочить начало и замедлить прогрессирование осложнений диабета (ретинопатии, нефропатии, нейропатии). Достижение этой цели с помощью интенсивной терапии может повысить риск гипогликемии. Нежелательные эффекты гипогликемии у маленьких детей могут быть серьезными, поскольку незрелая ЦНС более чувствительна к глюкопении. Хотя риск осложнений увеличивается с длительностью заболевания, нет единого мнения о том, увеличивается ли риск медленнее в препубертатный период, чем в подростковом и взрослом возрасте.

С учетом преимуществ поддержания глюкозы на уровне, близком к норме, для детей всех возрастов установлена цель HgbA1c < 7,5%. Целевой уровень глюкозы до еды должен составлять 90–130 мг/дл, а концентрация перед сном и в течение ночи — 90–150 мг/дл. Цели терапии должны учитывать другие индивидуальные характеристики пациента, такие как эпизоды тяжелой гипогликемии в анамнезе и возможности пациента и его семьи.

Инсулиновые режимы

Типы инсулина различаются по длительности действия и времени достижения пикового эффекта (таблица 171.2). Они могут использоваться в различных комбинациях в зависимости от потребностей и целей каждого пациента. Самый распространенный режим — это множественные инъекции быстродействующего инсулина, вводимого с приемом пищи, и инсулин-пролонгированного действия перед сном. Такой режим является гибким, но требует нескольких инъекций в день и помощи маленьким пациентам со стороны взрослых. После того как определена общая дневная доза инсулина, 30–50% дается в виде инсулина пролонгированного действия, а остальное количество дается в виде быстродействующего инсулина, разделенное на необходимые дозы с каждым приемом пищи. Для коррекции гипергликемии чувствительность к инсулину определяется, используя правило 1800/1500: деление 1800 (или 1500) на общую дневную дозу инсулина, чтобы установить, на сколько миллиграммов на децилитр снизится уровень глюкозы при введении одной единицы инсулина. Отношение инсулин/углеводы используется для расчета инсулина на количество углеводов в пище; 500, деленное на общую дневную дозу инсулина, определяет количество граммов углеводов на одну единицу инсулина.

Инсулиновые помпы, обеспечивающие постоянное подкожное введение быстродействующего инсулина, также доступны и используются детьми и подростками с высокой мотивацией эффективного контроля глюкозы.

ТАБЛИЦА **171.2** Репрезентативные профили инсулина

ИНСУЛИН	НАЧАЛО	ПИК ДЕЙСТВИЯ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ОЧЕНЬ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ			
Лиспро, аспарт, инсулин-глулизин	5–15 минут	30–90 минут	3–5 часов
КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ			
Обычный	30–60 минут	2–3 часа	5–8 часов
ПРОМЕЖУТОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ			
Нейтральный протамин Хагедорн (изофан)	2–4 часа	4–10 часов	10–16 часов
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ			
Гларгин	2–4 часа	Нет	20–24 часа
Детемир	2–4 часа	6–14 часов	16–20 часов
Деглюдек	2–4 часа	Нет	24+ часов

Источник: *Wolfsdorf JI*, ed. Intensive Diabetes Management. 4th ed. *Alexandria, VA: American Diabetes Associations*; 2009.

Лиспро, аспарт и инсулин-глулизин представляют собой синтетические аналоги человеческого инсулина, в которых измененный состав аминокислот приводит к быстрой абсорбции и началу действия (таблица 171.2). Из-за короткого периода активности они используются в комбинации с инсулином пролонгированного действия. Гларгин и детемир являются аналогами инсулина с повышенной растворимостью в кислой pH среде и сниженной растворимостью при физиологическом pH. Длительность их действия более 24 часов, они работают как базальный инсулин.

Пациенты с вновь диагностированным СД1 в период «медового месяца» могут получать 0,4–0,6 ЕД/кг/сутки. Препубертатным пациентам с длительностью диабета 1–2 года обычно требуется 0,5–1 ЕД/кг/сутки. В среднем подростковом возрасте с повышением уровня гормона роста развивается относительная резистентность к инсулину, и потребность в нем возрастает на 40–50%, соответственно, обычными являются дозы 1–2 ЕД/кг/сутки.

Питание

Сбалансированное в зависимости от дозировки инсулина питание является важнейшим компонентом поддержания сывороточных концентраций глюкозы в пределах целевого диапазона, позволяя избежать гипо- и гипергликемии. Содержание и распорядок приема пищи варьируют в зависимости от используемого типа инсулинового режима. Согласно рекомендациям углеводы должны составлять 50–65% общего количества калорий, белки 10–12% и жиры < 30%. Насыщенные жиры должны составлять не более 10% калорий; холестерин следует ограничить до < 300 мг/сутки. Рекомендуются продукты с высоким содержанием пищевых волокон.

Пациенты, использующие многократные дневные инъекции инсулина или инсулиновую помпу, могут позволить более гибкий режим питания в отношении времени приема пищи и содержания углеводов. Эти пациенты делают инъекцию инсулина перед едой или сразу же после нее с расчетом дозы в зависимости от содержания углеводов в пище. Дальнейшая корректировка дозы производится на основании измерения сывороточной концентрации глюкозы и планов на день. Дети, использующие режим с инъекциями инсулина два раза в день (препараты, сочетающие инсулин промежуточного и быстрого действия), должны соблюдать относительно постоянный график питания, так чтобы прием углеводов и пик действия инсулина совпадали. Типичное расписание приемов пищи при таком режиме включает три основных приема пищи и три «перекуса» в день. Общее содержание углеводов должно быть постоянным.

Измерения уровня глюкозы в крови

Уровень глюкозы в крови обычно измеряется перед каждым приемом пищи и перед сном. Гипогликемия по ночам или колебания утренних концентраций глюкозы требуют дополнительного измерения в 2–3 часа ночи, чтобы убедиться в отсутствии постоянной гипо- или гипергликемии. В период болезни или когда концентрация глюкозы превышает 300 мг/дл, следует измерить уровень кетонов в моче. Постоянный мониторинг глюкозы, дающий информацию о ее концентрации в данный момент, могут быть полезны для установления тенденции в изменении концентраций глюкозы, однако не должны использоваться для расчета доз инсулина при приеме пищи.

Долговременный гликемический контроль

Измерения **гликированного гемоглобина**, или **гемоглобина A_{1c}** (**HgbA1c**), отражают среднюю концентрацию глюкозы в крови за предшествующие три месяца и представляют собой важный инструмент для оценки долговременного гликемического контроля. HgbA1c должен измеряться 4 раза в год, и его результаты должны использоваться для рекомендаций пациентам. Американская диабетическая ассоциация установила целевое значение HgbA1c < 7,5%. Измерения HgbA1c являются неточными у пациентов с гемоглобинопатиями. В этих случаях можно использовать гликозилированный альбумин или фруктозамин.

Осложнения

Пациентам с длительностью СД1 более 3–5 лет требуется ежегодный осмотр у офтальмолога из-за риска ретинопатии. Необходим ежегодный анализ мочи на микроальбуминурию, которая является ранним признаком почечной дисфункции и указывает на высокий риск прогрессирования до нефропатии. Лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента может задержать прогрессирование микроальбуминурии. Рекомендуются также ежегодные измерения уровня холестерина и периодические измерения артериального давления. Раннее выявление артериальной гипертензии и соответствующее лечение помогают снизить риск ишемической болезни сердца.

Другие нарушения

Часто встречается хронический аутоиммунный лимфоцитарный тиреоидит, который может привести к гипотиреозу. Поскольку симптомы могут выражены слабо, рекомендуется ежегодная оценка функции щитовидной железы. Другие нарушения, частота которых повышена при СД1, включают целиакию, дефицит иммуноглобулина А, болезнь Аддисона и пептическую язвенную болезнь.

Особые проблемы: гипогликемия

Гипогликемия часто развивается у пациентов с СД1. У пациентов с хорошим или адекватным контролем глюкозы она может наблюдаться один или два раза в неделю. Тяжелые эпизоды гипогликемии, приводящие к судорогам и коме или требующие посторонней помощи, отмечаются у 10–25% пациентов в год.

Причиной гипогликемии у пациентов с СД1 является относительный избыток инсулина по отношению к сывороточной глюкозе. Этот избыток вызывается изменением дозы, времени приема или абсорбции инсулина; изменением количества потребляемых углеводов или изменениями чувствительности к инсулину, вызванными активностью. Дефектный контррегуляторный ответ также способствует гипогликемии. Аномаль-

ный ответ глюкагона на снижение сывороточной глюкозы развивается в первые несколько лет, а аномальное высвобождение адреналина — после длительного периода болезни.

Гипогликемическая неосведомленность встречается примерно у 25% пациентов с диабетом. Недавние эпизоды гипогликемии могут играть в роль в патофизиологии гипогликемической неосведомленности; после первого эпизода гипогликемии вегетативный ответ на подобные эпизоды снижается. Возвращение симптомов гипогликемии может наблюдаться у таких пациентов после 2–3 недель строгого избегания гипогликемических эпизодов.

Симптомы гипогликемии включают симптомы, развивающиеся вследствие нейрогликопении (головная боль, зрительные нарушения, спутанность сознания, раздражительность, судороги), и симптомы, вызванные катехоламиновым ответом (тремор, тахикардия, потливость, тревожность). Легкие эпизоды купируются пероральным приемом быстро абсорбируемой глюкозы (глюкозный гель или таблетки, фруктовый сок). Более тяжелые эпизоды, которые могут привести к судорогам и потере сознания дома, должны лечиться инъекциями глюкагона. Внутривенная глюкоза назначается только в стационаре.

Прогноз

Долговременные осложнения СД1 включают ретинопатию, нефропатию и макроваскулярную болезнь. Признаки повреждения органов в результате гипергликемии редко встречаются у пациентов с длительностью заболевания менее 5–10 лет, клинические признаки диабета редко проявляются при длительности болезни менее 10–15 лет. Диабетическая ретинопатия является ведущей причиной слепоты в США. Нефропатия в итоге развивается у 30–40% пациентов и является причиной почти 30% новых случаев терминальной стадии болезни почек у взрослых. Нейропатия отмечается у 30–40% постпубертатных пациентов и приводит к сенсорным, моторным и вегетативным нарушениям. Макроваскулярная болезнь связана с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД1.

Интенсивный контроль, частые анализы крови для определения концентрации глюкозы, постоянный мониторинг уровня глюкозы и многократные инъекции инсулина в течение дня или использование инсулиновой помпы могут замедлить прогрессирование болезни и развитие осложнений, в том числе на 76% снижают риск ретинопатии, на 39% — риск микроальбуминурии и на 60% — риск клинической нейропатии. Для подростков и взрослых эти преимущества явно перевешивают риск гипогликемии. Пациентам младшего возраста, у которых риск гипогликемии выше, а преимущества строгого контроля глюкозы не так заметны, могут подойти менее интенсивные режимы.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Патофизиология

СД2 развивается в результате различных патофизиологических процессов, но чаще всего является следствием периферической инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, за которой следует неспособность поджелудочной железы поддерживать адекватную секрецию инсулина (см. таблицу 171.1).

Эпидемиология

Заболеваемость СД2 среди детей увеличивается пропорционально росту детского ожирения и является самой высокой среди детей в тех этнических группах, в которых преобладает взрослый СД2, включая коренных американцев, латиноамериканцев и афроамериканцев. Ожирение, метаболический синдром, этническая принадлежность и положительный семейный анамнез являются факторами риска СД2. У некоторых больных с подозрением на СД2 присутствуют аутоантитела к панкреатическим клеткам, что осложняет дифференциацию СД1 и СД2 у таких пациентов при постановке диагноза.

Клинические проявления и дифференциальный диагноз

Уровни глюкозы натощак и после еды для диагностики СД2 такие же, как для СД1. Диагноз СД2 может быть заподозрен при полиурии и полидипсии на фоне метаболического синдрома. Отличить СД1 от СД2 у детей только по клиническим признакам может быть трудно. Возможность СД2 следует рассматривать у пациентов, имеющих ожирение, случаи СД2 в семье, другие характеристики метаболического синдрома в отсутствие антител к β-клеточным антигенам на момент постановки диагноза сахарного диабета. **Черный акантоз**, дерматологическое проявление гиперинсулинизма и инсулинорезистентности, представляет собой гиперкератозную пигментацию на задней части шеи и в складках тела, которая считается признаком метаболического синдрома. Хотя кетоацидоз чаще встречается при СД1, он может развиться и у пациентов с СД2 в условиях физиологического стресса и не может использоваться как дифференцирующий фактор. Диагноз СД2 может быть подтвержден оценкой ответа инсулина и С-пептида на пероральную углеводную стимуляцию и отсутствием аутореактивности к островковым клеткам.

Терапия

СД2 является результатом сочетания инсулинорезистентности, относительного дефицита инсулина и секреторного дефекта β-клеток. Асимптоматическим пациентам с незначительно повышенными уровнями глюкозы (слегка > 126 мг/дл натощак и слегка > 200 мг/дл при случайном измерении) рекомендуется изменение образа жизни, включая смену рациона питания и увеличение физической активности. Физические упражнения, как показано, снижают резистентность к инсулину. Для большинства детей с вновь диагностированным неосложненным СД2 терапией первой линии являются пероральные препараты. Для использования в педиатрии Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрен только один препарат, повышающий секрецию инсулина — метформин. Редким побочным эффектом метформина является лактатацидоз, который развивается в основном у пациентов с нарушенной почечной функцией. Самым распространен-

ным побочным эффектом являются желудочно-кишечные расстройства. Если развиваются кетонурия и кетоацидоз, необходима инсулинотерапия для достижения адекватного гликемического контроля, однако она может быть прекращена через несколько недель и заменена пероральными препаратами. Инсулинотерапия может также потребоваться, если адекватный гликемический контроль не достигается изменением образа жизни и приемом метформина.

Поскольку у СД2 длительный доклинический период, ранняя диагностика возможна у пациентов из группы риска, имеющих **метаболический синдром**. Кардинальные изменения образа жизни, улучшение пищевых привычек и увеличение физической активности играют огромную роль в предотвращении и снижении заболеваемости СД2. Кроме того, необходим мониторинг и лечение других компонентов метаболического синдрома, таких как преждевременное половое развитие, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и синдром поликистоза яичников у девочек.

ЮНОШЕСКИЙ ДИАБЕТ С ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ

Этот вид объединяет группу наследуемых по доминантному типу относительно мягких форм диабета. У пациентов не развивается инсулинорезистентность, вместо этого первичной аномалией является недостаточный секреторный ответ инсулина на гликемическую стимуляцию. Лечение зависит от типа и может включать использование сульфонилмочевины.

ГЛАВА 172

Гипогликемия

Гипогликемия в младенчестве и детстве является результатом разнообразных гормональных и метаболических дефектов (таблица 172.1). Гипогликемия часто развивается в ранний неонатальный период как результат транзиторной неонатальной гиперинсулинемии у детей матерей-диабетиков или

ТАБЛИЦА 172.1 Классификация гипогликемии у младенцев и детей

АНОМАЛИИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА, УКАЗЫВАЮЩИЕ НА ГИПОГЛИКЕМИЮ	**Окисление жирных кислот (неполный список)**
Дефицит контррегуляторных гормонов	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинными, средними и короткими цепями
Множественный дефицит гормонов гипофиза	Дефицит карнитина (первичный или вторичный)
Изолированный дефицит гормона роста	Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы
Дефицит АКТГ	***Другие***
Болезнь Аддисона	Ферментные дефекты
Дефицит глюкагона	Галактоземия
Дефицит адреналина	Наследственная непереносимость фруктозы
Гиперинсулинизм	Пропионовая ацидемия
Ребенок матери-диабетика	Метилмалоновая ацидемия
Младенец с фетальным эритробластозом	Тирозиноз
β-клеточная аденома (инсулинома)	Глутаровая ацидурия
Врожденная гиперинсулинемическая гипогликемия	Глобальная дисфункция печени
Синдром Беквита — Видемана	Синдром Рейе
Антитела к инсулиновым рецепторам	Гепатит
Неадекватный субстрат	Сердечная недостаточность
Недоношенность/малый вес для гестационного возраста	Сепсис, шок
Кетотическая гипогликемия	Карцинома/саркома (с секрецией ИФР-2)
Болезнь мочи «кленового сиропа»	Недостаточное питание/голодание
Нарушения путей метаболического ответа	Синдром гипервязкости
Гликогенолиз	**Лекарства/интоксикация**
Дефицит глюкозо-6-фосфатазы	Пероральные гипогликемические агенты или инсулин
Дефицит амило-1,6-глюкозидазы	Алкоголь
Дефицит печеночной гликогенфосфорилазы	Салицилаты
Дефицит гликогенсинтазы	Пропранолол
Дефицит гликоген-ветвящегося фермента	Вальпроевая кислота
Дефицит киназы фосфорилазы	Пентамидин
Мутации транспортера GLUT2	Плоды аки (незрелые)
Глюконеогенез	Хинин
Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы	Триметоприм-сульфаметоксазол (при почечной недостаточности)
Дефицит пируваткарбоксилазы	
Дефицит фосфоенолпируват-карбоксикиназы	

Сокращения: АКТГ — аденокортикотропный гормон, ИФР-2 — инсулиноподобный фактор роста-2.

в результате неадекватных энергетических запасов для удовлетворения непропорционально высоких метаболических потребностей, характерных для недоношенных или слишком маленьких для своего гестационного возраста новорожденных. Гипогликемия в первые дни жизни у здоровых в других отношениях младенцев встречается реже и должна вызвать опасения (см. главу 6). После первых 2–3 дней жизни гипогликемия является гораздо менее распространенной и может быть вызвана эндокринными или метаболическими нарушениями (хотя во всех случаях необходимо исключить сепсис).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клиническая гипогликемия определяется как концентрация глюкозы в плазме достаточно низкая, чтобы вызвать симптомы и/или признаки нарушения функции мозга. Использование глюкозы мозгом снижается при концентрации в плазме примерно 55–65 мг/дл. Симптомы со стороны **вегетативной системы** (нейрогенные) развиваются при концентрациях < 55 мг/дл. Когнитивная функция нарушается (**нейрогликопения**) при концентрациях < 50 мг/дл (таблица 172.1).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость
Измененный ментальный статус
Раздражительный младенец

Симптомы и признаки гипогликемии являются результатом угнетения центральной нервной системы из-за недостатка энергетического субстрата и контррегуляторного адренергического ответа на низкий уровень глюкозы через секрецию катехоламинов, направленную на коррекцию гипогликемии (таблица 172.2). По сравнению с более старшими детьми младенцы обычно не демонстрируют адренергических симптомов. Признаки и симптомы гипогликемии у младенцев относительно неспецифические и включают суетливость, проблемы с кормлением, бледность, гипотонию, гипотермию и эпизоды апноэ и брадикардии, сниженный уровень сознания, судороги. У более старших детей признаки и симптомы включают спутанность сознания, раздражительность, головные боли, изменения зрения, тремор, бледность, потливость, тахикардию, слабость, судороги и кому.

Не диагностированная своевременно и оставшаяся без лечения тяжелая и длительная гипогликемия может привести к серьезным долговременным осложнениям, включая нарушения интеллекта и негипогликемические судороги. Маленькие дети и пациенты с более тяжелой длительной гипогликемией имеют повышенный риск неблагоприятных клинических исходов.

ТАБЛИЦА 172.2 Симптомы и признаки гипогликемии

ПРИЗНАКИ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АДРЕНАЛИНА*	ПРИЗНАКИ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЛИКОПЕНИЕЙ
Перспирация	Головная боль
Усиленное сердцебиение (тахикардия)	Спутанность сознания
Бледность	Сонливость
Парестезия	Дизартрия
Дрожание	Изменения личности
Тревожность	Неспособность к концентрации
Слабость	Остановившийся взгляд
Тошнота	Голод
Рвота	Конвульсии
	Атаксия
	Кома
	Диплопия
	Инсульт

* Эти признаки и их восприятие могут быть смазанными, если пациент принимает β-блокаторы.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гормональный сигнал

Нормальная регуляция сывороточной концентрации глюкозы требует согласованного действия ряда гормональных сигналов и метаболических путей (рис. 172.1). У здорового человека снижение концентрации глюкозы в сыворотке приводит к подавлению секреции инсулина и повышению секреции контррегуляторных гормонов (гормона роста, кортизола, глюкагона и адреналина, см. рис. 172.1). Этот гормональный сигнал стимулирует высвобождение аминокислот (особенно аланина) из мышц для осуществления глюконеогенеза и высвобождения триглицеридов из жировой ткани, чтобы обеспечить свободные жирные кислоты (СЖК) для кетогенеза в печени. СЖК и кетоны служат альтернативным топливом для мышц. Этот гормональный сигнал также стимулирует расщепление печеночного гликогена и способствует глюконеогенезу. Нарушение любого из компонентов этого гормонального сигнала может привести к гипогликемии.

Гиперинсулинемия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Ожирение

Недостаточное подавление секреции инсулина в ответ на низкие концентрации глюкозы в сыворотке встречается у младенцев, но редко отмечается после неонатального периода. Эта ситуация чаще всего возникает у детей матерей, страдающих диабетом, которые подвергались воздействию высоких концентраций материнской глюкозы во внутриутробный период, что привело к гиперплазии фетальных островковых клеток. Состояние гиперинсулинемии является временным и обычно продолжается от нескольких часов до нескольких дней.

Гиперинсулинизм, который сохраняется после нескольких дней, может быть результатом генетических нарушений, влияющих на секрецию инсулина, регулируемую глюкозой, или **врожденного гиперинсулинизма**. У таких детей гиперплазия островковых клеток поджелудочной железы развивает-

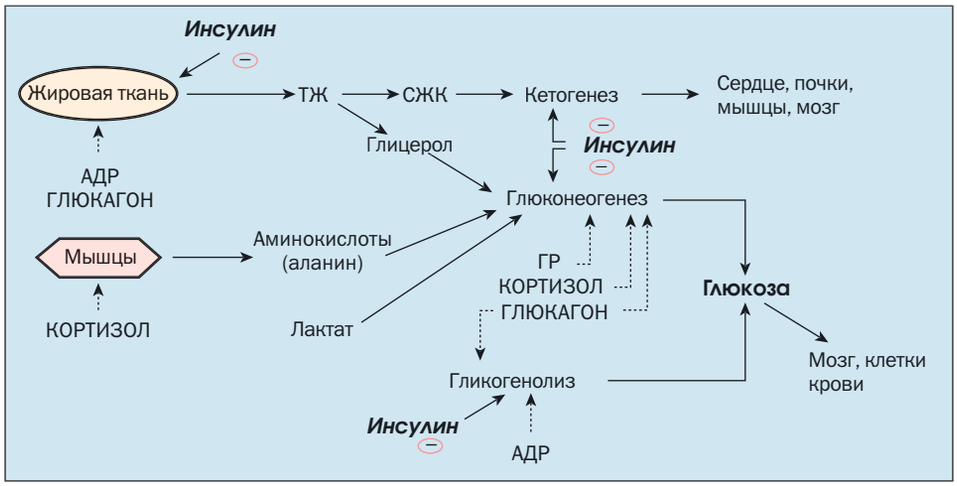


РИС. 172.1 Регуляция сывороточной концентрации глюкозы. *Сокращения:* ⊖ означает ингибирование, АДР — адреналин, СЖК — свободные жирные кислоты, ГР — гормон роста, ТГ — триглицериды

ся в отсутствии стимуляции материнской глюкозой. Сейчас известно 11 генов, связанных с моногенными формами гиперинсулинизма (*ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH1, UCP2, MCT1, HNF4A, HNF1A, HK1, PGM1)*, а также несколько синдромальных генетических форм гиперинсулинизма (синдромы Беквита — Видемана, Кабуки и Тернера). Наиболее распространенные причины врожденного гиперинсулинизма включают мутации, инактивирующие канал $K_{атф}$; они составляют примерно 60% идентифицируемых мутаций. Гиперинсулинизм наблюдается при **синдроме Беквита — Видемана** (болезни, характеризующейся неонатальным соматическим гигантизмом, макросомией, макроглоссией, омфалоцеле, висцеромегалией и складками на мочке уха).

Независимо от причины, новорожденные с гиперинсулинизмом, как правило, слишком крупные для своего гестационного возраста (см. главу 60). Гипогликемия обычно тяжелая и развивается спустя 1–3 часа после кормления. Потребность в глюкозе повышена, часто в два-три раза по сравнению с нормальной фоновой потребностью 6–8 мг/кг/мин. *Диагноз* гиперинсулинизма у детей ставится на основе маркеров неадекватного эффекта инсулина (подавление кетогенеза), поскольку концентрация инсулина в плазме не всегда отчетливо повышена. Наиболее надежным способом постановки диагноза является мониторинг результатов провокационного теста с голоданием, который включает (1) частое определение концентраций глюкозы, инсулина, β-гидроксибутирата и СЖК и (2) окончание теста, когда концентрация глюкозы снижается до 50 мг/дл с определением гликемического ответа на глюкагон. Отсутствие кетонов в сыворотке и моче в период гипогликемии является важным диагностическим признаком, отличающим гиперинсулинизм от дефектов секреции контррегуляторных гормонов.

Лечение первоначально включает внутривенное вливание глюкозы с высокой скоростью и диазоксида для подавления секреции инсулина. Если терапия диазоксидом не принесла результатов, могут использоваться аналоги соматостатина длительного действия. Часто медикаментозная терапия персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных не приносит успеха, и для предотвращения долговременных неврологических осложнений требуется субтотальная (90%) панкреатэктомия.

Ложная гиперинсулинемия

В редких случаях назначение ребенку инсулина или гипогликемического препарата родителями или опекунами без рекомендаций врача является формой жестокого обращения; это состояние называется **делегированным синдромом Мюнхгаузена**. Этот диагноз должен быть заподозрен при выявлении аномально высоких концентраций инсулина (> 100 мкЕД/мл). Концентрации С-пептида при этом низкие или неопределяемые, что подтверждает экзогенное происхождение инсулина.

Дефекты контррегуляторных гормонов

Аномалии секреции контррегуляторных гормонов, вызывающих гипогликемию, обычно включают гормон роста (ГР), кортизол или оба. Дефицит секреции глюкагона и адреналина встречается редко. Причиной дефицита ГР и кортизола является гипопитуитаризм. Гипопитуитаризм развивается в результате гипоплазии или аплазии гипофиза, но чаще причиной является дефицит гипоталамических рилизинг-факторов (см. главу 173). Ключом к диагнозу у младенцев может служить наличие гипогликемии в сочетании с дефектами средней части лица или неврологическими дефектами (например, расщепление губы и нёба или отсутствие мозолистого тела), маятникообразным нистагмом (указывающим на зрительные нарушения из-за возможных аномалий развития зрительных нервов, например гипоплазии зрительного нерва), маленьким половым членом и крипторхизмом у мальчиков (результат нарушения секреции гонадотропина). Могут присутствовать желтуха и гепатомегалия, которые можно принять за неонатальный гепатит. Несмотря на дефицит ГР, такие младенцы обычно имеют нормальные размеры при рождении.

Дефицит кортизола может быть результатом первичной надпочечниковой недостаточности, вызванной рядом причин. У младенцев причиной часто служит врожденная гиперплазия надпочечников, вызванная дефицитом 21-гидроксилазы (см. главу 177). У более старших детей первичная надпочечниковая недостаточность чаще всего встречается при **болезни Аддисона** и других заболеваниях (см. главу 178).

Подтверждение того, что причиной гипогликемии является дефицит гормона роста или кортизола, требует выяв-

ления низких уровней ГР и кортизола в сыворотке во время эпизодов гипогликемии или после других стимулирующих тестов. В отличие от гиперинсулинизма, во время гипогликемического эпизода в сыворотке и моче присутствуют кетоны и повышены уровни СЖК. Лечение включает восполнение дефицитных гормонов в физиологических дозах.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЗАПАСЫ

Достаточные энергетические запасы в виде гликогена, жировой ткани и мышц необходимы для адекватного ответа на гипогликемию. Дефицит этих запасов является частой причиной гипогликемии у новорожденных, слишком маленьких для своего гестационного возраста (см. главу 60). После неонатального периода энергетические запасы организма обычно достаточны для удовлетворения метаболических потребностей организма (за исключением детей, не получающих достаточного питания).

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ КЕТОТИЧЕСКАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Распространенной причиной вновь диагностированной гипогликемии является идиопатическая кетотическая гипогликемия, которая обычно начинается у детей старше 18 месяцев и входит в ремиссию к возрасту 8 лет. У пациентов развиваются симптомы гипогликемии после длительного голодания, часто в связи с болезнью и сниженным питанием. Дети с таким нарушением часто маленькие и худые, в истории болезни могут быть сведения о том, что они родились маленькими для своего гестационного возраста. Причиной, как полагают, является нарушенная мобилизация аланина из мышц для обеспечения энергией глюконеогенеза, хотя причиной может быть просто недостаток энергетических ресурсов. Поскольку специальных диагностических тестов для этого нарушения не существует, кетотическая гипогликемия является *диагнозом исключения*.

Лечение включает избегание длительных периодов голодания и рацион с высоким содержанием белков и углеводов. Пациентам может потребоваться госпитализация для внутривенного вливания глюкозы, если они не могут поддерживать требуемый уровень с помощью перорального приема во время болезни.

НАРУШЕНИЯ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Поддержание нормальной сывороточной концентрации глюкозы во время голодания требует выработки глюкозы с помощью гликогенолиза и глюконеогенеза и использования альтернативных энергетических ресурсов (СЖК и кетоны), получаемых в результате липолиза и окисления жирных кислот.

Гликогенолиз

Некоторые гликогеновые болезни накопления (ГБН) имеют несколько подтипов, различающихся по степени тяжести (см. главу 52). Среди подтипов, которые приводят к гипогликемии, наиболее тяжелой формой является дефицит глюкозо-6-фосфатазы, который характеризуется выраженной гипогликемией, массивной гепатомегалией, отставанием в росте и лактатацидозом. В отличие от него, дефицит гликогенфосфорилазы может вызвать изолированную гепатомегалию с или без гипогликемии.

Диагноз ГБН можно предположить при гепатомегалии без спленомегалии (хотя ГБН типа 0 не связана с гепатомегалией). Подтверждение диагноза требует специальных биохимических исследований лейкоцитов или образцов биопсии печени. *Лечение* самых распространенных типов требует частых приемов богатой углеводами пищи в течение дня и непрерывного питания ночью через назогастральный зонд. Питание необработанным кукурузным крахмалом в течение ночи является достаточным для поддержания сывороточных концентраций глюкозы у некоторых пациентов.

Глюконеогенез

Дефекты глюконеогенеза являются редкими и включают дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы и дефицит фосфоенолпируват-карбоксикиназы. У пациентов наблюдается гипогликемия натощак, гепатомегалия, лактатацидоз и гиперурикемия. Присутствует кетоацидоз, а концентрации СЖК и аланина являются высокими. *Лечение* включает частые кормления с высоким содержанием углеводов и низким содержанием белков (см. главу 52).

Окисление жирных кислот

Нарушения окисления жирных кислот включают дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинными, средними и короткими цепями и наследственный дефицит карнитина (см. главу 55). Из этих нарушений дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи является самым распространенным: он встречается у 1 из 4000–17 000 новорожденных в зависимости от популяции. Пациенты часто чувствуют себя хорошо при рождении, и первый эпизод гликемии развивается в возрасте 2 лет или старше. Умеренная гепатомегалия может присутствовать наряду с легкой гипераммониемией, гиперурикемией и небольшим подъемом печеночных трансаминаз. Эпизоды некетотической гипогликемии обычно случаются при длительном голодании или во время случайной болезни. *Лечение* состоит в избегании голодания.

ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Многие метаболические нарушения могут привести к гипогликемии, включая галактоземию, наследственную непереносимость глюкозы и нарушения метаболизма органических кислот (таблица 172.1). Гипогликемия при этих нарушениях является отражением глобальной дисфункции печени, вторичной по отношению к накоплению гепатотоксических промежуточных продуктов. Многие из этих нарушений характеризуются низкими концентрациями кетоновых тел, поскольку кетогенез тоже нарушен. Обнаружение в моче восстанавливающих веществ (иных, нежели глюкоза) после проглатывания провоцирующего вещества указывает

на диагноз галактоземии или наследственной непереносимости фруктозы. *Лечение* требует ограничения провоцирующих веществ в рационе.

ПРЕПАРАТЫ И ИНТОКСИКАЦИЯ

Гипогликемия может развиться как побочный эффект многих лекарственных препаратов (таблица 172.1). Употребление этанола также может привести к гипогликемии, особенно у маленьких детей, поскольку метаболизм этанола вызывает снижение кофакторов, необходимых для глюконеогенеза.

ДИАГНОЗ

Хотя список причин гипогликемии длинный и сложный, установление *этиологии* у конкретного пациента является важным. Часто диагноз трудно поставить до получения *контрольного образца* крови и мочи во время гипогликемического эпизода. У ребенка с неожиданной гипогликемией образец крови должен быть взят до начала лечения для измерения концентраций глюкозы и инсулина, ГР, кортизола, СЖК, β-гидроксибутирата и ацетоацетата. Следует также определить сывороточный уровень лактата. В образце мочи измеряются кетоны и восстанавливающие вещества. *Гипогликемия без кетонурии указывает на гиперинсулинизм или дефект окисления жирных кислот*. Результаты первичных тестов помогают установить, является ли причина гипогликемии эндокринной, и, если нет, предоставляют информацию о том, какая из метаболических причин является наиболее вероятной.

НЕОТЛОЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Неотложное лечение пациента с гипогликемией состоит в немедленном назначении внутривенной глюкозы (2 мл/кг 10%-ного водного раствора декстрозы). После первоначального болюса скорость внутривенной инфузии глюкозы должна примерно в 1,5 раза превышать нормальную скорость продукции глюкозы в печени (8–12 мг/кг/мин у младенцев; 6–8 мг/кг/мин у детей). Эта инфузия позволяет подавить катаболическое состояние и предотвращает дальнейшую декомпенсацию у пациентов с определенными метаболическими нарушениями. При подозрении на надпочечниковую недостаточность назначается стрессовая доза глюкокортикоидов.

ГЛАВА 173

Низкорослость

РОСТ

Нормальный рост регулируется многими факторами, включая эндокринные, внешние, нутриционные и генетические воздействия (см. главу 5). Нормальный паттерн линейного роста является признаком здоровья и может считаться *биологическим тестом* на благополучное развитие ребенка. Влияние определенных гормонов на рост приведено в таблице 173.1. Так же как различные факторы влияют на рост, рост оказывает влияние на психологическое, социальное и, потенциально, на экономическое благосостояние. Беспокойство родителей по поводу психосоциальных последствий нарушений роста часто заставляет семью обращаться за медицинской помощью.

Физиология гормона роста

Секреция гормона роста (ГР) является пульсирующей; она стимулируется гипоталамическим соматотропин-рилизинг фактором (СРФ) и ингибируется соматостатином; оба гормона неконкурентно взаимодействуют со своими индивидуальными рецепторами на соматотропных клетках гипофиза. ГР также стимулируется рядом факторов (например, грелином, половыми стероидными гормонами, клонидином, гипогликемией и т. д.). ГР циркулирует в комплексе с ГР-связывающим белком (ГРСБ); избыток ГРСБ отражает избыток ГР-рецепторов. ГР непосредственно влияет на ткани и вызывает продукцию и секрецию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) во многих видах тканей. ГР стимулирует продукцию ИФР-1 в печени вместе с продукцией кислотно-лабильной субъединицы и ИФР-связывающего белка (ИФР-СБ3); они образуют комплекс, который доставляет ИФР-1 к тканям.

ИФР-1 действует в первую очередь как паракринный и аутокринный агент и наиболее тесно связан с постнатальным ростом. Когда ИФР-1 связывается со своим мембранным рецептором, стимулируются вторичные мессенджеры, изменяющие физиологию клетки и вызывающие эффект роста. На выработку ИФР-1 влияют патологические состоя-

ТАБЛИЦА 173.1 Влияние гормонов на рост

ГОРМОН	КОСТНЫЙ ВОЗРАСТ	ТЕМПЫ РОСТА	ВЗРОСЛЫЙ РОСТ*
Избыток андрогенов	Опережающий	Повышены	Снижен
Дефицит андрогенов	Нормальный или отстающий	Норма или снижены	Слегка повышен или нормальный
Избыток тироксина	Опережающий	Повышены	Нормальный или сниженный
Дефицит тироксина	Отстающий	Снижены	Сниженный
Избыток гормона роста	Нормальный или опережающий	Повышены	Избыточный
Дефицит гормона роста	Отстающий	Снижены	Сниженный
Избыток кортизола	Отстающий	Снижены	Сниженный
Дефицит кортизола	Нормальный	Норма	Нормальный

* Эффект у большинства пациентов при лечении.
(Модифицировано из: *Underwood L, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth*. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Textbook of Endocrinology. *8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992*.)

ния, такие как недоедание, хроническая болезнь почек и печени, гипотиреоз или ожирение.

ИФР-СБ3 измеряется клиническими анализами; на него в меньшей степени влияют питание и возраст, чем на ИФР-1; измерения уровней ИФР-1 и ИФР-СБ3 полезны для оценки адекватности ГР, особенно в младенческом и раннем детском возрасте.

Измерения роста

Правильное измерение длины тела младенца требует участия двух взрослых: один должен держать голову, другой вытягивает стопы; подошва должна быть перпендикулярна голени. Для точного измерения используют устройство, напоминающее кавернометр с передвижными пластинами на стержне со шкалой, градуированной для младенцев; измеряется расстояние между пластинами, зафиксированными у макушки и подошвы. Отметки положения головы и стоп на простыне или бумаге, лежащей на столике для осмотра, приводят к неточным измерениям; таким образом можно упустить нарушения роста или, наоборот, заподозрить нарушения у здорового ребенка. Точное измерение роста (в положении стоя) или длины тела (в положении лежа), а также веса необходимо сравнить с таблицами роста Центров по контролю и профилактике заболеваний для своевременной диагностики нарушений (http://www.cdc.gov/growthcharts/).

После двух лет возраст ребенка измеряется в положении стоя. Ребенок должен быть босым и стоять на твердой поверхности. Для измерения антропометрических данных используют ростомер Харпендена или аналогичное устройство. При измерении роста ребенка в положении стоя величина может быть на 1,25 см меньше, чем в положении лежа, что может быть неправильно интерпретировано как *отсутствие роста* и повод для направления ребенка к специалисту.

Измерение **размаха рук** важно для диагностики синдромов Марфана или Клайнфельтера, карликовости с короткими конечностями и других дисморфических состояний. Размах рук измеряется как расстояние между кончиками пальцев рук, вытянутых горизонтально, когда ребенок находится в положении стоя спиной к твердой поверхности. Определяют также **отношение верхнего и нижнего сегмента** тела (верхний сегмент рассчитывается с помощью вычитания расстояния от лобкового симфиза до пола [нижний сегмент] из общего роста). Это отношение меняется с возрастом. У здорового доношенного младенца оно составляет 1,7 : 1; у ребенка в возрасте 1 года — 1,4 : 1; а в возрасте 10 лет — 1 : 1. Гипогонадизм обычно не выявляется и не подозревается до обычного возраста наступления пубертата; он приводит к сниженному отношению верхнего и нижнего сегмента у взрослых, в то время как длительный гипотиреоз без лечения приводит к увеличению этого отношения у детей.

Эндокринная оценка секреции гормона роста

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость

ГР — это белок, состоящий из 191 аминокислоты, секретируемый гипофизом под контролем СРФ и соматостатина (рис. 170.2). Секреция ГР усиливается α-адренергической стимуляцией, гипогликемией, голоданием, физическими нагрузками, ранней стадией сна и стрессом и ингибируется β-адренергической стимуляцией и гипергликемией. Поскольку концентрация ГР в течение дня низкая, за исключением короткого секреторного пика в середине ночи и ранним утром, установление дефицита или нормального количества ГР с помощью дневных измерений невозможно. Адекватность секреции ГР может определяться с помощью стимулирующего теста для измерения пика секреции. Нормальным ответом является резкий секреторный пик после стимуляции; отсутствие пика соответствует дефициту ГР. Однако при таком тесте довольно велик показатель ложноположительных результатов (в любой день около 10% здоровых детей могут не достигать пика секреции ГР даже после стимуляции). Косвенные методы измерения секреции ГР, такие как сывороточные концентрации ИФР-1 и ИФР-СБ3, считаются более эффективными скрининговыми тестами для выявления дефицита ГР.

За постнатальный рост отвечают другие факторы, чем за внутриутробный рост. Гормоны щитовидной железы важны для нормального постнатального роста, хотя их дефицит у плода не приводит к уменьшению длины тела при рождении; аналогичным образом, ГР-дефицитный плод достигает нормального роста при рождении, хотя дефицит ИФР-1 из-за резистентности к ГР (**карликовость Ларона**) приводит к тому, что рост плода меньше, чем у контрольных субъектов. Адекватный уровень тиреоидных гормонов необходим для секреции ГР. У пациентов с гипотиреозом может ошибочно диагностироваться дефицит ГР; при восполнении тиреоидных гормонов, секреция ГР нормализуется. Половые стероиды важны для ускоренного роста в пубертатный период. Влияние других гормонов на рост указано в таблице 173.1.

АНОМАЛИИ РОСТА

Низкорослость, вызванная неэндокринными причинами

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость

Низкий рост определяется как аномальный по сравнению с другими детьми того же возраста и пола с учетом роста родителей. Причин низкорослости может быть много (таблица 173.2). Центры по контролю и профилактике заболеваний используют в качестве нижней границы 3-й процентиль ростовой кривой. **Нарушения роста** включают медленные темпы роста независимо от цифр. В итоге медленные темпы роста приводят к низкорослости, но патологический процесс может быть замечен раньше. При сравнении со стандартной ростовой кривой нарушения роста выглядят как кривая, пересекающая процентили вниз и связанная с быстротой роста ниже 5-го процентиля для данного возраста (рис. 173.1). Скорректированная по среднему росту родителей и генетическому пределу величина позволяет определить, растет ли ребенок нормально для своего генетического целевого ро-

ТАБЛИЦА 173.2 Причины низкорослости

ВАРИАЦИИ НОРМЫ	СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ
Конституциональные (задержка роста костей)	Синдром Тёрнера (дисгенезия гонад)
Генетические (низкий семейный рост)	Синдром Нунан
ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ	Аутосомная трисомия по 13, 18, 21 хромосоме
Дефицит ГР	Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля
Врожденный	Синдром Прадера — Вилли
• Изолированный дефицит ГР	Аутосомные аномалии
• В сочетании с дефицитом других гормонов гипофиза	Дисморфические синдромы (синдром Рассела — Сильвера или Корнелии де Ланге)
• В сочетании с дефектами средней линии	Псевдогипопаратиреоз
• Агенезия гипофиза	**ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
• В сочетании с генным дефицитом	Сердечно-сосудистые аномалии
Приобретенный	Лево-правый шунт
• Опухоли гипоталамуса/гипофиза	Сердечная недостаточность
• Гистиоцитоз клеток Лангерганса	Легочные заболевания
• Инфекции ЦНС и гранулематоз	Муковисцидоз
• Травма головы (врожденная и позже)	Астма (тяжелая, стероид-зависимая)
• Облучение гипоталамуса/гипофиза	Желудочно-кишечные заболевания
• Сосудистые события ЦНС	Мальабсорбция (например, целиакия)
• Гидроцефалия	Нарушения глотания
• Аутоиммунный	Воспалительное заболевание кишечника
• Психосоциальная карликовость (функциональный дефицит ГР)	Болезни печени
• Лечение синдрома гиперактивности амфетаминами*	Гематологические нарушения
Карликовость Ларона (повышенный ГР и сниженный ИФР-1)	Серповидноклеточная анемия
Пигмеи (нормальный ГР и ИФР-2, но сниженный ИФР-1)	Талассемия
Гипотиреоз	Заболевания почек
Избыток глюкокортикоидов	Почечный канальцевый ацидоз
Эндогенный	Хроническая уремия
Экзогенный	Иммунологические нарушения
Плохо контролируемый сахарный диабет	Болезни соединительной ткани
Несахарный диабет (без лечения)	Ювенильный идиопатический артрит
Гипофосфатемический витамин D-дефицитный рахит	Хронические инфекции
Вирилизирующая врожденная гиперплазия надпочечников (высокий ребенок, низкорослый взрослый) Дефицит Р-450$_{c21}$, Р-450$_{c11}$	СПИД
	Наследственная непереносимость фруктозы
ДИСПЛАЗИЯ СКЕЛЕТА	Недоедание
Несовершенный остеогенез	Квашиоркор, маразм
Остеохондродисплазия	Дефицит железа
ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ	Дефицит цинка
Мукополисахаридозы	Анорексия, вызванная химиотерапией рака
Муколипидозы	Церебральный паралич

* Только при выраженном снижении калорийности.
Сокращения: ГР — гормон роста, ИФР — инсулиноподобный фактор роста, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ЦНС — центральная нервная система.
(Модифицировано из: *Styne DM. Growth disorder. In: Fitzgerald PA, ed.*, Handbook of Clinical Endocrinology. *Norwalk, CT: Appleton & Lange*; 1986.)

ста (см. главу 6). Диапазон нормального роста для данной семьи — это средняя величина роста родителей ± два стандартных отклонения (для США это примерно 10 см). Рост на 3,5 стандартного отклонения ниже среднего, скорость роста ниже 5-го процентиля для данного возраста или рост ниже целевого роста, скорректированного на среднюю величину роста родителей, требуют диагностической оценки.

Питание является самым важным фактором, влияющим на рост во всем мире (см. главу 28). «Неспособность к процветанию» (*англ.* Failure to Thrive) может развиться у ребенка вследствие **материнской депривации** (плохое кормление или отсутствие психоэмоционального контакта) или органического заболевания (анорексия, питательные потери из-за мальабсорбции или гиперметаболизм, вызванный гипертиреозом или другими причинами [см. главу 21]). Психологические проблемы также могут сыграть роль, приводя к **психосоциальной или депривационной карликовости**, при которой временный функциональный дефицит ГР

и снижение темпов роста развиваются в результате плохого обращения; если такого ребенка поместить в другое, более здоровое психологическое окружение, физиология ГР нормализуется и рост возобновляется.

Распространенное состояние, известное как **конституциональная задержка** роста или полового созревания или того и другого, считается вариантом нормы, вызванным снижением темпа или ритма физиологического развития (рис. 173.1). Обычно такое же явление наблюдалось у кого-то из членов семьи, который в итоге достиг нормального роста. Замедляется рост костей, но темп роста в основном остается в нижних границах нормы. Конституциональная задержка роста обычно приводит к задержке развития вторичных половых признаков. **Генетическая или семейная низкорослость** (таблица 173.3) относится к ситуации, когда низкорослость наблюдается у родителей, и, хотя рост ребенка ниже среднего, он является нормальным для данной семьи. Если родители плохо питались в детстве, росли в зоне военных конфликтов, голодали, их рост может не являться надежным прогностическим фактором.

Фенотипические черты, указывающие на хромосомное нарушение, могут присутствовать при многих синдромах. Эти синдромы можно заподозрить на основании измерений размаха рук или отношения верхнего сегмента тела к нижнему. Генетические синдромы часто сочетают ожирение и низкий рост, в то время как нормальные в других отношениях дети с лишним весом обычно выше среднего роста и имеют признаки ускоренного развития скелета и физического созревания (таблица 173.2). **Синдром Прадера — Вилли** включает фетальную и младенческую гипотонию, маленькие кисти рук и ступни, постнатальное ожирение с чрезмерным аппетитом, задержку развития, гипогонадизм, миндалевидные глаза и аномалии на участке маленьких ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП) хромосомы 15, 15q11–q13. Большинство пациентов имеют делеции отцовской последовательности, но около 20–25% — однородительскую дисомию, при которой обе хромосомы 15 получены от матери. **Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля** характеризуется пигментным ретинитом, гипогонадизмом, и задержкой развития с наследованием по аутосомно-доминантному типу. Синдром Лоренса — Муна связан со спастической параплегией; синдром Барде — Бидля — с ожирением и полидактилией. **Псевдогипопаратиреоз** приводит к низкорослости и задержке развития с короткими четвертым и пятым пальцами (фенотип наследственной остеодистрофии Олбрайта), резистентностью к паратиреоидному гормону и, как результат, гипокальциемии и повышенным уровням сывороточного фосфора. **Синдром Тёрнера** характеризуется кариотипом 45,XO или мозаичным кариотипом; клинические признаки включают низкорослость, щитовидную грудную клетку с широко расставленными сосками, отстоящие от туловища под углом верхние конечности, высокую нёбную арку, недоразвитие гонад, дисплазию почек с нормальной функцией и аномалии дуги аорты. Девочки с этим синдромом подвержены аутоиммунным заболеваниям.

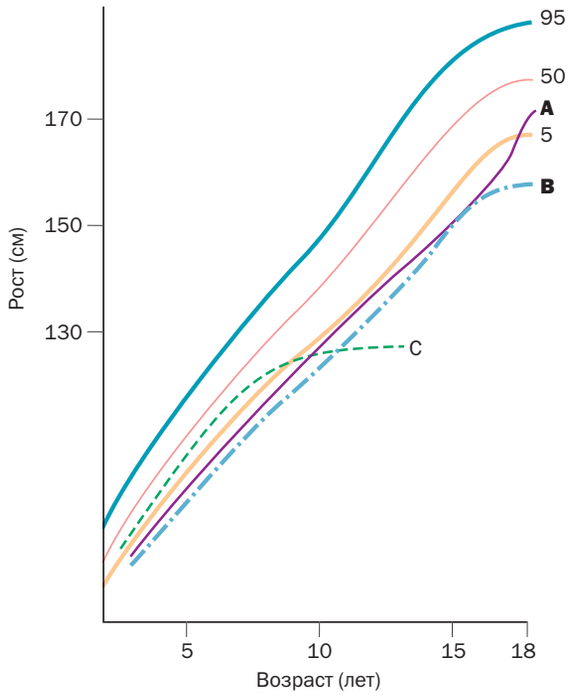


РИС. 173.1 Паттерны линейного роста. Процентили нормального роста (5-й, 50-й и 95-й) показаны вместе с типичными кривыми роста для: **(A)** конституциональной задержки роста и подросткового периода (низкорослость с нормальными темпами роста для возраста костей, задержка пубертатного ускорения роста и конечное достижение нормального взрослого роста); **(B)** семейной низкорослости (низкорослость в детстве и во взрослом возрасте); и **(C)** приобретенной патологической задержки роста (например, приобретенного нелеченного гипотиреоза) (см. главу 5)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость
Низкорослость
Задержка полового развития
Ожирение
Гипокальциемия

Низкорослость, вызванная дефицитом гормона роста

Этиология и эпидемиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость

Классический врожденный или **идиопатический дефицит ГР** встречается у 1 из 4000 детей. Идиопатический дефицит ГР, или дефицит неясной этиологии, является самой распространенной причиной как врожденного, так и приобретенного дефицита ГР. Реже дефицит ГР вызван анатомическими дефектами гипофиза, например аплазией или другими дефектами средней линии с различной степенью дефицита других функций гипофиза. Наследственные формы дефицита ГР, которые влияют на дифференцировку гипофиза, являются результатом различных дефектов гена ГР, СРФ или рецептора ГР. *Классический дефицит ГР* означает минимальную или отсутствующую секрецию ГР; но многие дети маленького роста имеют промежуточные формы снижения секреции ГР. Приобретенный дефицит ГР, вызывающий позднюю задержку роста, указывает на возможность **опухоли** гипоталамуса или гипофиза, которые могут сдавливать эту область (таблицы 173.2 и 173.3).

ТАБЛИЦА **173.3**	Дифференциальный диагноз и терапия низкорослости						
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК	**ГИПОПИТУИТАРИЗМ, ДЕФИЦИТ ГР**	**КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА**	**СЕМЕЙНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ**	**ДЕПРИВАЦИОННАЯ КАРЛИКОВОСТЬ**	**СИНДРОМ ТЁРНЕРА**	**ГИПОТИРЕОЗ**	**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ**
Положительный семейный анамнез	Редко	Часто	Всегда	Нет	Нет	Варьирует	Варьирует
Пол	Оба	Чаще у мужчин, чем у женщин	Оба	Оба	Женский	Оба	Оба
Лицо	Незрелое или с дефектами средней линии (расщелина нёба, дисплазия зрительных структур)	Незрелое	Норма	Норма	Лицо Тёрнера или норма	Грубые черты (кретинизм, если гипотиреоз врожденный)	Норма
Половое развитие	Задержка	Задержка	Норма	Может запаздывать	Женский препубертат	Обычно задержка, может быть преждевременным при тяжелом гипотиреозе	Задержка
Костный возраст	Отстает	Отстает	Норма	Обычно отстает, могут присутствовать линии остановки роста	Отстает	Отстает	Отстает
Прорезывание зубов	Запоздалое	Норма, но задержка обычна	Норма	Варьирует	Норма	Запоздалое	Норма или запоздалое
Гипогликемия	Варьирует	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Кариотип	Норма	Норма	Норма	Норма	45,X; или частичная делеция X-хромосомы; или мозаичный	Норма	Норма
Свободный T_4	Низкий при дефиците ТРГ или норма	Норма	Норма	Норма или низкий	Норма, гипотиреоз может быть приобретенным	Низкий	Норма
Стимулированный ГР	Низкий	Норма для костного возраста	Норма	Возможен низкий или высокий, если пациент недоедает	Обычно норма	Низкий	Обычно норма
ИФР-1	Низкий	Норма или низкий для хронологического возраста	Норма	Низкий	Норма	Низкий	Низкий или норма (зависит от статуса питания)
Терапия	Восполнение дефицита	Ободрение; половые стероиды для стимуляции полового развития у отдельных пациентов	Нет	Смена обстановки на более благоприятную	Замещение половых гормонов, ГР; возможно, оксандролон	T_4	Лечение недоедания, органной недостаточности (диализ, пересадка органа, кардиотоники, инсулин)

* Возможен при дефиците ГнРГ, КРГ или ТРГ.
Сокращения: ГР — гормон роста, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон, Т4 — тироксин, ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон.

Клинические проявления

Младенцы с врожденным дефицитом ГР достигают нормальной или почти нормальной длины тела и веса к рождению, но после рождения рост замедляется, это наиболее заметно после возраста 2–3 лет. Такие дети все больше отстают в росте и обычно имеют повышенное отношение веса к росту. Тщательные измерения в течение первого года жизни могут указать на диагноз, но большинству пациентов диагноз ставится спустя несколько лет. Пациенты с классическим дефицитом ГР напоминают **ангелов** (**круглое лицо с незрелыми чертами**, высокий голос из-за недоразвитой глотки). Если нет тяжелой гипогликемии или дизрафизма (дефектов средней линии) головы, затрагивающих структуры, отвечающие за мышление, пациенты имеют нормально развитый интеллект и соответствующую возрасту речь. Младенцы мужского пола с изолированным дефицитом ГР с или без дефицита гонадотропина могут иметь микрофаллос (в растянутом состоянии < 2 см; норма 3–5 см) и гипогликемию натощак. Пациенты с недостатком адренокортикотропного гормона (АКТГ, стимулирует кортизол) в дополнение к дефициту ГР могут страдать от более тяжелой гипогликемии, поскольку кортизол также стимулирует глюконеогенез.

Редкой причиной задержки роста является резистентность или нечувствительность к ГР, вызванная аномальным количеством или функционированием ГР-рецепторов, или пострецепторным дефектом. Пациенты с аутосомно-рецессивным синдромом Ларона, включающем мутации ГР-рецепторов, имеют выступающий лоб, гипоплазию спинки носа, запоздалое прорезывание зубов, редкие волосы, голубоватые склеры, задержку созревания костей и остеопороз, прогрессирующее ожирение, гиперхолестеринемию и низкий уровень глюкозы. У них повышена сывороточная концентрация ГР, хотя концентрации ИФР-1 и ИФР-СБ3 низкие. Плохое питание (недоедание), лекарственные препараты (кортикостероиды) или тяжелое заболевание печени могут вызвать **приобретенную резистентность к ГР**, поскольку сывороточная концентрация ГР повышена, а ИФР-1 — снижена.

Диагноз

Если диагноз невозможно поставить на основании анамнеза, следует провести скрининговые тесты, которые должны включать метаболическую панель для оценки функции почек и печени, полный анализ крови для исключения анемии и тесты на целиакию, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), функциональные тесты щитовидной железы и анализ ИФР-1 и ИФР-СБ3 для детей до 3 лет. Необходим также анализ мочи для оценки функции почек и почечного канальцевого ацидоза. Девочкам следует провести кариотипирование для исключения синдрома Тёрнера. Костный возраст дает представление о зрелости скелета.

Если исключены хроническое заболевание и семейная низкорослость, а стандартные лабораторные тесты не показывают отклонений (таблица 173.4), выполняют два теста со стимуляцией ГР (см. таблицу 170.2). Тесты на ГР должны быть предложены пациенту с низким ростом (< 5-го процентиля и > 3,5 стандартного отклонения от среднего), низкими темпами роста (< 5-го процентиля для данного возраста), или если его рост, основываясь на костном возрасте, значительно ниже целевого после корректировки на семейные факторы.

ТАБЛИЦА 173.4 Скрининговые тесты при нарушениях роста

ТЕСТ	ОСНОВАНИЯ
Анализ крови	Анемия: дефицит питания, хронические заболевания, злокачественные опухоли
	Лейкопения: синдромы с нарушением функции костного мозга
	Тромбоцитопения: злокачественные опухоли, инфекции
СОЭ, СРБ	Инфекционное воспаление, воспалительные заболевания, злокачественные опухоли
Метаболическая панель (электролиты, почечные ферменты, АМК)	Признаки острой дисфункции печени, почек, надпочечников; водный и кислотно-щелочной статус
Каротин, фолаты, протромбиновое время; антитела при целиакии	Оценка мальабсорбции, целиакия
Анализ мочи с определением pH	Признаки дисфункции почек, гидратация, водно-солевой гомеостаз, почечный канальцевый ацидоз
Кариотип	Синдром Тёрнера (XO) и другие синдромы
МРТ головы	Опухоли гипоталамуса и гипофиза (краниофарингиома, глиома, герминома), врожденные дефекты средней линии
Костный возраст	Сравнение роста с костным возрастом, оценка потенциала роста
ИФР-1, ИФР-СБ3	Отражает статус гормона роста или питания
Свободный тироксин	Множественный дефицит гипофизарных гормонов, изолированный гипотиреоз
Пролактин	Повышен при дисфункции или деструкции гипоталамуса, снижен при патологиях гипофиза

Сокращения: АМК — азот мочевины крови, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста, ИФР-СБ3 — связывающий белок инсулиноподобного фактора роста, МРТ — магнитно-резонансная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

При классическом дефиците ГР у пациентов не происходит повышения сывороточной концентрации ГР в ответ на стимуляцию. У некоторых пациентов наблюдается секреция ГР после стимуляции, однако она не происходит спонтанно в течение дня или ночи. Тесты на секрецию ГР нечувствительны, не очень специфичны и достаточно вариабельны. В сомнительных случаях рабочим определением дефицита ГР может считаться ускоренный рост пациента после введения нормальной дозы ГР по сравнению с ростом до лечения.

Лечение

Дефицит ГР лечится назначением биосинтетического ГР на основе рекомбинантной ДНК. Доза титруется в соответствии со скоростью роста, весом пациента и уровнем ИФР-1. Лечение ГР сопряжено с риском эпифизеолиза головки бедренной кости, особенно у быстро растущих подростков, а также с риском псевдоопухоли мозга. Пациенты, у которых дефицит ГР связан с лечением злокачественной опухоли, имеют повышенный риск развития вторичной

опухоли при лечении гормоном роста. Риски и польза должны быть взвешены врачом и семьей до начала лечения.

Назначение ГР пациентам с нормальным ответом на стимуляционные тесты является спорным, поскольку, как уже указывалось, диагностические тесты несовершенны; если пациент растет очень медленно без альтернативного объяснения, в некоторых случаях применяют терапию ГР. Терапия ГР эффективна для увеличения скорости и достижения окончательного роста у больных с синдромом Тёрнера и хронической почечной недостаточностью; кроме того, ГР используется для лечения низкорослости и мышечной слабости у пациентов с синдромом Прадера — Вилли. Другие показания включают детей, маленьких для своего гестационного возраста, которые не догнали сверстников к 2 годам жизни, и длительное лечение пациентов с идиопатической низкорослостью, рост которых на 2,25 стандартного отклонения (и более) ниже среднего. Детям с выраженной низкорослостью необходима психологическая помощь. Хотя данные противоречивы, у детей, не получающих психологической поддержки, в дальнейшем хуже складываются семейные отношения, ниже удовлетворенность жизнью и профессиональные достижения.

ГЛАВА 174

Нарушения полового созревания

ФИЗИОЛОГИЯ

Стадии полового созревания и последовательность событий описаны в главе 67. Начало пубертата отмечается пубархе и гонадархе. Пубархе является результатом созревания надпочечников, или адренархе, и представляет собой появление лобковых волос; другие признаки включают жирность волос и кожи, акне, подмышечные волосы и появление запаха тела. Гонадархе характеризуется повышением секреции гонадами половых стероидов в результате созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Половые стероиды зависят от пола и включают тестостерон, секретируемый яичками, и эстрадиол и прогестерон, секретируемые яичниками. У мужчин физические признаки включают лобковые и подмышечные волосы, волосы на лице, увеличение мышечной массы, низкий голос, увеличение размера пениса и объема яичек. У женщин физическими признаками являются увеличение молочных желез, формирование женского типа фигуры, увеличение размера матки, и менархе с регулярным менструальным циклом.

Гипоталамический гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) продуцируется клетками дугообразного ядра, секретируется из срединного возвышения гипоталамуса в портальную систему гипофиза и достигает мембранных рецепторов гонадотропных клеток гипофиза, вызывая выработку и высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в циркуляцию. Мутации генов, кодирующих нейрокинин В и рецептор нейрокинина В, могут изменить время полового созревания. Нейрокинин В, вероятно, играет роль в регуляции секреции кисспептина, соединения, ответственного за высвобождение ГнРГ и, косвенно, высвобождение ЛГ и ФСГ. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось активна у плода и новорожденного, но подавляется в детстве до тех пор, пока ее активность не возобновится в начале пубертата.

У женщин ФСГ стимулирует овариальную продукцию эстрогена, а позже, в период пубертата, вызывает образование и поддержание желтого тела. У мужчин ЛГ стимулирует продукцию тестостерона в клетках Лейдига в пубертатный период. ФСГ стимулирует развитие и поддержание семенных канальцев. Гонады также продуцируют белок ингибин. Половые стероиды и ингибин подавляют секрецию гонадотропина. Взаимодействие продуктов гонад и ГнРГ модулирует сывороточные концентрации гонадотропина. ГнРГ высвобождается импульсами, которые варьируют во время развития и во время менструального периода. Эти импульсы обеспечивают периодическое высвобождение гонадотропина. С началом пубертата амплитуда импульсов гонадотропина и, в свою очередь, половых стероидов возрастает, сначала по ночам, затем в течение дня. Адренархе обычно происходит несколькими годами раньше гонадархе и проявляется возрастающими уровнями дегидроэпиандростерона (ДГЭА) или андростендиона в кровотоке. Сывороточные уровни ДГЭА повышаются за несколько лет до проявления его эффектов.

Типичная последовательность развития у девочек включает **телархе** (в результате гонадархе), за ним следует **пубархе** (в результате адренархе) и, наконец, **менархе** 2–3 года спустя. У мальчиков первым типичным событием является утончение мошонки, за которым следует увеличение яичек и появление лобковых волос (диаметр яичка > 2,5 см, объем > 4 мл). Большей частью увеличение яичек в период пубертата обусловлено созреванием семенных канальцев.

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Задержка полового созревания

Задержкой полового созревания считается отсутствие признаков полового развития до возраста 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков, проживающих в США (таблицы 174.1 и 174.2).

Конституциональная задержка роста и подросткового периода

У пациентов с конституциональной задержкой роста задерживается и начало полового созревания, а также рост костей (на 2 стандартных отклонения ниже среднего, что соответствует 1,5–2 годам возрастной задержки). Хотя рост отстает, он отстает параллельно нормальным процентилям возрастной кривой роста. Препубертатный надир, или снижение темпов роста перед началом пубертатного спурта, затягивается. Обнадеживающей является аналогичная задержка у одного из родителей или сиблинга. Спонтанное половое созревание обычно начинается у таких пациентов, когда костный возраст достигает 12 лет у мальчиков и 11 лет у девочек. Прежде чем ставится диагноз конституциональ-

ТАБЛИЦА **174.1**	Классификация задержки полового созревания и полового инфантилизма
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА И ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ	
ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ	
Нарушения центральной нервной системы	
Опухоли (краниофарингиома, германома, глиома, пролактинома)	
Врожденные мальформации	
Лучевая терапия	
Другие причины	
Изолированный дефицит гонадотропина	
Синдром Кальмана (аносмия-гипосмия)	
Другие нарушения	
Идиопатические и генетические формы множественного дефицита гормонов гипофиза	
Различные нарушения	
Синдром Прадера — Вилли	
Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля	
Функциональный дефицит гонадотропина	
• Хроническое системное заболевание или недоедание	
• Гипотиреоз	
• Синдром Кушинга	
• Сахарный диабет	
• Гиперпролактинемия	
• Нервная анорексия	
• Психогенная аменорея	
Нарушения полового созревания и позднее менархе у спортсменок и балерин (аменорея физических нагрузок)	
ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ	
Синдром Клайнфельтера (дисгенезия семенных канальцев) и его варианты	
Другие формы первичной дисфункции яичек	
Анорхия и крипторхизм	
Синдром дисгенезии гонад и его варианты (синдром Тёрнера)	
Другие формы первичной дисфункции яичников	
Дисгенезия гонад XX и XY	
Семейная и спорадическая дисгенезия гонад XX и ее варианты	
Семейная и спорадическая дисгенезия гонад XY и ее варианты	
Синдром Нунан	
Галактоземия	

Модифицировано из: *Grumbach MM, Styne DM. Puberty*. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

ной задержки пубертата, должны быть исключены другие причины. В таких случаях пациента необходимо уверить, что с ним все в порядке. Во взрослом возрасте пациенты обычно достигают нормального роста для своего генетического потенциала. В некоторых случаях мальчикам показана терапия низкими дозами тестостерона в течение нескольких месяцев, если костный возраст соответствует 11–12 годам. Лечение дольше 4–8 месяцев не требуется, поскольку обычно начинается эндогенная выработка гормонов. Мальчикам, у которых эндогенная выработка гормонов не происходит, требуется обследование для выявления других возможных причин гипогонадизма. Лечение эстрогенами использовалось у девочек с конституциональной задержкой пубертата, однако исследования, которые продемонстрировали бы преимущества такого лечения, не проводились. Молодые женщины с задержкой пубертата должны обследоваться для выявления причин первичной аменореи.

Гипогонадотропный гипогонадизм

Гипогонадотропный гипогонадизм, как причину задержки или отсутствия пубертата, бывает трудно отличить от конституциональной задержки (таблицы 174.1 и 174.2). Гипогонадотропный гипогонадизм препятствует спонтанному входу в гонадархе; адренархе в некоторой степени обычно присутствует. На протяжении детства и раннего подросткового периода пациенты с гипогонадотропным гипогонадизмом обычно имеют нормальные пропорции и рост. Когда они достигают взрослого возраста, у них могут развиться евнухоидные пропорции, поскольку их длинные кости длиннее нормальных, что приводит к соотношению верхнего и нижнего сегментов тела ниже нижнего предела нормы 0,9; размах рук у них больше, чем рост.

Изолированный дефицит гонадотропина



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Задержка полового созревания
Ожирение

Нарушения, которые могут привести к гипогонадизму, включают врожденный гипопитуитаризм, например при дефектах средней линии, опухолях, инфильтративных заболеваниях (гемохроматоз) и многих синдромах, включая синдромы Лоренса — Муна — Барде — Бидля, Прадера — Вилли и Кальмана. Если неспособность секретировать гонадотропин не сопровождается другими аномалиями гипофиза, говорят об изолированном дефиците гонадотропина (почти всегда является результатом отсутствия ГнРГ). Пациенты нормально растут до периода пубертатного ростового спурта, когда их рост не ускоряется. Существует несколько генных мутаций, ассоциированных с гипогонадизмом, но они являются редкими (*GnRH1, DAX1, TAC3, FGF8* и другие).

При **синдроме Кальмана** изолированный дефицит гонадотропина сочетается с нарушениями обоняния. При этом существует генетическая гетерогенность: некоторые пациенты имеют сниженное обоняние, у других отмечается аномальная репродукция или и то и другое. Большинство случаев являются спорадическими, но ряд пациентов имеет мутации гена *KAL1* на участке Xp22.3 (на X хромосоме), *KAL2* (8p11.2) или *KAL3* (20p13). Мутации приводят к неправильной локализации ГнРГ нейронов в примитивной назальной области, не позволяя им мигрировать к своей обычной локализации в медиальном базальном гипоталамусе. На МРТ обонятельный бугорок и обонятельные борозды часто не визуализируются. Другие симптомы включают парадоксальное движение кистей рук, когда одна кисть копирует движения другой, укороченную четвертую пястную кость и отсутствие почки.

ТАБЛИЦА 174.2 Дифференциальные диагностические признаки задержки полового созревания и полового инфантилизма

ПРИЧИНА (НАРУШЕНИЕ)	РОСТ	ГОНАДОТРОПИН ПЛАЗМЫ	ГНРГ ТЕСТ: ЛГ ОТВЕТ	УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПЛАЗМЕ	УРОВЕНЬ ДГЭА В ПЛАЗМЕ	КАРИОТИП	ОБОНЯНИЕ
Конституциональная задержка роста и подросткового периода	Низкий для хронологического возраста, обычно соответствует костному возрасту	Препубертатный, позже пубертатный	Препубертатный, позже пубертатный	Препубертатный, позже пубертатный	Низкий для хронологического возраста, соответствует костному возрасту	Норма	Норма
ГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ							
Изолированный дефицит гонадотропина	Норма, отсутствует пубертатное ускорение роста	Низкий	Препубертатный или отсутствует	Низкий	Соответствует хронологическому возрасту	Норма	Норма
Синдром Кальмана	Норма, отсутствует пубертатное ускорение роста	Низкий	Препубертатный или отсутствует	Низкий	Соответствует хронологическому возрасту	Норма	Аносмия или гипосмия
Идиопатический множественный дефицит гормонов гипофиза	Низкорослость, плохой рост с раннего детства	Низкий	Препубертатный или отсутствует	Низкий	Обычно низкий	Норма	Норма
Опухоли гипоталамуса/гипофиза	Снижение скорости роста с поздним дебютом	Низкий	Препубертатный или отсутствует	Низкий	Норма или низкий для хронологического возраста	Норма	Норма
ПЕРВИЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ГОНАД							
Синдром дисгенезии гонад и его варианты	Низкорослость с раннего детства	Высокий	Гиперответ для данного возраста	Низкий	Нормальный для хронологического возраста	XO или вариант	Норма
Синдром Клайнфельтера и его варианты	Норма или высокий	Высокий	Гиперответ в период пубертата	Низкий или норма	Нормальный для хронологического возраста	XXY или вариант	Норма
Семейная XX- и XY-дисгенезия гонад	Норма	Высокий	Гиперответ для данного возраста	Низкий	Нормальный для хронологического возраста	XX или XY	Норма

Сокращения: ГнГР — гонадотропин-рилизинг-гормон, ДГЭА — дигидроэпиандростерон, ЛГ — лютеинизирующий гормон.
(Источник: *Grumbach MM, Styne DM. Puberty*. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.)

Аномалии центральной нервной системы

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея
Задержка полового созревания

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС), включающие аденому гипофиза, глиому, пролактиному или краниофарингиому, являются важными причинами дефицита гонадотропина. Краниофарингиома обычно развивается в подростковом возрасте и может вызвать дефицит любых гормонов передней и задней доли гипофиза. Краниофарингиомы имеют тенденцию к кальцификации, вызывая эрозию турецкого седла при распространении. Они могут ущемить зрительный перекрест, приводя к битемпоральной гемианопсии и атрофии зрительного нерва. Другие опухоли, которые могут повлиять на половое развитие, включают астроцитомы и глиомы.

Идиопатический гипопитуитаризм представляет собой врожденное отсутствие различных комбинаций гипофизарных гормонов. Связанные с ним гены включают *HESX1, PROP1, POU1F(PIT1), LHX3, LHX4, TBX19, SOX2* и *SOX3*. Хотя это нарушение может быть частью семейных сочетаний с Х-сцепленным или аутосомно-рецессивным наследованием, чаще встречаются спорадические типы врожденного идиопатического гипопитуитаризма. Врожденный гипопитуитаризм может проявляться у мальчиков дефицитом гормона роста (ГР) и ассоциированным дефицитом гонадотропина с микрофаллосом или с гипогликемией и судорогами, особенно если он сопровождается также дефицитом адренокортикотропного гормона и ГР.

Синдромы гипогонадотропного гипогонадизма

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея
Задержка полового созревания

Снижение функции гонадотропина происходит при добровольном соблюдении диеты, недоедании или хронических болезнях, которые приводят к потере веса до менее 80% идеального. **Нервная анорексия** характеризуется кардинальной потерей веса и психическими расстройствами (см. главу 70). У таких девочек часто обнаруживается первичная или вторичная аменорея, а половое развитие

минимальное или отсутствует, в зависимости от уровня потери веса и возраста начала. Восстановление веса до идеального может не сразу привести к регрессии заболевания. Повышенная физическая активность, даже без значительной потери веса, может привести к снижению частоты менструаций и дефициту гонадотропина при **аменорее спортсменок**; когда физическая активность прекращается, менструальная функция восстанавливается. Хронические или системные заболевания (муковисцидоз, сахарный диабет, воспалительное заболевание кишечника или гематологические нарушения) могут привести к задержке пубертата или аменорее из-за дисфункции гипоталамуса. **Гипотиреоз** останавливает половое созревание и наступление менструаций. И наоборот, тяжелый первичный гипотиреоз может привести к преждевременному половому созреванию.

Гипергонадотропный гипогонадизм



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Задержка полового созревания
Гинекомастия

Гипергонадотропный гипогонадизм характеризуется повышенным уровнем гонадотропина и низкими уровнями половых стероидов, которые являются результатом первичной дисфункции гонад. Это хроническое состояние почти всегда диагностируется после отсутствия нормального гонадархе; его трудно заподозрить в детском возрасте. Гонадотропин обычно не превышает нормальные значения до примерного возраста начала пубертата.

Нефункциональные яичники диагностируются по повышенным уровням гонадотропина. **Синдром Тёрнера** является частой причиной дисфункции яичников и низкорослости. Классический кариотип 45,XO, но возможны аномалии X-хромосомы или мозаицизм. Частота синдрома Тёрнера 1 : 2000 или 1 : 3000 новорожденных. Признаки синдрома у девочек могут не быть очевидными при осмотре или из анамнеза. Диагноз должен быть заподозрен у всех низкорослых девочек без семейной предрасположенности. Пациенты с другими типами дисгенезии гонад или галактоземией, а также пациенты после лучевой или химиотерапии по поводу злокачественной опухоли также могут иметь нефункциональные яичники.

Синдром Клайнфельтера (дисгенезия семенных канальцев) является самой частой причиной **дисфункции яичек**. Кариотип 47,XXX, но возможны варианты с большим числом X-хромосом. Частота синдрома 1 : 500 или 1 : 1000 новорожденных мальчиков. Уровни тестостерона могут быть близки к нормальным, по крайней мере до середины пубертата, поскольку функция клеток Лейдига может сохраняться, однако функция семенных канальцев утрачена, что приводит к бесплодию. Часто уровни ЛГ нормальные или повышены, однако уровни ФСГ явно повышены. Возраст начала пубертат обычно нормальный, но вторичные половые изменения могут не прогрессировать из-за нарушения функции клеток Лейдига.

Первичная аменорея



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея
Задержка полового созревания

Помимо уже упомянутых, отсутствие менструаций может иметь и другие причины. Синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера (врожденное отсутствие матки) встречается у 1 из 4000–5000 новорожденных девочек. Анатомическая обструкция в виде неперфорированной девственной плевы или влагалищной перегородки приводят к отсутствию менструаций при нормальном вторичном половом развитии. Полный синдром **андрогенной нечувствительности** включает нормальную феминизацию, отсутствие лобковых и подмышечных волос и первичную аменорею. При этом синдроме все мюллеровы структуры, включая яичники, матку, фаллопиевы трубы и верхнюю треть влагалища, отсутствуют; кариотип 46,XY, и у пациенток могут присутствовать яички в брюшной полости.

Оценка

При отсутствии вторичных половых признаков после верхней границы пубертатного возраста следует измерить уровни сывороточного гонадотропина, чтобы определить, имеет ли пациент гипогонадотропный или гипергонадотропный гипогонадизм (таблица 174.2). Только на основании измерений гонадотропина трудно разграничить конституциональную задержку и гипогонадотропный гипогонадизм, поскольку уровни гонадотропина низкие в обоих случаях. Иногда необходимо наблюдение в течение нескольких месяцев или лет до подтверждения диагноза. Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек может быть полезным диагностическим инструментом при задержке полового созревания.

Лечение

Если задержка полового развития очевидна, показана заместительная терапия половыми стероидами. Девочкам назначают титрованные дозы чрескожного эстрадиола, низкие дозы перорального этинилэстрадиола или конъюгированные эстрогены до тех пор, пока не наступает прорывное кровотечение; с этого времени дозы назначаются циклами по 25 дней; с 20-го по 25-й день добавляется прогестационный агент (ацетат медроксипрогестерона, 5 мг), чтобы имитировать естественный рост половых гормонов и вызвать нормальную менструацию. Вместо этого после прорывного кровотечения могут использоваться комбинированные препараты, содержащие эстроген и прогестерон (пероральные контрацептивы). Мальчикам назначают энантат тестостерона (50–100 мг ежемесячно, с постепенным увеличением до 100–200 мг) внутримышечно раз в 4 недели. Этот начальный режим подходит пациентам с гипогонадотропным или гипергонадотропным гипогонадизмом; доза постепенно повышается до взрослой, что часто требует увеличения частоты инъекций. Вместо этого пациента можно перевести на ежедневные топические препараты тестостерона, чтобы уровень

был более стабильным. Пероральные препараты не используют из-за потенциальной гепатотоксичности. Пациенты с конституциональной задержкой полового созревания, которые согласно определению преодолели верхнюю возрастную границу начала пубертата, могут получать 3–6-месячный курс низких доз половых (соответственно полу) стероидов, чтобы посмотреть, не наступит ли спонтанное половое созревание. Этот курс можно повторить еще один раз без опасений ненужного прогрессирования костного возраста.

Все пациенты с любой формой задержки пубертата имеют повышенный риск снижения плотности костей, поэтому должны получать достаточные количества кальция. Пациенты с гипогонадотропным гипогонадизмом могут достичь фертильности при назначении терапии гонадотропином или пульсовой терапии рилизинг-гормонами гипоталамуса, которые вводятся через программируемую помпу в соответствующем режиме.

Цели терапии пациентов с синдромом Тёрнера состоят в стимулировании роста экзогенным человеческим ГР, а также вторичных половых признаков и менструаций с помощью низкодозной циклической гормонозаместительной терапии (эстроген/прогестерон). Пациентки с синдромом Тёрнера успешно донашивали беременность с эндокринной поддержкой после оплодотворения *in vitro* донорской яйцеклетки.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Преждевременное половое созревание у мальчиков
Преждевременное половое созревание у девочек

Классификация

Классическое определение **преждевременного полового созревания** включает появление признаков полового созревания до возраста 9 лет у мальчиков и 8 лет у девочек (таблицы 174.3 и 174.4). Исследования, проведенные за последние 15–20 лет в Европе и США, показывают более раннее развитие у девочек молочных желез по сравнению с историческими данными. Исследования свидетельствуют о более раннем начале полового созревания у американских девочек 1980–1990-х годов по сравнению с 1930–1940-ми годами. Однако возраст менархе остается прежним или чуть более ранним. Таким образом, временной промежуток между развитием молочных желез и началом менструаций увеличивается. Эти данные могут быть отражением влияния экзогенных факторов и образа жизни на типичную последовательность пубертатных событий.

Центральное преждевременное половое созревание (ГнРГ-зависимое)

При центральном преждевременном половом созревании каждый эндокринный и физический аспект пубертата нормальный, но наступает слишком рано; эти аспекты включают высокий рост; опережающий костный возраст, соответ-

ТАБЛИЦА 174.3 Классификация преждевременного полового созревания

ИСТИННОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ ИЛИ ПОЛНОСТЬЮ ИЗОСЕКСУАЛЬНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ
Идиопатическое истинное преждевременное половое созревание
Опухоли ЦНС
Гамартомы (эктопические импульсные генераторы ГнРГ)
Другие опухоли
Другие заболевания ЦНС
Истинное преждевременное половое созревание после лечения врожденной вирилизирующей гиперплазии надпочечников
НЕ ПОЛНОСТЬЮ ИЗОСЕКСУАЛЬНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ (ГнРГ-НЕЗАВИСИМОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ)
Мужчины
ХГЧ-секретирующие опухоли (ХГЧ-зависимое преждевременное половое созревание)
Опухоли ЦНС (герминома, хориоэпителиома, тератома)
Опухоли за пределами ЦНС (гепатобластома)
ЛГ-секретирующая аденома гипофиза
Повышенная секреция андрогенов надпочечником или яичком
Врожденная гиперплазия надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11-гидроксилазы)
Вирилизирующая неоплазма надпочечников
Аденома клеток Лейдига
Семейное мужское преждевременное половое созревание
Женщины
Эстроген-секретирующие неоплазмы надпочечников или яичников
Кисты яичников
Мужчины и женщины
Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта
Первичный гипотиреоз
Синдром Пейтца — Егерса
Ятрогенное преждевременное половое созревание
ВАРИАЦИИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ
Преждевременное телархе
Преждевременное менархе
Преждевременное адренархе
Подростковая гинекомастия
КОНТРАСЕКСУАЛЬНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ
Мужчины (феминизация)
Неоплазма надпочечников
Повышенная экстрагладулярная конверсия циркулирующих стероидов в эстрогены
Женщины (вирилизация)
Врожденная гиперплазия надпочечников, дефицит P-450c21, P-450c11, дефицит 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы
Вирилизирующая неоплазма надпочечников
Вирилизирующая неоплазма яичников (арренобластома)

Сокращения: ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ЦНС — центральная нервная система.
(Источник: *Grumbach MM, Styne DM. Puberty*. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.)

ТАБЛИЦА 174.4 Дифференциальный диагноз преждевременного полового созревания

ПРИЧИНА/ НАРУШЕНИЕ	КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОНАДОТРОПИНА В СЫВОРОТКЕ*	ЛГ-ОТВЕТ НА ГНРГ	КОНЦЕНТРАЦИИ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В СЫВОРОТКЕ	РАЗМЕР ГОНАД	КОММЕНТАРИИ
Истинное преждевременное половое созревание	Пубертатные значения	Пубертатный	Пубертатные значения тестостерона или эстрадиола	Нормальное пубертатное увеличение яичек или яичников и матки (по данным УЗИ)	МРТ головы для исключения опухоли или других аномалий ЦНС; остеосцинтиграфия для выявления синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта
Неполное преждевременное половое развитие					
МУЖЧИНЫ					
Опухоль, постоянно секретирующая гонадотропин	Высокий ХГЧ (низкий ЛГ)	Препубертатный (подавленный)	Пубертатные значения тестостерона	Небольшое или умеренное единообразное увеличение яичек	Гепатомегалия указывает на гепатобластому; МРТ головы при подозрении на гонадотропин-секретирующую опухоль ЦНС
Опухоль клеток Лейдига	Подавлена	Подавленный	Очень высокий тестостерон	Неправильное асимметричное увеличение яичек	
Семейное мужское преждевременное половое созревание	Подавлена	Подавленный	Пубертатные значения тестостерона	Яички симметричны и > 2,5 см, но меньше ожидаемого для пубертатного развития; возможен сперматогенез	Семейная черта; возможно, сцепленный с полом аутосомно-доминантный признак
Раннее адренархе	Препубертатные значения	Препубертатный	Препубертатный тестостерон; значения ДГЭАС соответствуют лобковым волосам стадии 2 по Таннеру	Яички препубертатного размера	Дебют после 6 лет; чаще у детей с травмой мозга
ЖЕНЩИНЫ					
Гранулезоклеточная опухоль (клиника может напоминать фолликулярную кисту)	Подавлена	Подавленный	Очень высокий эстрадиол	Яичники увеличены при осмотре или по данным КТ, МРТ или УЗИ	Опухоль часто пальпируется при осмотре живота
Фолликулярная киста	Подавлена	Подавленный	От препубертатных до очень высоких значений эстрадиола	Яичники увеличены при осмотре или по данным КТ, МРТ или УЗИ	Единичная киста или повторные эпизоды; для исключения синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — обследование скелета или кожи
Феминизирующая опухоль надпочечника	Подавлена	Подавленный	Высокий эстрадиол и ДГЭАС	Яичники препубертатные	Односторонняя масса в области надпочечника
Раннее телархе	Препубертатные значения	Препубертатный	Значения эстрадиола от препубертатных до ранних пубертатных	Яичники препубертатные	Дебют до 3-летнего возраста
Раннее адренархе	Препубертатные значения	Препубертатный	Препубертатный эстрадиол; значения ДГЭАС соответствуют лобковым волосам стадии 2 по Таннеру	Яичники препубертатные	Дебют после 6 лет; чаще у детей с травмой мозга

* В сверхчувствительных тестах.
Сокращения: ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ДГЭАС — дегидроэпиандростерон-сульфат, КТ — компьютерная томография, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ЦНС — центральная нервная система.
(Модифицировано из: *Grumbach MM, Styne DM. Puberty*. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.)

ствующий соматическому возрасту; повышенную секрецию половых гормонов и пульсирующую секрецию гонадотропина; повышенный ответ ЛГ на ГнРГ. Клиническое течение центрального преждевременного полового развития может иметь волнообразный характер. Доброкачественный преждевременный пубертат является предположительным диагнозом у пациентов с **семейными** или **конституциональными** предпосылками. Если нет установленной причины, ставится диагноз идиопатического преждевременного полового созревания, которое чаще встречается у девочек,

чем у мальчиков. У девочек с ожирением раньше наступает адренархе и иногда менархе, чем у девочек с нормальным весом. По сравнению с девочками у мальчиков с преждевременным половым созреванием чаще отмечаются нарушения ЦНС, такие как опухоли и гамартомы, способствующие раннему пубертату.

Почти все заболевания, затрагивающие ЦНС, включая гидроцефалию, менингит, энцефалит, кисты в области над турецким седлом, травмы головы, эпилепсию, умственную отсталость, а также облучение, могут способствовать центральному преждевременному пубертату и должны учитываться при постановке диагноза. **Гамартомы** являются доброкачественными опухолями серого бугра, имеющие характерный вид на компьютерной томографии или МРТ; биопсия требуется редко. Масса ГнРГ нейронов секретирует ГнРГ, вызывая преждевременное половое развитие. Хотя гамартомы не являются истинными неоплазмами, они могут потребовать нейрохирургического вмешательства. Преждевременный пубертат, вызванный гамартомами, отвечает на медикаментозную терапию агонистами ГнРГ, поэтому хирургическое лечение показано редко.

ГнРГ-независимое преждевременное половое созревание



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Преждевременное половое созревание у девочек

Самой частой причиной ГнРГ-независимого преждевременного полового созревания является **синдром Мак-Кьюна — Олбрайта**, который чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и включает раннее гонадархе, аномалии костей с полиостотической фиброзной дисплазией и гиперпигментированными кожными пятнами (пятна «кофе с молоком»). Преждевременное гонадархе является результатом гиперфункции яичников, иногда с образованием кист, что приводит к эпизодической секреции эстрогена. Это нарушение вызвано постконцептуальной соматической мутацией во внутриклеточной сигнальной системе G белка (а именно G_{sa}, что приводит к нерегулируемой конститутивной активации аденилатциклазы и цАМФ в отсутствие стимуляции трофическим гормоном) в клетках яичников, костей и кожи; другие эндокринные органы могут независимо гиперфункционировать по той же причине. В результате развиваются гипертиреоз, гиперадренализм или акромегалия. **Карциномы надпочечников** обычно секретируют надпочечниковые андрогены (ДГЭА); **аденомы надпочечников** могут вирилизировать ребенка в результате продукции андрогенов или феминизировать в результате продукции эстрогенов.

У мальчиков преждевременное гонадархе может развиться на базе редкого нарушения, называемого **«семейное мужское преждевременное половое созревание»**. Это созревание зародышевых клеток, вызванное Х-ограниченным доминантным дефектом, приводит к конститутивной выработке и секреции тестостерона, не требующей участия ЛГ или хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

ХГЧ-секретирующие опухоли стимулируют рецепторы ЛГ и повышают секрецию тестостерона. Эти опухоли могут иметь различную локализацию, включая шишковидную железу (дисгерминомы) или печень (гепатобластома).

Герминомы являются некальцифицирующимися опухолями гипоталамуса и шишковидной железы, которые часто продуцируют ХГЧ, способный вызвать преждевременное половое созревание у препубертатных мальчиков (ХГЧ перекрестно реагирует с рецепторами ЛГ из-за сходства структуры ЛГ и ХГЧ). **Глиомы зрительного нерва и гипоталамуса** (с или без нейрофиброматоза), астроцитомы и эпендимомы также могут привести к преждевременному половому созреванию, разрушая негативные барьеры областей ЦНС, которые в норме ингибируют развитие пубертата в детстве. Лечение этих опухолей может потребовать лучевой терапии, которая значительно повышает риск гипопитуитаризма.

Овариальные кисты могут развиться один раз, но могут быть рецидивирующими. Высокие значения сывороточного эстрогена при этом могут имитировать опухоли яичников. **Врожденная гиперплазия надпочечников** является причиной вирилизации у девочек (см. главу 177).

Оценка преждевременного полового созревания

Первым шагом в оценке преждевременного полового созревания является определение того, какие признаки нормального пубертата присутствуют у ребенка (см. главу 67), и присутствуют ли эффекты эстрогенов или андрогенов (таблица 174.4). У девочек эффекты эстрогенов проявляются развитием молочных желез, увеличением размера матки и, наконец, менархе. И у девочек, и у мальчиков эффект андрогенов проявляется взрослым запахом тела, появлением лобковых и подмышечных волос, сальностью кожи и акне. У мальчиков важно отметить увеличение размера яичек более 2,5 см в диаметре (объем 4 мл), что свидетельствует о гонадархе. Если яички не увеличены, но развивается маскулинизация, источником андрогенов могут быть надпочечники или внешние факторы.

Лабораторная оценка включает определение уровней надпочечниковых андрогенов и половых стероидов (тестостерона, эстрадиола, ДГЭАС [дегидроэпиандростерон-сульфата]) и исходной концентрации гонадотропина. Изначально природа секреции гонадотропина характеризуется низкой секреторной скоростью на протяжении детства и импульсной секрецией у подростков и взрослых. Если исходные значения гонадотропина повышены в пределах пубертатного диапазона, вероятно центральное преждевременное половое созревание. Если исходные значения низкие, нельзя сделать немедленный вывод о том, является преждевременное половое созревание ГнРГ-зависимым или ГнРГ-независимым. Разграничение этих двух форм часто требует оценки ответа гонадотропина на ГнРГ стимуляцию. Препубертатный ответ включает преимущественно ФСГ, в пубертатный — преимущественно ЛГ. Определение тиреоидных гормонов также важно, поскольку тяжелый первичный гипотиреоз может вызвать неполное преждевременное половое созревание. Если есть подозрение на аномалии ЦНС или опухоли (ЦНС, печени, надпочечников, яичников или яичек), показано проведение МРТ мозга и гипофиза

с контрастным веществом или без. МРТ также рекомендуется пациентам с центральным преждевременным половым созреванием, однако результаты у девочек старше 6 лет, как правило, отрицательные; у мальчиков, а также у девочек до 6 лет риск повреждений ЦНС как причины преждевременного полового созревания достаточно высок.

Лечение

Суперактивные аналоги ГнРГ длительного действия (депо леупролида, депо гистрелина) являются лечением выбора при центральном преждевременном половом созревании. Они подавляют секрецию гонадотропина, снижая количество ГнРГ рецепторов на гонадотропных клетках гипофиза (таблица 174.5), возвращая секрецию гонадных гормонов к препубертатному уровню. Мальчики с ГнРГ-независимым преждевременным созреванием клеток Лейдига и половых клеток не отвечают на аналоги ГнРГ и требуют назначения ингибиторов синтеза тестостерона (например, кетоконазола), антиандрогенов (спиронолактона) или ингибитора ароматазы (тестолактон или летрозол). Пациентам с преждевременным половым созреванием, вызванным гормон-секретирующей опухолью, требуется хирургическое удаление опухоли, если это возможно. Преждевременное половое созревание при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта является ГнРГ-независимым и не отвечает на терапию аналогами ГнРГ. В этом случае назначаются тестолактон и антиандрогены или антиэстрогены, такие как тамоксифен, или ингибиторы ароматазы (летрозол).

ВАРИАЦИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Изолированное раннее телархе (преждевременное развитие молочных желез)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Преждевременное половое созревание у девочек

Доброкачественное преждевременное телархе представляет собой одностороннее или двустороннее увеличение ткани молочной железы у девочек в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Другие признаки пубертата или влияния избытка эстрогенов (влагалищные кровотечения, загущение влагалищных секретов, увеличение скорости роста или опережающий костный возраст) отсутствуют. Следует исключить проглатывание эстроген-содержащих веществ или попадание эстрогенов на кожу. Лабораторные исследования обычно не требуются, но УЗИ малого таза может быть показано для исключения заболеваний яичников. Девочки с таким нарушением должны проходить регулярное обследование (каждые 6–12 месяцев), чтобы убедиться, что телархе не является признаком развивающегося преждевременного полового созревания. Прогноз благоприятный: если нет других признаков преждевременного пубертата, лечение не требуется.

Гинекомастия

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гинекомастия

Развитие ткани молочной железы у мальчиков называется «гинекомастия» и может присутствовать в некоторой степени у 45–75% нормальных мальчиков пубертатного возраста. Андрогены обычно превращаются в эстрогены в процессе ароматизации; в ранний пубертатный период вырабатывается умеренное количество эстрогенов, поэтому эффект эстрогенов на этой стадии преобладает над эффектом андрогенов. Позже количество андрогенов увеличивается и эффекты эстрогенов, образовавшихся в процессе ароматизации, становятся незаметными. Гинекомастия может быть проявлением синдрома Клайнфельтера. Препубертатная гинекомастия указывает на необычные источники эстрогенов: экзогенные (пероральное или чрескожное по-

ТАБЛИЦА 174.5 Фармакологическая терапия преждевременного полового созревания

НАРУШЕНИЕ	ЛЕЧЕНИЕ	ДЕЙСТВИЕ И ОБОСНОВАНИЕ
ГнРГ-зависимое истинное или центральное преждевременное половое созревание	ГнРГ-агонисты	Десенсибилизация гонадотропных клеток; блокирование действия эндогенного ГнРГ
ГнРГ-независимое неполное преждевременное половое созревание		
Девочки		
Автономные овариальные кисты	Медроксипрогестерона ацетат	Ингибирование овариального стероидогенеза; регрессия кист (ингибирование секреции ФСГ)
Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта	Медроксипрогестерона ацетат	Ингибирование овариального стероидогенеза; регрессия кист (ингибирование секреции ФСГ)
Мальчики	Тестолактон*	Ингибирование Р-450-ароматазы; блокирование синтеза эстрогенов
Семейное ГнРГ-независимое преждевременное половое созревание с ранним созреванием клеток Лейдига	Кетоконазол* Спиронолактон* или флутамид и тестолактон Медроксипрогестерона ацетат*	Ингибирование Р-450с17 (в основном 17,20-лиазной активности) Антиандрогенное ингибирование ароматазы; блокирование синтеза эстрогенов Ингибирование тестикулярного стероидогенеза

* При истинном преждевременном половом созревании может быть добавлен ГнРГ-агонист.
Сокращения: ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.
(Модифицировано из: *Grumbach MM, Kaplan SL. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity.* Acta Paediatr Jpn. 1988; 30 (Suppl): 155.)

падание в организм с пищей или мазями) или эндогенные (аномальная функция надпочечников или яичников или усиленная периферическая ароматизация).

Изолированное раннее адренархе



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея
Преждевременное половое созревание у мальчиков
Преждевременное половое созревание у девочек

Изолированное появление лобковых волос до возраста 6–7 лет у девочек и 9 лет у мальчиков называется **преждевременным пубархе**, которое является следствием раннего адренархе. Это явление встречается достаточно часто. Если лобковые волосы сопровождаются признаками вирилизации (увеличение клитора или пениса, или опережающий костный возраст) или другими признаками полового созревания (акне, быстрый рост или изменения голоса), необходимо тщательное обследование для выяснения причин. Измерения сывороточного тестостерона, 17-гидроксипрогестерона и ДГЭАС позволяют установить возможность врожденной гиперплазии надпочечников. УЗИ может выявить гиперплазированные надпочечники или вирилизирующую опухоль надпочечников или яичников. У большинства пациентов с изолированными лобковыми волосами не происходит дальнейшей вирилизации, но раньше наступает адренархе (пубархе) из-за ранней активации секреции ДГЭА надпочечниками. Созревание скелета, оцениваемое по возрасту костей, может быть слегка опережающим, а рост выше обычного, но концентрация тестостерона нормальная. Уровни ДГЭА высокие для препубертатного возраста, но соответствуют стадиям полового развития II и III по классификации Таннера. Согласно некоторым исследованиям раннее адренархе у девочек связано с развитием синдрома поликистоза яичников и нерегулярными менструациями в подростковом возрасте.

ГЛАВА **175**

Болезни щитовидной железы

ФИЗИОЛОГИЯ И РАЗВИТИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), трипептид, синтезируемый в гипоталамусе, стимулирует высвобождение гипофизарного тиреотропного гормона (ТТГ). Гипофизарный ТТГ является гликопротеином, стимулирующим синтез и высвобождение тиреоидных гормонов щитовидной железой. Функция щитовидной железы развивается в три стадии. В конце первого триместра железа опускается со дна примитивной ротовой полости на свое место в передней нижней части шеи. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось становится функциональной в конце второго триместра. Периферический метаболизм тиреоидных гормонов достигает зрелости в третьем триместре.

Тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3) и ТТГ не пересекают плаценту в значимых количествах, поэтому концентрации в фетальной сыворотке отражают фетальную секрецию и метаболизм. Материнские тиреоидные антитела, йодиды (включая радиоактивные) и принимаемые матерью препараты от гипотиреоза (метимазол и пропилтиоурацил) пересекают плаценту и оказывают влияние на функцию щитовидной железы плода. У младенцев, родившихся недоношенными или с внутриутробным ограничением роста, нормальные процессы созревания могут быть нарушены, и у них может быть выявлен гипотиреоз при стандартном скрининге новорожденных.

Щитовидная железа накапливает йод и связывает его с молекулами тирозина с образованием монойодтирозина или дийодтирозина с последующим образованием двух тирозинов T_4 или T_3. Основная фракция циркулирующего T_3 (примерно 2/3) образуется при периферическом дейодинировании (отщеплении одного атома йода) T_4, но некоторая часть образуется непосредственно в щитовидной железе. Конверсия T_4 в T_3 требует удаления одного атома йода из внешнего кольца тирозина; удаление йода из внутреннего кольца приводит к образованию реверсивного T_3, имеющего незначительный биологический эффект. Преимущественная конверсия T_4 в реверсивный T_3 происходит внутриутробно и при всех формах тяжелых заболеваний, включая респираторный дистресс-синдром, лихорадку, анорексию и голодание. Конверсия T_4 в T_3 возрастает сразу после рождения и происходит на протяжении жизни. T_4 и T_3 ковалентно связываются в сыворотке с белком-переносчиком, **тирозин-связывающим глобулином** и, в меньшей степени, альбумином. Только небольшие фракции (< 0,2%) T_4 и T_3 находятся в несвязанном состоянии; свободный T_4 (превращающийся в свободный T_3) и свободный T_3 биологически активны. Свободный T_3 оказывает метаболическое действие и обеспечивает отрицательную обратную связь с высвобождением ТТГ (рис. 175.1).

Сывороточный ТТГ повышается после рождения, но вскоре снижается до значений, считающихся нормальными для дальнейшей жизни. Секреция T_4 увеличивается после рождения в результате пика ТТГ и созревания метаболизма щитовидной железы. Для правильной интерпретации результатов функциональных тестов щитовидной железы необходимо сравнить их со скорректированными по возрасту нормативными данными. Это делается для постановки диагноза гипо- и гипертиреоза и корректировки терапии. Свободный T_4 является тестом выбора, поскольку устраняет эффект вариативности при связывании с белками, который может быть значительным.

В таблице 175.1 представлены результаты лабораторных тестов при различных типах нарушений тиреоидной функции. В обычных обстоятельствах концентрации ТТГ в плазме выше нормы указывают на первичный гипотиреоз, а концентрации ниже нормы чаще всего являются признаком гипертиреоза. Для оценки педиатрических заболеваний щитовидной железы иногда используют радиографическое исследование с использованием технеция-99m или йода-123. Оно может быть полезным для уста-

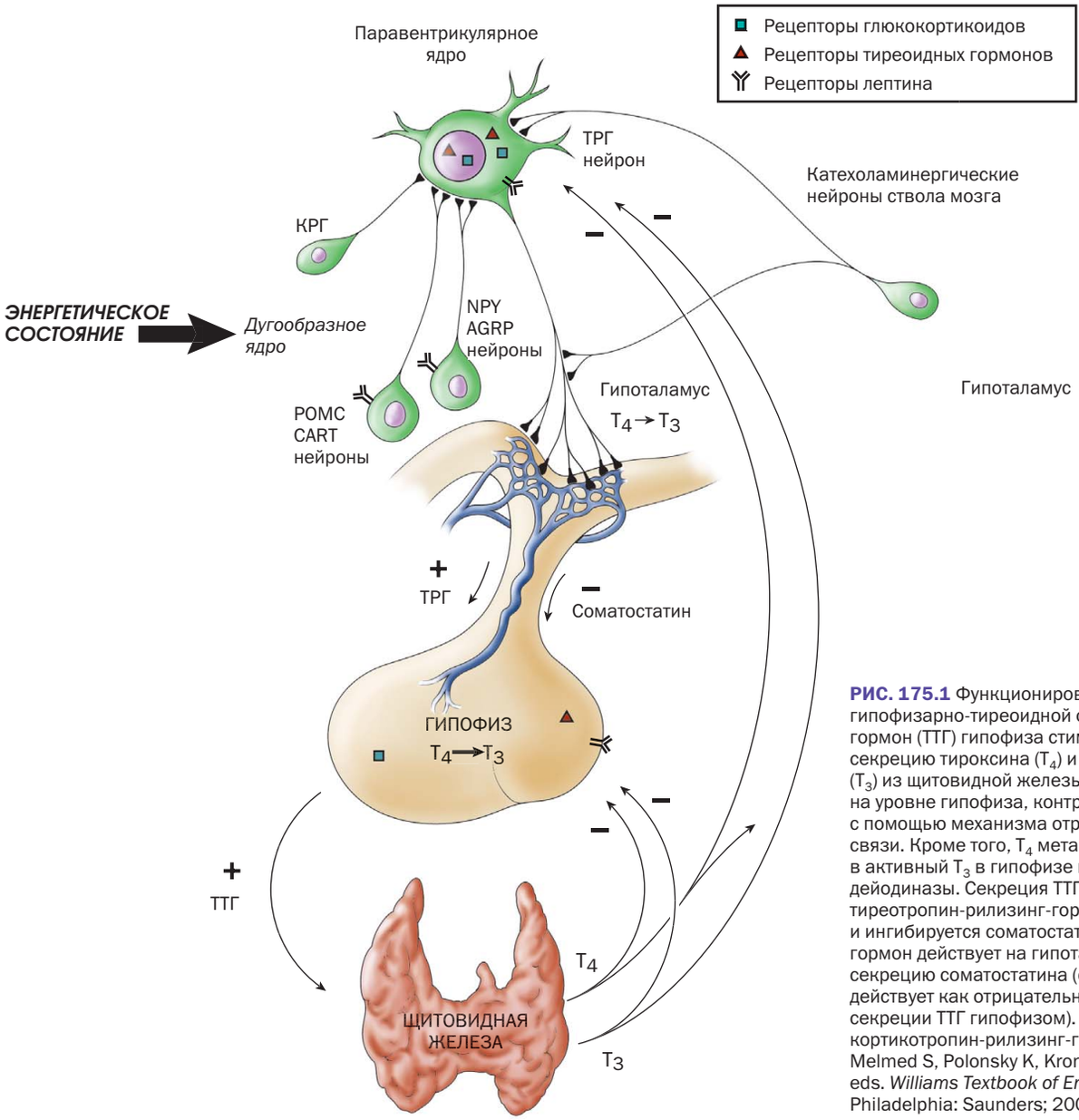


РИС. 175.1 Функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Тиреотропный гормон (ТТГ) гипофиза стимулирует секрецию тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) из щитовидной железы. Они действуют на уровне гипофиза, контролируя секрецию ТТГ с помощью механизма отрицательной обратной связи. Кроме того, T_4 метаболизируется в активный T_3 в гипофизе под действием дейодиназы. Секреция ТТГ стимулируется тиреотропин-рилизинг-гормоном гипоталамуса и ингибируется соматостатином. Тиреоидный гормон действует на гипоталамус, стимулируя секрецию соматостатина (соматостатин действует как отрицательный сигнал для секреции ТТГ гипофизом). *Сокращение:* КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон. (Источник: Melmed S, Polonsky K, Kronenberg H, Larsen R, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003: 101.)

новления агенезии щитовидной железы или эктопической тиреоидной ткани.

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипотиреоз

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость
Задержка полового созревания
Преждевременное половое созревание у мальчиков
Преждевременное половое созревание у девочек

Диагноз гипотиреоза ставится на основе сниженных уровней T_4 в сыворотке и может быть результатом заболеваний щитовидной железы (первичный гипотиреоз), аномалий гипофиза (вторичный гипотиреоз) или гипоталамуса (третичный гипотиреоз). Гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным и может ассоциироваться или не ассоциироваться с зобом (таблица 175.2).

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз встречается примерно у 1 на 2000–4000 живорожденных детей и вызывается дисгенезией (агенезией, аплазией, эктопией) или, реже, дисгормоногенезом (например, ферментным дефектом). Ткань щитовидной железы при этих спорадических нарушениях (если они не связаны с зобом) обычно не пальпируется. Дисгормоногенез, нарушение внутритиреоидного метаболизма, или врожденный гипотиреоз с зобом, встречается у 1 на 30 000 новорожденных. Зоб отражает врожденную метаболическую ошибку накопления йода или биосинтеза тиреоидных гормонов или трансплацентарный перенос антитиреоидных препаратов, принимаемых матерью. Обычные программы

ТАБЛИЦА 175.1 Результаты лабораторных тестов при различных типах нарушений функции щитовидной железы у детей

	СЫВОРОТКА			
АНОМАЛИЯ	**ОБЩИЙ T_4**	**СВОБОДНЫЙ T_4**	**СЫВОРОТОЧНЫЙ ТТГ**	**СЫВОРОТОЧНЫЙ ТСГ**
Первичный гипотиреоз	↓	↓	↑	Норма
Гипоталамический (ТРГ) третичный гипотиреоз	↓	↓	↓	Норма
Гипофизарный (ТТГ) вторичный гипотиреоз	↓	↓	↓	Норма
Дефицит ТСГ	↓	Норма	Норма	↑
Избыток ТСГ	↑	Норма	Норма	↓

* ТТГ может быть слегка повышен.
Сокращения: T_4 — тироксин, ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон, ТСГ — тироксин-связывающий глобулин, ТТГ — тиреотропный гормон.

неонатального скрининга во всех штатах США включают измерение ТТГ в пуповинной крови или крови, взятой из пятки. При положительном **скрининговом тесте** необходим немедленный подтверждающий тест на образце сыворотки. Низкий уровень свободного T_4 и высокий уровень ТТГ подтверждают диагноз.

Изолированный вторичный или третичный гипотиреоз встречается у 1 на 100 000 живых новорожденных; свободный T_4 при этом нормальный или низкий, как и ТТГ. При выявлении вторичного или третичного гипотиреоза показана оценка других гипофизарных гормонов, а также анатомии гипофиза и гипоталамуса с помощью МРТ. **Врожденный дефицит тироксин-связывающего глобулина** хотя и не является гипотиреоидным состоянием, встречается у 1 на 10 000 новорожденных и связан с низкой сывороточной концентрацией общего T_4, нормальной концентрацией ТТГ и свободного T_4. Это состояние является эутиреоидным и не требует лечения тиреоидными гормонами, поскольку является аномалией связывающего белка. Обычно это Х-сцепленный доминантный признак.

Клинические проявления врожденного гипотиреоза в ранний неонатальный период обычно незначительные, но могут стать более очевидными через несколько недель или месяцев после рождения. К этому моменту уже поздно убеждаться в том, что когнитивному развитию ребенка не нанесен вред, поэтому неонатальный скрининг является крайне важным для ранней диагностики и начала заместительной терапии не позднее первого месяца жизни. Проявления на разных стадиях после рождения включают гипотермию, акроцианоз, респираторный дистресс, большие роднички, вздутый живот, летаргию, проблемы с сосанием, продолжительную желтуху, отеки, пупочную грыжу, «пеструю» кожу, запор, крупный язык, сухость кожных покровов и хриплый плач. Тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в созревании и дифференцировке тканей, в том числе костей и мозга (в основном тиреоид-зависимое созревание мозга происходит в первые 2–3 года жизни [таблица 175.3]).

Когда лечение (левотироксин) начато в первый месяц жизни, прогноз для нормального интеллектуального развития отличный. Действующие скрининговые программы позволяют начать терапию спустя 1–2 недели после рождения. Если терапия начата после 6 месяцев, когда уже присутствуют признаки выраженного гипотиреоза, вероятность нормальной интеллектуальной функции значительно снижается. Рост улучшается на фоне заместительной терапии даже при запоздалом диагнозе. Дозы левотироксина меняются с возрастом: 10–15 мкг/кг у новорожденных, около 3 мкг/кг в более поздний детский период. При неонатальном гипотиреозе целью лечения является быстрое достижение концентрации свободного сывороточного T_4 выше половины нормы. Подавление ТТГ не наблюдается и не является необходимым во всех случаях, поскольку такое подавление может привести к избыточным дозам левотироксина.

ТАБЛИЦА 175.2 Причины гипотиреоза у младенцев и детей

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ПРОЯВЛЕНИЯ	ПРИЧИНА
Новорожденные	Отсутствие зоба	Дисгенезия или эктопия щитовидной железы Воздействие йодидов Дефицит ТТГ Дефицит ТРГ
	+ зоб	Врожденный дефект синтеза* или эффекта гормонов Прием матерью препаратов, способствующих развитию зоба (пропиотиоурацил, метимазол, йодиды) Выраженный дефицит йода (эндемический)
Дети	Отсутствие зоба	Дисгенезия щитовидной железы Цистиноз Гипоталамо-гипофизарная недостаточность Хирургическая операция по поводу тиреотоксикоза или другая операция на щитовидной железе
	Зоб	Тиреоидит Хашимото: хронический лимфоцитарный тиреоидит Врожденный дефект синтеза или эффекта гормонов Препараты, способствующие развитию зоба; инфильтративные процессы (саркоид, лимфома)

* Нарушенный транспорт йода, дефекты йодирования тиреоглобулина, дефекты йодтирозин-дегалогеназы, или дефектный тиреоглобулин, или его связывание с йодтирозином. *Сокращения:* ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон, ТТГ — тиреотропный гормон.

Приобретенный гипотиреоз

Этиология приобретенного гипотиреоза представлена в таблице 175.2. Клинические проявления могут быть выражены слабо. Гипотиреоз должен подозреваться у любого ребенка

ТАБЛИЦА 175.3	Симптомы и признаки гипотиреоза
ЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ	
Плохой рост	
Невыразительное лицо (толстые губы, большой язык, сплющенная спинка носа, периорбитальный отек)	
Сухая шелушащаяся кожа	
Редкие ломкие волосы	
Сниженное потоотделение	
Каротинемия	
Витилиго	
ЦИРКУЛЯТОРНЫЕ	
Синусовая брадикардия/блокада сердца	
Холодные конечности	
Непереносимость холода	
Бледность	
Изменения на ЭКГ, *низкий вольтаж* комплекса *QRS*	
НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ	
Мышечная слабость	
Гипотония: запор, вздутый живот	
Пупочная грыжа	
Миксидематозная кома (гиперкапния, гипотермия)	
Псевдогипертрофия мышц	
Миалгия	
Физическая и ментальная летаргия	
Задержка развития	
Запоздалая релаксационная фаза рефлексов	
Парестезии (ущемление нервов, карпальный туннельный синдром)	
Мозжечковая атаксия	
СКЕЛЕТНЫЕ	
Запаздывающий костный возраст	
Дисгенезия эпифизов, увеличенное отношение верхнего сегмента тела к нижнему	
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ	
Миксидема	
Серьезный выпот (плевральный, перикардиальный, асцит)	
Хриплый голос/плач	
Набор веса	
Нерегулярные менструации	
Артралгия	
Повышенная креатинкиназа	
Макроцитоз (анемия)	
Гиперхолестеринемия	
Гиперпролактинемия	
Преждевременное половое созревание в тяжелых случаях	

Сокращение: ЭКГ — электрокардиография.

со снижением темпов роста, особенно если оно не сопровождается потерей веса (таблица 175.3). Наиболее распространенной причиной приобретенного гипотиреоза у американских детей после младенческого периода является лимфоцитарный аутоиммунный тиреоидит (**тиреоидит Хашимото**). Во многих областях мира дефицит йода является причиной эндемического зоба (эндемического кретинизма). Недостаточность щитовидной железы может проявляться повышением ТТГ еще до снижения уровней T_4. В отличие от нелеченного врожденного гипотиреоза, приобретенный гипотиреоз не вызывает стойкого отставания в развитии.

Тиреоидит Хашимото

Тиреоидит Хашимото, также известный как *лимфоцитарный тиреоидит*, является распространенной причиной зоба и приобретенной болезни щитовидной железы старшего детского и подросткового возраста. Положительный семейный анамнез присутствует в 25–35% случаев. Причиной является аутоиммунный процесс, направленный против щитовидной железы с лимфоцитарной инфильтрацией и образованием лимфоидного фолликула и герминативного центра, предшествующего фиброзу и атрофии.

Клинические проявления включают твердый неболезненный эутиреоидный, гипотиреоидный и, редко, гипертиреоидный (хашитоксикоз) диффузный зоб, имеющий вид подкожной «гальки». Признаки и симптомы, которые могут значительно варьироваться, приведены в таблице 175.3. Начало обычно приходится на возраст старше 6 лет, заболеваемость наибольшая в подростковом возрасте с преобладанием у девочек. Ассоциированные аутоиммунные заболевания включают целиакию, сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковую недостаточность и гипопаратиреоз. **Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа** включает гипопаратиреоз, болезнь Аддисона, кожно-слизистый кандидоз и гипотиреоз. **Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа** включает болезнь Аддисона, сахарный диабет 1-го типа и часто гипотиреоз. Дети с синдромом Дауна и синдромом Тёрнера имеют предрасположенность к аутоиммунному тиреоидиту.

Диагноз может быть подтвержден наличием в сыворотке антител к тиреоидной пероксидазе (ранее называвшихся антимикросомальными) и тиреоглобулину. Биопсия и радиографические исследования при тиреоидите Хашимото не показаны, хотя радиоизотопное сканирование щитовидной железы с пониженным поглощением позволяет отличить хашитоксикоз от болезни Грейвса.

Лечение гипотиреоза при тиреоидите Хашимото включает тиреоидные гормоны в дозах, достаточных для нормализации ТТГ и свободного T_4. Пациентам без проявлений гипотиреоза требуется наблюдение с регулярными (каждые 6–12 месяцев) функциональными тестами щитовидной железы для оценки позднего гипотиреоза. Наличие зоба при нормальном уровне ТТГ не является показанием к лечению.

Гипертиреоз



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Объемные образования шеи

Болезнь Грейвса

Большинство детей с гипертиреозом имеют болезнь Грейвса, автономное функционирование щитовидной железы, вызванное аутоантителами (тиреоид-стимулирующими им-

муноглобулинами [ТСИ]), стимулирующими ее функцию. Клинические признаки вызваны избыточной продукцией, высвобождением и периферическим метаболизмом тиреоидных гормонов. Тиреоидит Хашимото и тиреотоксикоз включаются в спектр аутоиммунных нарушений, иммунологические признаки которых частично совпадают.

Антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину могут присутствовать при тиреотоксикозе, хотя их значения обычно ниже, чем при тиреоидите Хашимото. Особенно высокие титры антител могут указывать на тиреотоксическую фазу болезни Хашимото с последующей эволюцией в сторону хронического гипотиреоза. При болезни Грейвса сывороточный свободный T_4, свободный T_3 или оба повышены, в то время как ТТГ снижен. Редкие причины гипертиреоза включают синдром Мак-Кьюна — Олбрайта, тиреоидные узлы (часто аденомы), гиперсекрецию ТТГ, подострый тиреоидит и прием йода или тиреоидных гормонов.

Клинические проявления

Болезнь Грейвса проявляется гипертиреозом (таблица 175.4) и примерно в 5 раз чаще встречается у девочек, чем у мальчиков; пик заболеваемости приходится на подростковый возраст. Первоначальными проявлениями являются личностные/поведенческие изменения, нестабильность настроения, плохая успеваемость в школе. Тремор, тревожность, неспособность к концентрации и потеря веса могут развиваться постепенно и часто принимаются за психологические нарушения, пока функциональные тесты щитовидной железы не покажут повышенный сывороточный уровень свободного T_4. В редких случаях уровень T_4 может быть почти нормальным, но уровень T_3 — селективно повышенным (T_3 токсикоз). Обычно присутствует твердый гомогенный зоб. Многие пациенты жалуются на ощущение кома в горле. Увеличение щитовидной железы лучше всего заметно при слегка вытянутой шее, если осматривающий находится сбоку от пациента. Пальпация осуществляется при обхвате шеи сзади. Когда пациент сглатывает, осматривающий может оценить размер, консистенцию, нодулярность и движение железы. Необходимо понаблюдать за глотанием, чтобы заметить увеличение и асимметрию долей щитовидной железы. Аускультация может выявить шум над железой, который следует отличать от шума сонной артерии.

ТАБЛИЦА 175.4 Клинические проявления гипертиреоза

АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ	ПРИЗНАКИ/СИМПТОМЫ
Повышение эффектов катехоламинов	Нервозность Усиленное сердцебиение Тахикардия
	Предсердные аритмии
	Систолическая гипертензия
	Тремор
	Повышенные рефлексы
Гиперметаболизм	Усиленное потоотделение
	Сияющая гладкая кожа
	Непереносимость тепла
	Усталость
	Потеря веса при повышенном аппетите
	Усиленная перистальтика (жидкий стул)
	Гиперкинезия
Миопатия	Слабость
	Периодический паралич
	Сердечная недостаточность — одышка
Разные	Проптоз, остановившийся взгляд, экзофтальм, задержка опускания верхнего века при взгляде вниз, офтальмопатия
	Выпадение волос
	Неспособность концентрироваться
	Изменения личности (эмоциональная лабильность)
	Зоб
	Тиреоидный шум
	Онихолиз
	Болезненность железы*
	Острый тиреоидный шторм (криз) (гипер-пирексия, тахикардия, кома, сердечная недостаточность с высоким выбросом, шок)

* Нетипична, за исключением подострого тиреоидита в гипертиреоидной фазе.

Лечение

Доступны три лечебные опции: фармакологическая, радиоактивный йод и хирургическая операция.

Лекарственные препараты

Медикаментозная терапия, блокирующая синтез тиреоидных гормонов, включает метимазол (0,4–0,5 мг/кг/сутки один или два раза в день) или пропилтиоурацил (5–7 мг/кг/сутки, в разделенной дозе с интервалом 8 часов). Оба препарата одинаково эффективны, однако пропилтиоурацил не является препаратом первой линии из-за риска тяжелого повреждения печени и острой печеночной недостаточности. Бета-блокаторы (пропранолол или атенолол) назначаются при тяжелых симптомах для контроля сердечно-сосудистых проявлений с постепенным снижением дозы по мере того, как метимазол оказывает эффект. Антитиреодные препараты обычно принимаются в течение 1–2 лет, поскольку показатель ремиссии составляет примерно 25% в год. У пациентов, соблюдающих режим терапии, 2-годичный курс может быть повторен. Препараты должны снизить функцию щитовидной железы до нормальной, без необходимости дополнительной гормонозаместительной терапии для нормализации свободного T_4 в сыворотке. Осложнения терапии метимазолом включают боль, сыпь, гранулоцитопению и желтуху. Гранулоцитопения является идиосинкразическим осложнением быстрого начала, которое наблюдается только в первые месяцы после назначения терапии и требует мониторинга состава крови. При сниженном количестве лейкоцитов антитиреоидная терапия должна быть прекращена. Это потенциально летальное осложнение встречается у 3 из 10 000 пациентов в год. После разрешения гранулоцитопении назначают второй из двух доступных антитиреоидных препаратов, поскольку обычно шанс развития этого же осложнения при приеме другого препарата менее 50%. Назначение йода, который подавляет функцию щитовидной

железы, но теряет эффективность через несколько недель, иногда используют в качестве подготовки к хирургической операции, но никогда в качестве длительной терапии.

Радиоактивный йод

Радиоактивный йод (^{131}I) действует медленнее, может потребовать повторных доз и вызвать стойкий гипотиреоз. Гипотиреоз является желательным результатом, поскольку он легче поддается лечению, чем стойкий гипертиреоз. Хотя исследования не выявили отдаленных последствий применения радиоактивного йода, сомнения по поводу возможных осложнений остаются. Этот метод становится основным для лечения гипертиреоза у детей и подростков. Принимаемый при беременности радиоактивный йод вызывает гипотиреоз плода и потому противопоказан.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение состоит в частичной или полной тиреоидэктомии. Риски, связанные с операцией, включают использование анестезии, возможность излишнего удаления тиреоидной ткани и последующего гипотиреоза, а также неэффективность операции и, как результат, персистирующий гипертиреоз. Кроме того, могут развиться келоидные образования, рецидивирующий паралич гортанного нерва и гипопаратиреоз (временный послеоперационный или постоянный). Тиреоидный шторм, вызванный высвобождением больших количеств преформированных гормонов, является редким, но серьезным осложнением. Даже при оптимальных промежуточных результатах операции в последующие 10 лет у пациента может развиться гипотиреоз.

Тиреоидный шторм

Тиреоидный шторм (таблица 175.4) является редкой чрезвычайной ситуацией и характеризуется тахикардией, нарушением ориентации, повышенным артериальным давлением и гипертермией. Лечение включает снижение температуры тела с помощью охлаждающего покрывала и назначение бета-блокаторов для контроля тахикардии, гипертензии и вегетативных гиперфункциональных симптомов. Йод может назначаться для блокирования высвобождения тиреоидных гормонов после начала антитиреоидной терапии. Гидрокортизон показан при относительной недостаточности надпочечников; лечение сердечной недостаточности включает диуретики и дигоксин.

Врожденный гипертиреоз

Это нарушение является следствием трансплацентарного переноса материнских тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ) и в течение нескольких дней может маскироваться кратковременными эффектами трансплацентарных антитиреоидных препаратов, принимаемых матерью; когда эффект материнских препаратов исчезает, наблюдается влияние ТСИ. Клиническими проявлениями являются раздражительность, тахикардия (с признаками сердечной недостаточности, напоминающими кардиомиопатию), полицитемия, краниосиностоз, опережающий костный возраст, трудности при кормлении и «неспособность к процветанию». Это состояние можно прогнозировать, если известно, что у матери тиреотоксикоз или повышенные уровни ТСИ в третьем триместре беременности. Лечение гипертиреоза до беременности (операция или радиоактивный йод) ограничивает или прекращает продукцию T_4, но не фоновое иммунологическое нарушение, приводящее к продукции ТСИ; поэтому у младенца может все-таки наблюдаться тиреотоксикоз, по крайней мере временный.

Лечение новорожденных с тяжелыми симптомами включает метимазол и, при необходимости, бета-блокаторы для снижения симптомов. Поскольку период полужизни иммуноглобулинов составляет несколько недель, спонтанное разрешение неонатального тиреотоксикоза вследствие трансплацентарного переноса ТСИ обычно наступает к 2–3 месяцам жизни. Пациентам с минимальными проявлениями показано наблюдение без лечения.

УЗЛЫ/ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Примерно у 2% детей развиваются одиночные узлы щитовидной железы, большинство из которых являются доброкачественными. Оценка узлов включает функциональные тесты щитовидной железы, УЗИ шеи и, при необходимости, тонкоигольную аспирацию. Если узелки маленькие или не пальпируются, аспирация выполняется под ультразвуковым контролем. При доброкачественных узлах необходимо наблюдение и периодическое проведение УЗИ.

Карцинома щитовидной железы у детей является редкой (1% случаев рака в возрастной группе от 5 до 9 лет и до 7% в возрастной группе от 15 до 19 лет). Папиллярные и фолликулярные карциномы составляют 90% случаев рака щитовидной железы. Лучевая терапия головы и шеи или облучение в результате ядерного инцидента являются предрасполагающими факторами. Карцинома обычно представляет собой твердый безболезненный нефункциональный узел и может распространяться на соседние лимфоузлы. У ребенка могут отмечаться быстрый рост, охриплость голоса (вовлечение гортанного нерва) и метастазы в легкие. Если УЗИ показывает плотный узел, *холодный* при радионуклидном сканировании и твердый на ощупь, вероятность карциномы велика. Обычно выполняется эксцизионная биопсия, но тонкоигольная биопсия также может быть диагностической.

Лечение включает тотальную тиреоидэктомию, селективное иссечение регионарных лимфоузлов и радиоабляцию (^{131}I) для лечения остаточной болезни или рецидивов. При раннем выявлении болезни **прогноз** обычно благоприятный.

Медуллярная карцинома щитовидной железы может не иметь симптомов за исключением объемной массы. Диагноз ставится на основе повышенных уровней кальцитонина, либо в исходном состоянии, либо после стимуляции пентагастрином (трудно получить) и гистологического исследования. Эта опухоль часто встречается со множественными эндокринными неоплазмами 2a и 2b (МЭН), возможно, имеющими семейный паттерн. В некоторых семьях наличие мутации протоонкогена *RET* является прогностическим фактором развития медуллярной карциномы. Локализация мутации помогает определить, когда показано удаление щитовидной железы. Если установлен пробанд, следует провести генетическое тестирование других членов семьи. Профилактическая тиреоидэктомия показана членам семьи с таким же аллелем.

ГЛАВА 176

Костные и минеральные нарушения, связанные с дисфункцией паращитовидных желез

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН И ВИТАМИН D

Кальций и фосфат в организме регулируются в основном рационом питания и тремя гормонами: паратиреоидным гормоном (паратгормоном, ПТГ), витамином D и кальцитонином. ПТГ секретируется в ответ на снижение сывороточного уровня ионизированного кальция. ПТГ связывается с мембранным рецептором и действует через аденилатциклазу, мобилизуя кальций из костей в сыворотку крови и усиливая фракционную реабсорбцию кальция почками, в то же время индуцируя экскрецию фосфата; все это повышает сывороточную концентрацию кальция и снижает концентрацию фосфата. Недостаток эффекта ПТГ проявляется низким сывороточным уровнем кальция в присутствии повышенного для данного возраста уровня фосфата. ПТГ стимулирует секрецию витамина D, увеличивая почечную активность 1α-гидроксилазы и косвенно повышает сывороточную концентрацию кальция, стимулируя выработку 1,25-дигидроксивитамина D из 25-гидроксивитамина D. Кальцитонин повышает депонирование кальция в костях; в нормальном состоянии этот эффект почти незаметен, но кальцитонин может использоваться для временного подавления слишком высоких концентраций кальция в сыворотке.

1,25-дигидроксивитамин D усиливает абсорбцию кальция из желудочно-кишечного тракта, повышая уровни кальция в сыворотке и минерализацию костей. Витамин D образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых (обычно солнечных) лучей или поступает с пищевыми добавками. Он модифицируется сначала в 25-гидроксивитамин D в печени, а затем 1α-гидроксилируется в метаболически активную форму (1,25-дигидроксивитамин D) в почках. Сывороточная концентрация 25-гидроксивитамина D является более точным отражением достаточности витамина D, чем измерение 1,25-дигидроксивитамина D (см. главу 31).

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипокальциемия

Клинические проявления гипокальциемии являются результатом повышенного нейромышечного возбуждения и включают мышечные спазмы, карпопедальный спазм (тетанию), слабость, парестезию, ларингоспазм и судорожную активность. Тетанию можно выявить по *симптому Хвостека* (сокращения лицевых мышц после легкого удара по лицевому нерву перед ухом) или *симптому Труссо* (спазм кисти после прекращения поступления артериальной крови через 3–5 минут после пережатия плеча манжетой для измерения давления, надутой до величины на 15 мм рт. ст. выше систолического давления). Обычно измеряют общий сывороточный кальций, хотя измерение сывороточного ионизированного кальция, биологически активной формы, является предпочтительным. Альбумин является основным резервуаром протеин-связанного кальция. При оценке концентрации циркулирующего кальция следует учитывать возможность заболеваний, изменяющих pH плазмы или концентрацию сывороточного альбумина. Фракция ионизированного кальция обратно пропорциональна pH плазмы: **алкалоз** вызывает гипокальциемию, снижая ионизированный кальций без изменения его общей концентрации. Алкалоз может развиться в результате гиперпноэ, вызванного волнением, или гипервентиляции, связанной с физическими нагрузками. Гипопротеинемия может привести к неправильному диагнозу гипокальциемии, поскольку общий сывороточный кальций снижен, хотя уровень ионизированного кальция остается нормальным. При подозрении на гипо- или гиперкальциемию лучшим показателем является измерение сывороточного ионизированного кальция.

Первичный гипопаратиреоз вызывает гипокальциемию, но не вызывает рахит. Этиология первичного гипопаратиреоза включает:

1. Врожденные мальформации (синдром Ди Джорджи или другие комплексные синдромы), вызванные дефектами развития третьей и четвертой жаберных дуг (см. главы 143 и 144).
2. Хирургические процедуры, такие как тиреоидэктомия или паратиреоидэктомия, при которой ткань паращитовидной железы удаляется либо намеренно, либо как осложнение другой хирургической операции.
3. Аутоиммунное разрушение паращитовидных желез.

Псевдогипопаратиреоз (с гипокальциемией и гиперфосфатемией) может развиться в одной из четырех форм.

1. *Tun Ia*: аномалия белка G_{sa}, связывающего рецептор ПТГ с аденилатциклазой; биологически активный ПТГ секретируется в больших количествах, но не стимулирует свой рецептор.
2. *Tun Ib*: нормальный фенотип, нормальный G_{sa}, аномалии выработки аденилатциклазы.
3. *Tun Ic*: аномальный фенотип, нормальная продукция аденилатциклазы, но дистальные эффекты нивелируют эффекты ПТГ.
4. *Tun II*: нормальный фенотип, нормальная выработка аденилатциклазы, пострецепторный дефект, близкий к типу Ib.

Псевдогипопаратиреоз является аутосомно-доминантным заболеванием и может присутствовать при рождении или проявиться позже. Псевдогипопаратиреоз ассоциируется с **наследственной остеодистрофией Олбрайта**, клинические проявления которой включают низкий рост, коренастое тело, круглое лицо, короткие четвертую и пятую пястные кости, кальцификацию базальных ганглиев, подкожные кальцинаты и задержку развития. Наследственная остеодистрофия Олбрайта может наследоваться отдельно, т. е. у пациента с нормальной внешностью может присутствовать гипокальциемия, и наоборот, пациент с фенотипом остеодистрофии Олбрайта имеет нормальные уровни сывороточного кальция, фосфата, ПТГ и нормальный ответ на ПТГ.

Транзиторная неонатальная гипокальциемия. В первые три дня после рождения концентрация кальция в сыворотке в норме снижается, что является ответом на прекращение поступления материнского кальция через плаценту. Вялый ответ на ПТГ у новорожденного может привести к гипокальциемии. Гипокальциемия, вызванная сниженным выходом ПТГ, обнаруживается у детей матерей с гиперпаратиреозом или гиперкальциемией; последняя подавляет высвобождение фетального ПТГ, вызывая транзиторный гипопаратиреоз в неонатальный период.

Для нормального функционирования паращитовидных желез требуются нормальные сывороточные концентрации магния. **Гипомагниемия** может вызвать вторичный гипопаратиреоз, который плохо отвечает на терапию без восполнения магния.

Этиология гипокальциемии может быть определена по сочетанию клинических признаков с лабораторными измерениями сывороточных концентраций ионизированного кальция, фосфата, щелочной фосфатазы, ПТГ (предпочтительно в период сниженного кальция), магния и альбумина. Если концентрация ПТГ не повышается адекватно в ответ на низкий уровень сывороточного кальция, диагностируется гипопаратиреоз (первичный, вторичный или вызванный гипомагниемией). Запасы витамина D можно оценить, измеряя сывороточный 25-гидроксивитамин D. Почечная функция оценивается измерением сывороточного креатинина или клиренса креатинина (таблица 176.1).

Лечение тяжелой тетании или судорог, вызванных гипокальциемией, состоит во внутривенном введении глюконата кальция (1–2 мл/кг 10%-ного раствора), который необходимо вводить медленно, в течение 10 минут, под электрокардиографическим контролем сердечной функции из-за риска брадикардии, которая может стать фатальной. Длительное лечение гипопаратиреоза включает назначение витамина D, предпочтительно в виде 1,25-дигидроксивитамина D и кальция. Терапия должна быть скорректирована так, чтобы поддерживать сывороточный уровень кальция в нижней половине нормального диапазона, чтобы избежать эпизодов гиперкальциемии (могут вызвать нефрокальциноз) и панкреатита.

РАХИТ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипокальциемия

Рахит определяется как сниженная или дефектная минерализация костей у растущего ребенка; **остеомаляция** является аналогичным состоянием у взрослых. Пропорция остеоида (органическая порция костей) является избыточной. В результате кость становится мягкой и метафизы длинных костей расширяются. У более старших младенцев рахит вызывает плохой линейный рост; искривление ног, не выдерживающих вес (может быть болезненным); утолщение запястий и коленей, выступающие реберно-хрящевые соединения грудной клетки (рахитические «четки»). На этой стадии диагностическим исследованием является рентгенография.

При **нутрициональном дефиците витамина D** кальций неэффективно абсорбируется из кишечника (см. главу 31). Недостаточное поступление витамина D с пищей или недостаток солнца у младенцев (особенно получающих исключительно грудное вскармливание) могут способствовать развитию рахита. Мальабсорбция жиров в результате заболеваний печени или желчных путей (билиарная атрезия, неонатальный гепатит) или других причин (муковисцидоз) также может вызвать дефицит витамина D, поскольку он является жирорастворимым. Дефекты метаболизма витамина D в почках (почечная недостаточность, аутосомно-рецессивный дефицит 1α-гидроксилирования, **витамин D-зависимый рахит**) или в печени (дефекты 25-гидроксилирования) также могут быть возможными причинами рахита.

При **семейном гипофосфатемическом рахите** основным дефектом является неспособность почек адекватно реабсорбировать отфильтрованный фосфат, так что уровень фосфата в сыворотке снижается, а уровень фосфата в моче повышен. Диагноз этого Х-сцепленного заболевания, обычно более тяжелого у мальчиков, как правило, ставится в первые несколько лет жизни.

Этиология рахита обычно определяется на основании оценки минерального статуса и статуса витамина D (содержание 25-гидроксивитамина D < 8 нг/мл указывает на дефицит витамина D) (таблица 176.1). Может потребоваться оценка минерального баланса или измерение содержания других метаболитов витамина D.

Некоторые формы витамина D могут использоваться для лечения рахита, однако их возможности различны. Требуемые дозы зависят от состояния (см. главу 31). Рахит может лечиться 1,25-дигидроксивитамином D и добавками кальция. При гипофосфатемическом рахите терапия витамином D сопровождается добавками фосфора, а не кальция для подавления вторичного гиперпаратиреоза. Адекватная терапия восстанавливает нормальный рост скелета и приводит к исчезновению радиографических признаков рахита. Ну-

ТАБЛИЦА 176.1 Важные физиологические изменения при костных и минеральных нарушениях

СОСТОЯНИЕ	КАЛЬЦИЙ	ФОСФАТ	ПАРАТГОРМОН	25(OH)D
Первичный гипопаратиреоз	↓	↑	↓	Норма
Псевдогипопаратиреоз	↓	↑	↑	Норма
Дефицит витамина D	Норма (↓)	↓	↑	↓
Семейный гипофосфатемический рахит	Норма	↓	Норма (слегка ↑)	Норма
Гиперпаратиреоз	↑	↓	↑	Норма
Неподвижность	↑	↑	↓	Норма

Сокращение: 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D.

трициональный рахит лечится добавками витамина D в виде единичной большой еженедельной дозы или множественных мелких доз. Для исправления ног у пациентов с длительным нелеченным заболеванием может потребоваться хирургическое вмешательство.

ГЛАВА 177

Нарушения полового развития

НОРМАЛЬНОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Последовательность, объединяющая хромосомный пол, гонадный пол и фенотипический пол, приводит к гендерной идентификации индивида. Гены определяют морфологию внутренних органов и гонад (гонадный пол); это направляет развитие наружных гениталий, которые формируют вторичные половые признаки (фенотипический пол); далее формируется самовосприятие индивида (гендерная идентичность) и восприятие его окружающими (гендерная роль). У большинства детей эти характеристики сливаются и совпадают, но у некоторых один или несколько признаков могут выбиваться из этой последовательности, приводя к нарушениям полового развития (НПР, см. главу 23).

Внутренние и наружные гениталии формируются между 6-й и 13-й неделями гестации. Гонады и наружные гениталии плода являются бипотенциальными и способны поддерживать развитие нормального мужского или женского фенотипа (рис. 177.1). В присутствии гена *SRY* на определяющем пол участке Y-хромосомы примитивная фетальная гонада дифференцируется в яичко (рис. 177.2). Клетки Лейдига в яичке секретируют тестостерон, который оказывает прямое воздействие (стимулируя развитие вольфовых протоков), но также превращается в дигидротестостерон (ДГТ) под действием фермента 5α-редуктазы. ДГТ вызывает увеличение, сморщивание и срастание губно-мошоночных складок, образующих мошонку; слияние вентральной поверхности пениса с образованием пенильной части уретры; увеличение фаллоса с окончательным формированием мужских наружных гениталий. Клетки Сертоли в яичках вырабатывают и секретируют вещество, вызывающее регрессию и исчезновение мюллеровых протоков и их дериватов, таких как фаллопиевы трубы и матка. В присутствии тестостерона вольфовы протоки развиваются в семявыносящий проток, семенные канальцы и предстательную железу.

Женский фенотип развивается, если специфическое *мужское* влияние не изменит это развитие; хотя недавние исследования продемонстрировали, что существуют женские детерминирующие гены, которые также необходимы. В отсутствие гена *SRY* из бипотенциальной примитивной гонады развивается яичник. В отсутствие фетальной секреции яичком вещества, ингибирующего мюллеровы протоки, из них развиваются нормальная матка, фаллопиевы трубы и задняя часть влагалища, а вольфовы протоки дегенерируют. При тотальном отсутствии андрогенов образуются женские наружные гениталии.

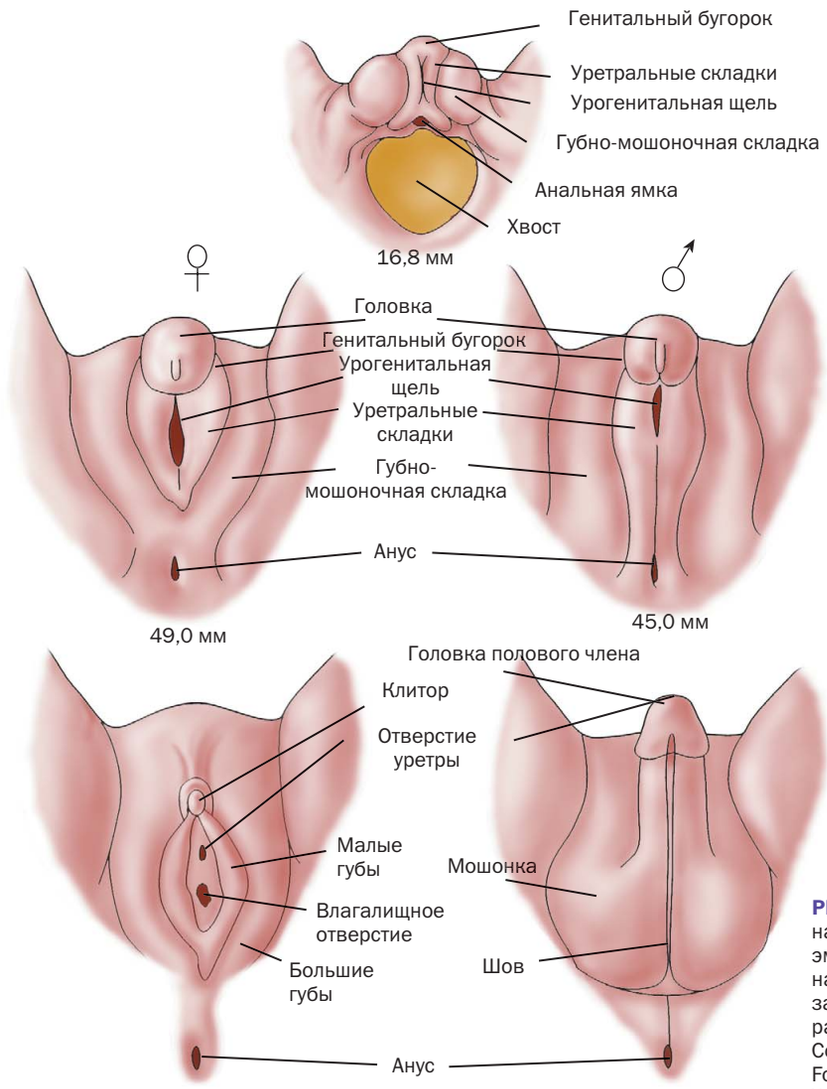


РИС. 177.1 Дифференцировка мужских и женских наружных гениталий, развивающихся из общего эмбрионального зачатка. Тестостерон действует на 9–13-й неделе гестации, вирилизируя бипотенциальную зачаточную гонаду. В отсутствие действия тестостерона развивается женский фенотип. (Источник: Grumbach MM, Conte FA, Disorders of sexual differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology.* 8th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1990:873; модифицировано из: Spaulding MH. *Contrib. Embriol. Instit.*, 1921; 13:69:88.)

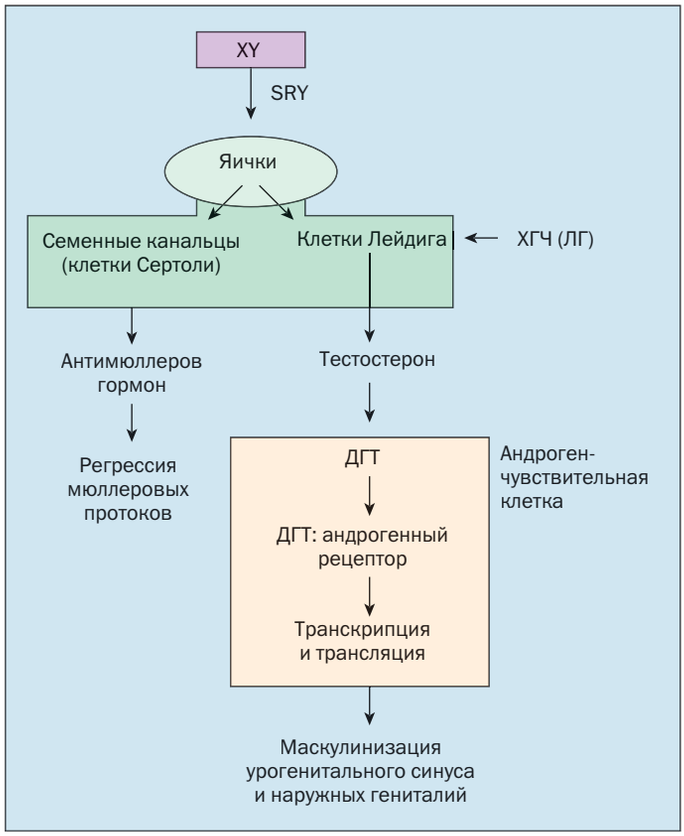


РИС. 177.2 Схема детерминации и дифференцировки мужского пола. *SRY* является основным регуляторным геном, контролирующим дифференцировку мужского пола, однако в процессе половой дифференцировки участвуют многие другие гены и их продукты. *Сокращения:* ДГТ — дигидротестостерон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, *SRY* — ген, детерминирующий мужские гонады. (Источник: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1992: 918.)

Классификация

Терминология для обозначения состояний, ассоциирующихся с вариациями полового развития, не окончательно сформирована. Иногда называемые *интерсекс-состояния, нарушения половой дифференцировки* или *различия полового развития*, НПР категоризируются в три большие группы согласно кариотипу (XX, XY и половые хромосомы мозаичных кариотипов).

АНОМАЛЬНОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Нарушения полового развития: кариотип 46,XX

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипертензия
Аменорея
Преждевременное половое созревание у мальчиков
Преждевременное половое созревание у девочек
Неоднозначные гениталии
Алкалемия

Маскулинизация наружных гениталий из генотипических женских (за исключением увеличения клитора, которое может происходить в результате более позднего влияния андрогенов) всегда вызвана избытком андрогенов в критический период развития (8–13 недель гестации) (таблица 177.1). Степень вирилизации может варьироваться от небольшого увеличения клитора до почти *мужского* фаллоса с пенильной уретрой и сросшейся мошонкой со швом. Врожденная вирилизирующая гиперплазия надпочечников является самой частой причиной женских неоднозначных гениталий; чаще всего это результат дефицита фермента, нарушающий синтез глюкокортикоидов, но не влияющий на продукцию андрогенов. Нарушенная секреция кортизола приводит к гиперсекреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), который стимулирует гиперплазию коры надпочечников и избыточную продукцию андрогенов (см. главу 178).

ТАБЛИЦА 177.1 Причины вирилизации у женщин

НАРУШЕНИЕ/ СОСТОЯНИЕ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
Дефицит P-450$_{c21}$ (21 гидролазы)	Потеря солей у некоторых пациентов
Дефицит 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы	Потеря солей
Дефицит P-450$_{c11}$ (11 гидролазы)	Задержка соли / гипертензия
Воздействие андрогенных препаратов (например, прогестинов)	Воздействие между 9-й и 12-й неделей гестации
Смешанная гонадная дисгенезия или мозаичный синдром Тёрнера	Кариотип = 46,XY/45,X
Овотестикулярное НПР	Присутствует овариальная и тестикулярная ткань
Вирилизирующая опухоль надпочечников или яичников и матери	Редко, положительный семейный анамнез

Сокращение: НПР — нарушение полового развития.

Нарушения полового развития: кариотип 46,XY

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Аменорея
Задержка полового развития
Неоднозначные гениталии
Гинекомастия

Недоразвитие мужских наружных гениталий происходит при недостаточной выработке или активности тестостерона (таблица 177.2). Половой член маленького размера, с различной степенью гипоспадии (пенильной или промежностной) и ассоциированной хордой или вентральным искривлением фаллоса; может присутствовать односторонний или (чаще) двусторонний крипторхизм. Яички могут обнаруживаться в паховом канале или в губно-мошоночной складке при пальпации или на УЗИ. Редко пальпируемая в паховом канале или в губно-мошоночной складке гонада представляет собой грыжевой яичник или овотестис. Последний является гонадой, сочетающей ткани яичка и яичника, и обычно связан с неоднозначными гениталиями. Продукция тестостерона гонадой подразумевает присутствие тестикулярной

ТАБЛИЦА 177.2 Причины неадекватной маскулинизации у мужчин

НАРУШЕНИЕ/ СОСТОЯНИЕ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
Дефицит Р-450$_{scc}$ (StAR)	Потеря солей
Дефицит 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы	Потеря солей
Дефицит Р-450$_{c17}$	Задержка соли / гипокалиемия/ гипертензия
Изолированный дефицит Р-450$_{c17}$ с дефицитом 17,20-десмолазы	Нормальная функция надпочечников
Дефицит 17β-гидроксистероид-оксидоредуктазы	Нормальная функция надпочечников
Дисгенезия яичек	Возможный аномальный кариотип: вероятные мутации: DAX1, SOX9, GATA4 и WT1
Гипоплазия клеток Лейдига	Редко
Полная андрогенная нечувствительность	Женские наружные гениталии, отсутствие мюллеровых структур
Частичная андрогенная нечувствительность	То же, что выше; неоднозначные наружные гениталии
Дефицит 5α-редуктазы	Аутосомно-рецессивный; вирилизация в период пубертата

Сокращение: StAR — стероидный острый регуляторный белок.

ткани, а также наличие, по крайней мере, в некоторых клетках гена *SRY*.

Продукция тестостерона может быть снижена из-за дефицита некоторых ферментов, необходимых для биосинтеза андрогенов, или дисплазии гонад. В последнем случае, если выработка вещества, вызывающего регрессию мюллеровых протоков, недостаточна, могут присутствовать рудиментарная матка и фаллопиевы трубы.

Полная форма синдрома **андрогенной резистентности** или **андрогенной нечувствительности** является наиболее ярким примером резистентности к действию гормонов из-за дефектов андрогенных рецепторов. Такие пациенты имеют кариотип 46,XY, нормально сформированные яички (обычно расположенные в паховом канале или больших половых губах) и женские наружные гениталии с коротким влагалищем и отсутствием внутренних мюллеровых структур. В период пубертата концентрации тестостерона возрастают до нормального или повышенного мужского уровня. Поскольку часть тестостерона в норме превращается в эстрадиол в периферических тканях, а эстроген не подавляется андрогеном, молочные железы развиваются в нормальном пубертатном возрасте, но без роста лобковых и подмышечных волос и волос на лице и без менструаций.

Дефицит 5α-редуктазы проявляется при рождении преимущественно женским фенотипом или неоднозначными гениталиями, включая промежностно-мошоночные гипоспадии. Дефицит 5α-редуктазы препятствует превращению тестостерона в его метаболит дигидротестостерон (ДГТ). В период пубертата может происходить спонтанное вторичное мужское половое развитие.

Хромосомные и овотестикулярные нарушения полового развития

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость
Задержка полового развития
Гинекомастия

Синдром Тёрнера и **синдром Клайнфельтера** с их мозаичными вариантами классифицируются как НПР, связанные с половой хромосомой. Смешанная дисгенезия гонад (45,X; 46,XY) может присутствовать в комбинации с неоднозначными гениталиями, асимметричными наружными гениталиями и паховыми грыжами. Может наблюдаться односторонняя вирилизация. Аналогичные признаки обнаруживаются при **овотестикулярных половых нарушениях**, еще одним типом НПР.

ПОДХОД К РЕБЕНКУ С ГЕНИТАЛЬНОЙ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬЮ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Задержка полового развития
Неоднозначные гениталии

На **неоднозначные гениталии** у новорожденного следует немедленно обратить внимание, проявив достаточную деликатность в разговоре с родителями. Лабораторная оценка может занять несколько дней или недель, поэтому присвоение ребенку пола и выбор имени придется отложить до установления диагноза. Чтобы устранить гендерную неопределенность у пациента после младенческого и детского периода и сомнения у родителей, врач должен помочь семье прийти к определенному решению и выбрать пол ребенка. Для этого в большинстве центров, где лечатся пациенты с неоднозначными гениталиями, есть специалисты, работающие с такими семьями.

При общем осмотре необходимо обратить внимание на расположение отверстия мочеиспускательного канала и наличие сращения передней части губно-мошоночных складок. Эндогенная избыточная продукция андрогенов (например, при врожденной гиперплазии надпочечников) у плода женского пола между 9-й и 13-й неделей гестации приводит к неоднозначности гениталий. Если влагалище имеет нормальное отверстие и нет слияния, но клитор увеличен без вентральной фузии вентральной части уретры, пациент, вероятно, подвергался воздействию андрогенов на более позднем сроке. Если у пациента полностью сформирована мошонка, хоть и маленького размера, и присутствует хоть маленький пенис, называемый *микрофаллос*, воздействие андрогенов на 9–13-й неделе гестации, скорее всего, было нормальным.

Основной целью является быстрое выявление любого угрожающего жизни нарушения (потеря солей и шок при врожденной сольтеряющей гиперплазии надпочечников). Хотя классический подход к определению пола основан на возможности реконструкции гениталий и потенциальной фертильности, а не на кариотипе и гистологии гонад, эффекты пренатальных андрогенов должны учитываться.

Эксперты рекомендуют подождать, пока ребенок сможет участвовать в диалоге по поводу своей гендерной идентичности и соответствующей реконструкции гениталий. Современный подход к неоднозначным гениталиям включает подробное открытое обсуждение вопроса с родителями с учетом биологии ребенка и вероятностного прогноза. Лечение должно быть индивидуализированным и осуществляться командой, включающей опытного детского эндокринолога, уролога или гинеколога, психолога, генетика и врача первичного звена.

Диагноз

Прежде всего необходимо установить, являются фенотипические признаки результатом вирилизации генетической девочки (избыток андрогенов) или недоразвития генетического мальчика (дефицит андрогенов, рис. 177.2). Паховые гонады, выявляемые при пальпации, обычно являются яичками и указывают на неполное развитие мужского фенотипа; это, однако, не обязательно: аналогично могут ощущаться яичники или овотестисы. Отсутствие наружных женских гениталий (выявляемое на УЗИ) подразумевает воздействие антимюллеровского вещества, которое секретировалось фетальными яичками. Определение кариотипа является только одним из множества факторов, необходимых, чтобы помочь семье принять решение относительно пола, в соответствии с которым следует воспитывать ребенка; ген *SRY* может присутствовать не только на Y-хромосоме, и наоборот, Y-хромосома может не иметь гена *SRY* (может произойти его транслокация на X-хромосому, что приводит к развитию кариотипа 46,XX у мальчика — XX реверсия пола, тестикулярное НПР).

Статистически большинство вирилизированных девочек имеют врожденную гиперплазию надпочечников; 90% из них имеют дефицит 21-гидроксилазы. Диагноз устанавливается на основании измерения концентраций 17-гидроксипрогестерона и андростендиона в сыворотке (см. главу 178), которые обычно оказываются в сотни раз выше нормы. Другие ферментные дефекты также могут выявляться при количественном определении уровней циркулирующих предшественников надпочечниковых стероидов проксимальнее ферментного блока.

Установление точного диагноза еще более затруднено у мальчиков. Когда определенные типы гиперплазии надпочечников сосуществуют с дефектами выработки андрогенов в яичках, избыточная секреция АКТГ существенно повышает уровни предшественников специфических надпочечниковых стероидов, позволяя поставить диагноз. Если дефект ограничен биосинтезом тестостерона, может потребоваться измерение тестостерона и его предшественников в исходном состоянии и после стимуляции ХГЧ. Если уровень тестостерона нормальный, у пациентов либо присутствует стойкая резистентность к андрогенам, либо у них в какой-то момент был нарушен нормальный морфогенез гениталий. Аномалии половых хромосом могут быть связаны с дисгенезией гонад, которая ассоциируется с сохранением мюллеровых структур.

Лечение

Лечение состоит в замещении дефектных гормонов (кортизола при гиперплазии надпочечников или тестостерона у детей с дефектами биосинтеза андрогенов, которых планируют воспитывать как мальчиков), хирургической реконструкции, чтобы придать ребенку внешние признаки, соответствующие выбранному полу, и психологической поддержки семьи. Гонады и внутренние органы, не соответствующие выбранному полу, могут быть удалены. Недоразвитые гонады с Y-генетическим материалом удаляются всегда из-за риска развития **гонадобластомы** или **дисгерминомы**. Рекомендации по возрасту проведения реконструктивной хирургии противоречивы: некоторые рекомендуют не проводить операцию в младенчестве или раннем детстве, чтобы сам ребенок или подросток участвовал в принятии решения. Решение о воспитании ребенка в соответствии с определенным полом рекомендуется принимать с его рождения; однако родителей следует проинформировать о том, что человек с НПР может в дальнейшем захотеть изменить пол.

ГЛАВА 178

Дисфункция надпочечников

ФИЗИОЛОГИЯ

Надпочечники состоят из наружного коркового слоя, который отвечает за синтез стероидов, и внутреннего, мозгового, слоя, развивающегося из нейроэктодермальной ткани, который синтезирует катехоламины. Кора надпочечников состоит из трех зон: наружной клубочковой (конечным продуктом является минералкортикоид альдостерон, который регулирует баланс натрия и калия); средней пучковой (конечным продуктом является кортизол) и внутренней сетчатой (синтезирует половые стероиды). Общая схема ступеней синтеза показана на рис. 178.1.

Гипоталамический кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) стимулирует высвобождение из гипофиза адренокортикотропного гормона (АКТГ, кортикотропин), который образуется путем селективной обработки из про-опиомеланокортина. АКТГ управляет синтезом и высвобождением кортизола и надпочечниковых андрогенов. Первичная недостаточность надпочечников или дефицит кортизола в результате любого дефекта надпочечников приводит к избыточной продукции АКТГ; надпочечниковая недостаточность может быть также вызвана дефицитом АКТГ (вторичная) или КРГ (третичная), что приводит к низким сывороточным уровням АКТГ и кортизола. Эндогенные (или экзогенные) глюкокортикоиды осуществляют обратную связь, ингибируя секрецию АКТГ и КРГ. Ренин-ангиотензиновая система и калий регулируют секрецию альдостерона; АКТГ оказывает незначительный эффект на выработку альдостерона за исключением ситуаций избытка АКТГ, который может повысить его секрецию.

Стероиды, циркулирующие в свободной форме (не связанные с кортизол-связывающим белком [транскортином]), могут пересекать плаценту, перемещаясь от матери к плоду, однако АКТГ не может. Плацента играет важную роль во внутриутробном синтезе стероидов, действуя как метаболический посредник между матерью и плодом. Когда фетальная ось КРГ — АКТГ начинает действовать, любой дефицит

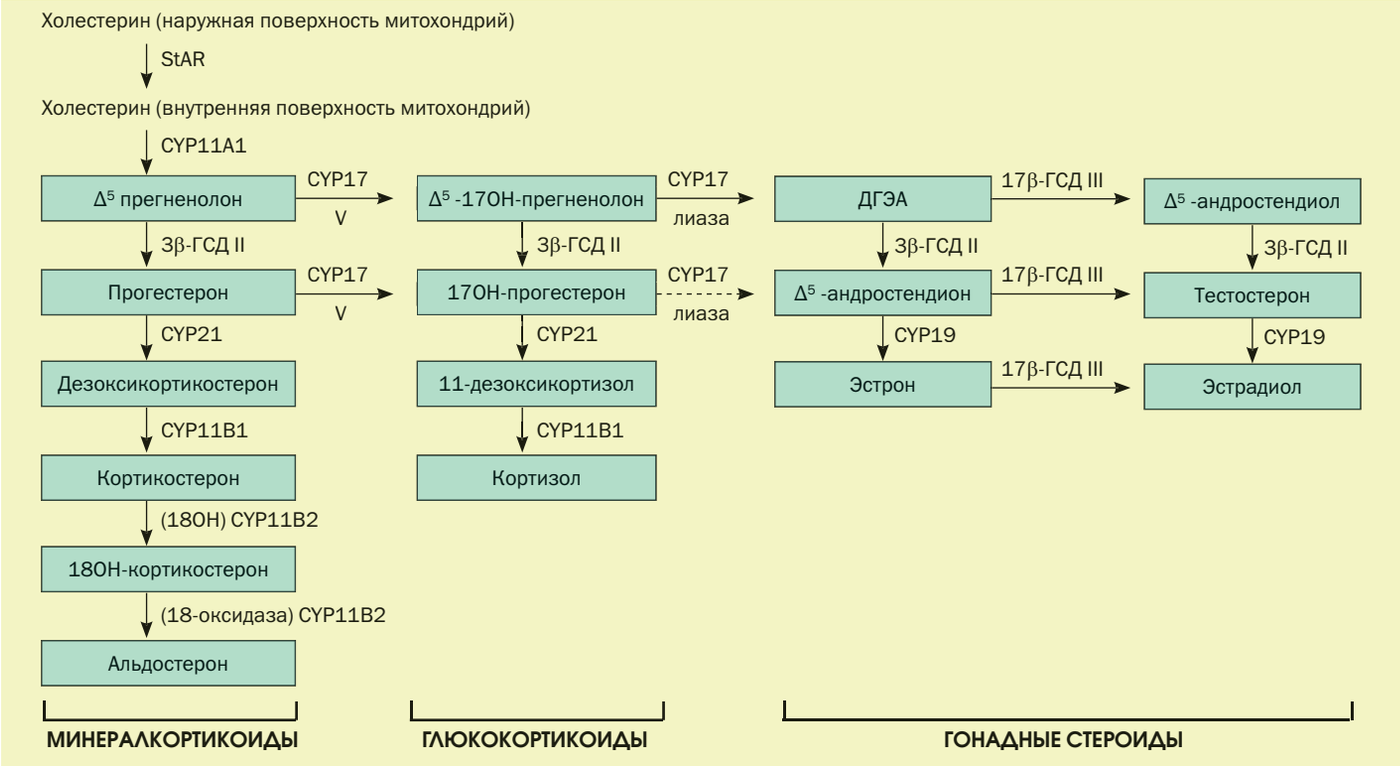


РИС. 178.1 Диаграмма путей биосинтеза стероидов и дефектов биосинтеза, приводящих к врожденной гиперплазии надпочечников. У пациентов с липоидной гиперплазией надпочечников (за исключением одного описанного случая) дефект присутствует не в ферменте CYP11A1 (расщепляющем боковую цепь холестерина), а в белке StAR (стероидогенном остром регуляторном белке). Этот белок участвует в транспорте холестерина из наружной митохондриальной мембраны к внутренней мембране, где находится фермент CYP11A1. Фермент CYP11B1 (11β-гидроксилаза) катализирует 11β-гидроксилирование дезоксикортикостерона и 11β-дезоксикортизола. CYP17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза) катализирует 17α-гидроксилирование и расщепление связи 17,20, но для последнего он обладает преимущественно D^5-17,20-лиазной активностью. CYP19 (ароматаза) катализирует конверсию кортикостерона в альдостерон. *Сокращения:* ДГЭА — дегидроэпиандростерон, 3β-ГСД I и 3β-ГСД II — 3β-гидроксистероид-дегидрогеназа/$Δ^{4,5}$-изомераза типа I и II, CYP21 (P450c21) — 21-гидроксилаза, 17β-ГСД III — 17β-гидроксистероид-дегидрогеназа типа III. У человека делеция гомозиготной нулевой мутации CYP11A ($P450_{ccc}$), вероятно, является летальной для плода, но гетерозиготная мутация вызывает врожденную липоидную гиперплазию надпочечников. (Источник: Melmed S, Polonsky K, Kronenberg H, Larsen R, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003: 917.)

синтеза кортизола приводит к избыточной секреции АКТГ. При дефекте вирилизирующего надпочечникового фермента, например дефиците 21-гидроксилазы, фетальные надпочечники секретируют избыточные андрогены, что приводит к вирилизации плода. Нормальные вариации уровней сывороточного кортизола и АКТГ заключаются в их повышении рано утром и снижении ночью. Ребенку может потребоваться несколько месяцев или лет, чтобы у него сформировались эти нормальные суточные колебания.

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Неоднозначные гениталии
Гипонатриемия
Гиперкалиемия

Клинические проявления неадекватной функции надпочечников являются результатом неадекватной секреции или действия глюкокортикоидов, минералкортикоидов или тех и других (таблица 178.1). В случае ферментных дефектов, влияющих на гонады и надпочечники, может развиться повышенная или недостаточная выработка мощных андрогенов в зависимости от участка ферментного блока (рис. 178.1). Прогрессирующая пренатальная вирилизация наружных гениталий может развиться у девочек, а у мальчиков, напротив, вирилизация может быть неполной. Неоднозначность наружных гениталий является распространенным проявлением нарушения энзиматической функции надпочечников у плода. Точный диагноз важен для назначения терапии, долговременной перспективы и генетического консультирования. У пациентов с ферментными дефектами повышение уровней предшественников стероидов происходит проксимальнее ферментного блока; они метаболизируются через оставшиеся альтернативные ферментные пути, а дефицит стероидов отмечается после точки блока.

Основными клиническими проявлениями **врожденного дефицита надпочечниковых минералкортикоидов** являются гипонатриемия и гиперкалиемия, которые обычно развиваются на 5–7-й день жизни, но не немедленно после рождения. Симптомы включают рвоту, обезвоживание, ацидоз и гипотензивный шок из-за дефицита глюкокортикоидов. Если нарушение не диагностировано и оставлено без лечения, оно может привести к смерти. У девочек неоднозначность наружных гениталий является очевидным признаком того, что необходимо исключить врожденную сольтеряющую гиперплазию надпочечников (ВГН) и простую

ТАБЛИЦА 178.1	Клинические проявления недостаточности надпочечников
Дефицит кортизола	
Гипогликемия	
Неспособность выдерживать стресс	
Вазомоторный коллапс	
Гиперпигментация (при первичной недостаточности надпочечников с избытком адренокортикотропного гормона)	
Эпизоды апноэ	
Мышечная слабость, усталость	
Дефицит альдостерона	
Гипонатриемия	
Гиперкалиемия	
Рвота	
Потери натрия с мочой	
Тяга к соли	
Ацидоз	
«Неспособность к процветанию»	
Снижение внутрисосудистого объема	
Гипотензия	
Обезвоживание	
Шок	
Диарея	
Мышечная слабость	
Избыток или дефицит андрогенов (вызванный дефектом надпочечникового фермента)	
Неоднозначные гениталии при определенных состояниях	

вирильную ВГН. Поскольку эти формы клинически неотличимы, необходимо провести оценку дефицита минералкортикоидов. У мальчиков дефицит 21-гидроксилазы (самая распространенная форма ВГН) не вызывает аномальных гениталий, хотя может вызвать гиперпигментацию кожи мошонки, которая является неочевидным признаком и может привести к запоздалой постановке диагноза. У всех младенцев диагноз надпочечниковой недостаточности может быть упущен или интерпретирован как пилорический стеноз. При пилорическом стенозе рвота желудочным содержимым приводит к гипохлоремии с низким или нормальным уровнем калия и алкалозом, в отличие от ВГН, при которой развиваются гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз. Разграничение этих состояний может спасти жизнь, не говоря уже о том, что оно помогает избежать ненужных исследований и неадекватной терапии.

Не все формы гиперплазии надпочечников очевидны при рождении: спектр нарушений варьирует от тяжелой (классической) до легкой с поздним началом (неклассической) формы. Легкие формы могут проявиться в детстве, подростковом или юношеском возрасте (не как дефицит глюкокортикоидов или минералкортикоидов, а как избыток андрогенов).

У пациентов с **врожденной гипоплазией надпочечников** или **надпочечниковым кровоизлиянием** секреция всех надпочечниковых стероидов низкая. ВГН, напротив, имеет диагностический паттерн стероидов в крови и моче (рис. 178.1). Дефицит 21-гидроксилазы является самой распространенной формой (95%) и служит парадигмой для этих нарушений.

ДЕФИЦИТ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипертензия
Преждевременное половое созревание у мальчиков
Преждевременное половое созревание у девочек
Неоднозначные гениталии
Гирсутизм

Частота классического дефицита 21-гидроксилазы 1 : 15 000 среди различных популяций белого населения. Неклассическая ВГН может в отдельных популяциях иметь частоту 1 : 50. Ген 21-гидроксилазы расположен на коротком плече хромосомы 6; генотип может быть определен у пробанда; это позволяет провести пренатальную диагностику при последующих беременностях.

Дефицит 21-гидроксилазной активности (дефицит $P450_{c21}$) нарушает конверсию 17-гидроксипрогестерона (17-OHP) в 11-дезоксикортизол, а в сольтеряющей форме — прогестерона в дезоксикортикостерон, минералкортикоид, предшественник альдостерона. Сниженная продукция кортизола вызывает гиперсекрецию АКТГ, который стимулирует синтез стероидов проксимально к блоку и избыточную продукцию андрогенов. Первичным клиническим проявлением является вирилизация наружных гениталий у плода женского пола. На развитие матки, яичников и фаллопиевых труб андрогены не влияют. Степень вирилизации варьирует от небольшой клиторомегалии до полного сращения губно-мошоночных складок с выраженной клиторомегалией, напоминающей фаллос (см. главу 177). Младенец мужского пола при рождении выглядит нормальным, хотя впоследствии может быть заметным увеличение пениса. Дефицит альдостерона, обнаруживаемый у 75% таких пациентов, вызывает потерю солей с шоком и дегидратацией, если диагноз не поставлен своевременно и не начато лечение.

Лечение дефицита 21-гидроксилазы требует назначения гидрокортизона и флудрокортизона в случае сольтеряющей формы. Терапия должна корректироваться на протяжении всего детства с регулярными интервалами. Избыточное лечение может вызвать остановку роста и набор веса (кушингоидные черты); недостаточное лечение вызывает избыточный рост, опережающий рост костей и раннее наступление пубертата, в конечном итоге ставя под угрозу взрослый ростовой потенциал.

ВГН с поздним началом обычно проявляется через несколько лет после рождения. Пациенты имеют более мягкие проявления, без неоднозначных гениталий, но у них могут присутствовать акне, гирсутизм, у девочек — нерегулярные менструации или аменорея. У девочек ВГН с поздним началом может быть принята за **синдром поликистоза яичников**.

Биохимические диагностические исследования показывают повышенные уровни сывороточного гидроксипрогестерона (17-OHP), субстрата для дефектной ферментной активности 21-гидроксилазы. У новорожденных с ВГН эти значения повышены от 100 до 1000 раз. При ВГН с поздним началом может потребоваться стимуляционный тест с АКТГ, чтобы продемонстрировать аномально высокий ответ

17-ОНР. Уровни сывороточного кортизола и альдостерона (при потере солей) низкие, а уровень ренина высокий; тестостерон повышен, поскольку он является производным 17-ОНР.

Целью **лечения** является достижение нормального линейного роста и прогрессирования костного возраста. Длительная терапия включает назначение глюкокортикоидов: пероральный гидрокортизон или его эквивалент в дозе примерно 10–15 мг/м^2/сутки, разделенной на три приема. Минералкортикоидная терапия при потерях соли состоит из флудрокортизона в дозе 0,1–0,2 мг/сутки, часто с добавками хлорида натрия у младенцев и маленьких детей. Может рассматриваться хирургическая коррекция неоднозначных наружных гениталий. Адекватность глюкокортикоидной заместительной терапии должна контролироваться измерением сывороточных концентраций предшественников надпочечных гормонов, включая андростендион или 17-ОНР при дефиците 21-гидроксилазы. Кроме того, для контроля адекватности терапии необходима оценка линейного роста и возраста скелета. Чтобы избежать недостаточности надпочечников, при **стрессовых состояниях** (фебрильное заболевание или хирургическая операция) дозы глюкокортикоидов увеличивают в три раза. Внутримышечный гидрокортизон используют в чрезвычайных ситуациях или когда пероральный прием невозможен из-за рвоты. Контроль эффективности минералкортикоидной терапии осуществляется с помощью измерения сывороточного натрия и калия, а также уровня активности ренина в плазме. Пренатальное лечение дексаметазоном для подавления фетальной продукции андрогенов, вызванной АКТГ, может снизить или устранить вероятность развития неоднозначных гениталий у плода женского пола, если оно начато примерно на 7-й неделе гестации; однако это остается спорным.

ДЕФЕКТЫ ДРУГИХ ФЕРМЕНТОВ

Дефекты других ферментов являются редкими по сравнению с дефицитом 21-гидролазы. При дефиците 11-гидролазы, следующей по частоте причине ВГН, вирилизация происходит с задержкой соли и гипокалиемией в результате накопления дезоксикортикостерона (рис. 178.1), мощного минералкортикоида. Гипертензия развивается как следствие избыточной продукции минералкортикоидов. В таблице 178.2 суммированы клинические и биохимические характеристики недостаточности надпочечников в младенчестве.

БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипонатриемия
Гиперкалиемия

Болезнь Аддисона является редким приобретенным детским заболеванием, обычно связанным с аутоиммунным разрушением коры надпочечников. Это форма первичной надпочечниковой недостаточности с отсутствием глюкокортикоидов и минералкортикоидов.

Клинические проявления включают гиперпигментацию, тягу к соли, постуральную гипотензию, гипогликемию натощак, анорексию, слабость и эпизоды шока во время тяжелых

ТАБЛИЦА 178.2 Клинические и биохимические характеристики недостаточности надпочечников у новорожденных

		НЕОДНОЗНАЧНЫЕ ГЕНИТАЛИИ									
ХАРАКТЕРИСТИКА	ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ДИСБАЛАНС*	ВИРИЛИЗИРОВАННАЯ ДЕВОЧКА	НЕДОСТАТОЧНО ВИРИЛИЗИРОВАННЫЙ МАЛЬЧИК	СЫВОРОТОЧНЫЙ КОРТИЗОЛ	11-ДЕЗОКСИКОРТИЗОЛ В МОЧЕ	17-ОНР	ДГЭА	АЛЬДОСТЕРОН	17-OHCS	17-KS	ПРЕГНАНЕТРИОЛ
Гипоплазия	Тяжелый	Нет	Нет	С	С	С	С	С	С	С	С
Кровотечение	От умеренного до тяжелого	Нет	Нет	С	С	С	С	С	С	С	С
Дефицит StAR	Тяжелый	Нет	Да	С	С	С	С	С	С	С	С
3β-ГСД	Тяжелый	Да	Да	С	С	С	П	С	С	П	С
Дефицит P450c21	От отсутствия до тяжелого	Да	Нет	С	С	П	П	С	С	П	П
Блокада синтеза альдостерона	Тяжелый	Нет	Нет	Н	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н
Псевдогипо-альдостеронизм	Тяжелый	Нет	Нет	Н	Н	Н	Н	П	Н	Н	Н
Дефицит P450c11	Нет	Да	Нет	С	П	Н или П	Н	С	П	П	Н — слегка П
Дефицит P450c17	**	Нет	Да	С	Н-С	С	С	Н-С	С	С	С
Отсутствие ответа на АКТГ	**	Нет	Нет	С	Н-С	Н-С	Н-С	Н-С	С	С	Н-С

* Обычно проявляется после 5 дней жизни.
** Высокий нормальный натрий и низкий нормальный калий.
Сокращения: АКТГ — адренокортикотропный гормон, ГСД — гидроксистероид-дегидрогеназа, ДГЭА — дегидроэпиандростерон, Н — норма, С — снижен, П — повышен, StAR — стероидный острый регуляторный белок, 17-ОНР — 17-гидроксипрогестерон, 17-OHCS –17-гидроксикортикостероид, 17-KS — 17-кетостероид.

заболеваний. Субнормальные исходные и после стимуляции АКТГ уровни кортизола подтверждают диагноз. Наличие гипонатриемии, гиперкалиемии и повышенной активности ренина в плазме указывают на дефицит минералкортикоидов. Болезнь Аддисона может развиться в контексте аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС I и АПС II). Другие редкие причины надпочечниковой недостаточности включают адреналовую лейкодистрофию и состояния, влияющие на ось «гипоталамус — гипофиз»: приобретенные (краниофарингиома) или ятрогенные (лучевая терапия по поводу рака).

Показана заместительная **терапия** гидрокортизоном в дозе 10–15 мг/м^2/сутки: при стрессовых ситуациях дозу увеличивают в три раза или используют внутримышечные инъекции. Титрование дозы позволяет достигнуть нормальных темпов роста. Мониторинг минералкортикоидной терапии флудрокортизоном осуществляется с помощью измерения активности ренина в плазме и уровней натрия и калия.

СИНДРОМ КУШИНГА



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Низкорослость
Гирсутизм
Ожирение
Алкалемия
Гипонатриемия
Гиперкалиемия

Классические **клинические проявления** синдрома Кушинга у детей включают прогрессирующее центральное или генерализованное ожирение, заметно сниженный рост, гирсутизм, слабость, отложение жира на задней стороне шеи; акне, стрии, артериальную гипертензию и (часто) гиперпигментацию при повышенном АКТГ. Самой частой причиной является длительный прием экзогенных глюкокортикоидов из-за хронических заболеваний. Эндогенные причины включают аденому надпочечников, карциному, нодулярную гиперплазию надпочечников и АКТГ-секретирующую микроаденому гипофиза, которая приводит к двусторонней надпочечниковой гиперплазии (**болезнь Кушинга**), или очень редкую АКТГ-секретирующую опухоль. **Диагностические тесты** включают суточную экскрецию кортизола с мочой, низкодозный супрессивный тест с дексаметазоном, высокодозный супрессивный тест с дексаметазоном (помогает различить синдром Кушинга и болезнь Кушинга) и измерение кортизола в слюне поздним вечером.

Лечение синдрома Кушинга направлено на этиологию и может включать удаление опухолей надпочечников, гипофиза или опухолей, эктопически секретирующих АКТГ. Редко для контроля симптомов требуется адреналэктомия. Парентеральная глюкокортикоидная терапия необходима во время или сразу после хирургического лечения, чтобы избежать острой надпочечниковой недостаточности.

Рекомендуемая литература

Backeljauw PF, Chernausek SD. The insulin-like growth factors and growth disorders of childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(2): 265–282.

Kliegman RM, Stanton B, St Geme J III, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.

Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(5): 1281–1300.

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice: delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012; 366(5): 443–453.

Péter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(5): 1099–1115.

Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(10): 506–516.

Schatz DA, Haller MJ, Atkinson MA. Type 1 diabetes. Preface. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(3): 481–667.

Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child*. 2012; 97(3): 250–254.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 170
Эндокринологическая оценка

- Гормоны — это циркулирующие мессенджеры, оказывающие действие на расстоянии от органа (железы), в котором вырабатываются.
- Эндокринные нарушения проявляются одним из четырех способов: избыток гормонов, дефицит гормонов, аномальный ответ органа-мишени, увеличение железы.
- Оценка функции гипофиза может быть проведена путем измерения уровня гипофизарных гормонов в исходном состоянии или после стимуляции.

ГЛАВА 171
Сахарный диабет

- Сахарный диабет 1-го типа лечится множественными ежедневными инъекциями инсулина короткого действия (болюс) и единичной дозой инсулина пролонгированного действия (базальный инсулин).
- Сахарный диабет 1-го типа является аутоиммунным заболеванием и проявляется гипергликемией, кетоацидозом, полиурией и полидипсией.
- Сахарный диабет 1-го типа является комплексным хроническим заболеванием, требующим участия различных специалистов: эндокринолога, инструктора-диабетолога, диетолога, социального работника/психолога, а также тесного взаимодействия с семьей пациента.
- Диабет 2-го типа связан с ожирением и инсулинорезистентностью.

ГЛАВА 172
Гипогликемия

- После 2–3 дней жизни гипогликемия нетипична и чаще всего является результатом эндокринного или метаболи-

ческого нарушения (хотя необходимо также исключить сепсис).
- Клиническая гипогликемия определяется как уровень глюкозы в плазме достаточно низкий, чтобы вызвать симптомы и/или признаки нарушения функции мозга.
- Самая частая причина врожденного гиперинсулинизма — инактивирующие мутации канала $K_{АТФ}$ (60% идентифицируемых мутаций).
- Диагноз гиперинсулинизма ставится на основании оценки маркеров неадекватных эффектов инсулина (например, подавление кетогенеза), поскольку уровни инсулина в плазме не всегда явно повышены.
- Идиопатическая кетотическая гипогликемия обычно начинается примерно в возрасте 18 месяцев и входит в ремиссию к возрасту 8 лет; симптомы включают гипогликемию после длительного голодания, часто на фоне какого-либо заболевания или снижения питания.
- Диагноз болезни гликогенового накопления (БГН) ставится на основе гипогликемии с гепатомегалией без спленомегалии (хотя БГН типа 0 не ассоциируется с гепатомегалией).
- До начала лечения необходимо получить контрольные образцы крови и мочи во время гипогликемического эпизода для измерения содержания глюкозы и инсулина, гормона роста, кортизола, свободных жирных кислот, β-гидроксибутирата и ацетоацетата.

ГЛАВА 173

Низкорослость

- Нормальный линейный рост является показателем здоровья и может рассматриваться как биологический тест для определения здорового ребенка.
- Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) действует как паракринный и аутокринный агент и тесно связан с постнатальным ростом.
- Точные измерения роста (стоя) или длины тела (лежа), а также измерения веса должны сравниваться с таблицами роста Центров по контролю и профилактике заболеваний (США), чтобы своевременно заметить отклонения.
- Низкорослость определяется как субнормальный рост по сравнению с детьми того же возраста и пола, с учетом роста родителей ребенка.
- Во всем мире питание является важнейшим фактором, влияющим на рост.
- Адекватность секреции гормона роста (ГР) определяется с помощью стимулирующего теста для измерения пика секреции.
- Пациенты с классическим дефицитом ГР имеют внешность «ангелов» (детские, незрелые черты) и высокий голос как следствие незрелости гортани.
- Дефицит ГР лечится синтетическим ГР, полученным с использованием рекомбинантной ДНК. Доза титруется для оптимальных темпов роста в зависимости от веса и содержания ИФР-1.
- Распространенное состояние, известное как конституциональная задержка роста или пубертата или того и другого, считается вариантом нормального роста, вызванным сниженными темпами физиологического развития.

ГЛАВА 174

Нарушения полового созревания

- Пубархе является результатом созревания надпочечников и характеризуется ростом лобковых и подмышечных волос, сальностью кожи и волос, акне и появлением запаха тела; гонадархе характеризуется повышением секреции гонадами половых стероидов в результате созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.
- Задержкой полового созревания считается отсутствие признаков пубертата к возрасту 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков (для США).
- Нарушения, вызывающие гипогонадотропный гипогонадизм, включают врожденный гипопитуитаризм: дефекты средней линии, опухоли, инфильтративные заболевания и многие синдромы, в том числе синдромы Лоренса — Муна — Барде — Бидля, Прадера — Вилли и Кальмана.
- Сниженная функция гонадотропина развивается при добровольной диете, недоедании или хронической болезни, которые приводят к потере веса до менее 80% идеального.
- Гипергонадотропный гипогонадизм характеризуется повышенными уровнями гонадотропина и низкими уровнями половых гормонов в результате первичной недостаточности гонад.
- Синдром Тёрнера является самой частой причиной овариальной недостаточности и низкого роста; синдром Клайнфельтера (дисгенезия семенных канальцев) — самой частой причиной дисфункции яичек.
- Если после предельного пубертатного возраста не появились вторичные признаки полового созревания, следует измерить сывороточные уровни гонадотропина, чтобы определить, присутствует ли у пациента гипогонадотропный или гипергонадотропный гипогонадизм.
- Центральное преждевременное половое созревание, приводящее к гонадархе, является результатом ранней активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (гонадотропин-рилизинг-гормон [ГнРГ]-зависимое); периферическое преждевременное половое созревание, гонадархе или адренархе, не связано с гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью (ГнРГ-независимое).
- По сравнению с девочками, мальчики с преждевременным половым созреванием чаще имеют нарушения ЦНС, такие как опухоли и гамартомы, которые способствуют раннему началу пубертата.
- Самая распространенная причина ГнРГ-независимого преждевременного полового созревания, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта, чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и включает раннее гонадархе, костные нарушения (полиостотическая фиброзная дисплазия) и гиперпигментированные кожные пятна (пятна «кофе с молоком»).
- Первым шагом к оценке опережающего полового созревания является определение того, какие из характеристик нормального пубертата присутствуют и есть ли признаки активности эстрогенов, андрогенов, или тех и других; лабораторная оценка включает определение уровней надпочечниковых андрогенов и половых стероидов (тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата [ДГЭАС]) и базовых концентраций гонадотропина.

- Препубертатным ответом на ГнРГ является преимущественно фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пубертатным ответом — преимущественно лютеинизирующий гормон (ЛГ).
- Длительно действующие суперактивные аналоги ГнГР (леупролид-депо, гистрелин-депо) являются терапией выбора при центральном преждевременном половом созревании; антиандрогены, антиэстрогены и ингибиторы ароматазы используются для лечения периферического преждевременного полового созревания.
- У большинства пациентов с изолированными лобковыми волосами (без других признаков раннего пубертата) не развивается прогрессивная вирилизация; у них отмечается только преждевременное адренархе (пубархе), которое является результатом ранней активации секреции ДГЭА надпочечниками; лечения не требуется.

ГЛАВА 175
Болезни щитовидной железы

- Раннее лечение врожденного гипотиреоза важно для предотвращения отставания в развитии.
- Гипотиреоз распространен у детей, и лечение левотироксином обычно начинают, когда уровни тиреотропного гормона (ТТГ) > 10 мМЕ/л.
- Гипотиреоз должен рассматриваться в качестве диагноза при низкорослости в сочетании с набором веса.
- Приобретенный гипотиреоз является аутоиммунным заболеванием и может ассоциироваться с диабетом 1-го типа, болезнью Аддисона, гипопаратиреозом и целиакией.
- Гипертиреоз первоначально лечится фармакологическими методами, но если не наступает ремиссия, требуется абляция или хирургическое удаление.
- Большинство узлов щитовидной железы у детей и подростков доброкачественные.

ГЛАВА 176
Костные и минеральные нарушения, связанные с дисфункцией паращитовидных желез

- Кальций и фосфат в организме регулируются рационом питания и тремя гормонами: паратгормоном (ПТГ), витамином D и кальцитонином.
- Неонатальная гипокальциемия имеет многочисленные причины в зависимости от времени начала и может потребовать лечения внутривенным и/или пероральным кальцием.
- При кальций-заместительной терапии важно убедиться, что уровни витамина D и магния адекватные.
- Гипокальциемия может ассоциироваться со многими неэндокринными нарушениями и заболеваниями, и поэтому требует тщательной оценки.

ГЛАВА 177
Нарушения полового развития

- Гены определяют морфологию внутренних органов и гонад (гонадный пол); это направляет развитие наружных половых органов, которые образуют вторичные половые признаки (фенотипический пол). Затем следует самовосприятие человека как представителя определенного пола (гендерная идентичность) и восприятие его окружающими (гендерная роль).
- Нарушения полового развития (НПР), иногда называемые интерсекс-состояниями, нарушениями половой дифференцировки или различиями полового развития, распадаются на три основные категории в соответствии с кариотипом (XX, XY и половые хромосомы мозаичного кариотипа).
- Врожденная вирилизирующая гиперплазия надпочечников является самой распространенной причиной неоднозначных гениталий у девочек.
- Выработка тестостерона может быть снижена из-за дефицита ферментов, необходимых для биосинтеза андрогенов, или из-за дисплазии гонад.
- Хотя классический подход к определению пола основан на возможности реконструкции гениталий и потенциальной фертильности, а не на кариотипе и гистологии гонад, эффекты пренатальных андрогенов должны учитываться. Эксперты рекомендуют подождать, пока ребенок сможет участвовать в диалоге по поводу своей гендерной идентичности и соответствующей реконструкции гениталий.
- Первым шагом в диагностике неоднозначных гениталий является установление того, являются фенотипические признаки результатом вирилизации генетической девочки (избыток андрогенов) или недоразвития генетического мальчика (дефицит андрогенов).
- Лечение НПР состоит в замещении дефектных гормонов (кортизола при гиперплазии надпочечников или тестостерона у детей с дефектами биосинтеза андрогенов, которых планируют воспитывать как мальчиков), хирургической реконструкции, чтобы придать ребенку внешние признаки, соответствующие выбранному полу, и психологической поддержки семьи

ГЛАВА 178
Дисфункция надпочечников

- Ранняя диагностика и лечение сольтеряющей формы врожденной гиперплазии надпочечников включает заместительную терапию гидрокортизоном, флудкортизоном и физиологическим раствором.
- Недостаточность надпочечников ассоциируется с гиперпигментацией, тягой к соли, постуральной гипотензией, гипогликемией натощак, анорексией, слабостью и эпизодами шока при серьезных заболеваниях.
- Синдром Кушинга обычно является результатом постоянного использования высоких доз пероральных стероидов.

НЕВРОЛОГИЯ

Джослин Хуанг Шиллер | Рене Шеллхаас

ГЛАВА 179

Неврологическая оценка

Неврологическая оценка, включая сбор анамнеза, физикальный осмотр и необходимые дополнительные исследования, позволяет локализовать и диагностировать патологию нервной системы. Процесс и интерпретация результатов неврологического осмотра зависят от возраста; новорожденные в этом смысле уникальны, так как обладают многими преходящими примитивными рефлексами, а осмотр подростков мало отличается от осмотра взрослых. Ключевыми моментами являются оценка когнитивного развития, социальных и языковых навыков, мелкой и крупной моторики, а также соответствие неврологического развития биологическому возрасту.

АНАМНЕЗ

Сбор неврологического анамнеза проводится в соответствии с традиционной медицинской моделью с тремя дополнениями: **скорость развития** симптомов, **локализация** проблемы и оценка развития. Эволюция симптомов дает ключ к установлению процесса, лежащего в их основе. Развитие симптомов может быть **прогрессирующим, статическим** или **эпизодическим**. Начало прогрессирующих симптомов может быть внезапным (судороги, инсульт); острым, в течение нескольких минут или часов (эпидуральное кровотечение); подострым, в течение нескольких дней или недель (опухоль мозга); или медленным, в течение нескольких лет (наследственные нейропатии). Статические неврологические аномалии выявляются на раннем этапе жизни, и их характер не изменяется с течением времени (церебральный паралич). Статические нарушения часто вызваны врожденными аномалиями мозга или пренатальной/перинатальной травмой мозга. Периодические возвратные стереотипные приступы могут указывать, в частности на эпилепсию или мигренозный синдром. Эпизодические нарушения характеризуются симптоматическими периодами, за которыми следует частичное или полное восстановление (демиелинизирующие, аутоиммунные, сосудистые заболевания).

Тщательная оценка социальных, когнитивных, языковых и моторных (мелких и крупных) навыков является ключевой (см. главу 7) для разграничения нормального развития, отдельных аспектов отставания или глобальной задержки развития. Утрата навыков со временем (регрессия) является особенно тревожным признаком и может указывать на дегенеративное заболевание, развивающееся расстройство аутистического спектра, эпилептическую энцефалопатию или другой неврологический диагноз.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

В начале приема врач оценивает внешний вид, движения и поведение ребенка. Например, ребенок может принимать необычные позы, иметь аномальную походку или не осознавать, где находится. Мозг и кожа имеют одинаковое эмбриональное происхождение (эктодерма), поэтому аномалии волос, кожи, зубов и ногтей связаны с врожденными нарушениями мозга (нейрокожные нарушения), например с нейрофиброматозом (НФ типа 1), для которого характерны специфические пятна на коже (**пятна «кофе с молоком»**). **Аденомы сальных желез** (фиброваскулярные повреждения, напоминающие акне, на носу и щеках), фибромы ногтей, гипопигментные очаги (пятна пепельного цвета в форме листьев) и шагреневые бляшки (мягкие участки кожи телесного цвета, покрытые бугорками в виде апельсиновой кожи) часто наблюдаются у детей более старшего возраста и взрослых с туберозным склерозом.

Окружность головы измеряется по затылочно-лобному диаметру и сравнивается со стандартной кривой роста (см. главу 5). Микроцефалия и макроцефалия представляют собой окружность головы на два стандартных отклонения меньше или больше среднего соответственно. Регулярные измерения и сравнение со стандартом могут показать слишком быстрое (гидроцефалия) или замедленное увеличение окружности головы (травма мозга, дегенеративное неврологическое заболевание). Передний родничок слегка вдавлен и пульсирует, если спокойный ребенок находится в вертикальном положении. Напряженный и выступающий родничок может указывать на повышенное внутричерепное давление, но может также наблюдаться у плачущего ребенка или ребенка с высокой температурой. Преждевременное закрытие одного или более черепных швов (**краниосиностоз**) приводит к необычной форме головы. Аномальная форма или состояние, неправильное расположение глаз, ноздрей, губного желобка, губ или ушей (дисморфические черты) присутствуют при многих генетических синдромах.

Важным является тщательный **осмотр глаз**, при котором необходимо обратить внимание на эпикантус, колобому, телеангиэктазии конъюнктивы и катаракту. Прямая офтальмоскопия позволяет выявить аномалии зрительных дисков и макулярной зоны, такие как отек или вишнево-красное

пятно. Полный осмотр сетчатки требует расширения зрачка и использование непрямой офтальмоскопии.

Осмотр кистей и стоп может показать аномальные складки или пальцы (см. главы 50 и 201). Шея и позвоночник должны быть осмотрены на предмет явных (миеломенингоцеле) или неявных (углубления на коже, свищевые ходы, пучки волос, подкожные липомы) дефектов. Аномалии нервной системы могут привести к кифозу или сколиозу (глава 202).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР НОВОРОЖДЕННОГО

Неврологический осмотр новорожденного в первую очередь оценивает функцию базальных ганглиев, ствола мозга и более каудальных структур.

Ментальный статус

У здорового новорожденного периоды бодрствования должны чередоваться с периодами сна. Раздражительность, летаргия или более серьезное угнетение сознания являются неспецифическими признаками нарушений функции мозга.

Рефлексы

Изучение примитивных рефлексов позволяет оценить функциональную целостность ствола мозга и базальных ганглиев (таблица 179.1). Многие из этих стереотипных моторных рефлексов присутствуют с рождения. Они симметричны и исчезают в возрасте 4–6 месяцев, что означает нормальное созревание нисходящих ингибиторных влияний мозга. Асимметрия или сохранение примитивных рефлексов может указывать на фокальные повреждения мозга или периферических нервов.

Оценка моторной функции и тонуса

Поза — это положение тела, которое младенец в спокойном состоянии естественным образом принимает, если его положить на спину. Младенец с гестационным возрастом 28 недель вытягивается. К 32 неделям тонус повышается и появляется тенденция к сгибанию нижних конечностей. В 34 недели нижние конечности согнуты, верхние вытянуты. Доношенный младенец сгибает нижние и верхние конечности. **Возврат** — это готовность, с которой ручка или ножка сгибаются после пассивного распрямления; у глубоконедоношенных детей он обычно отсутствует, у доношенных быстрый. Из-за асимметричного тонического шейного рефлекса важно поддерживать голову младенца в нейтральном положении (не повернутой в сторону) во время оценки позы и тонуса. Спонтанные движения недоношенных младенцев медленные и вялые; доношенные младенцы совершают более быстрые движения.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР РЕБЕНКА

Целью неврологического осмотра является *локализация* или установление области, ответственной за возникновение симптомов. Исследование **ментального статуса и уровня развития** позволяет оценить функцию коры мозга. **Исследование черепной иннервации** оценивает функцию высших и низших мотонейронов. **Сенсорный осмотр** оценивает периферические сенсорные рецепторы и их отражение в центральной нервной системе. **Глубокие сухожильные рефлексы** отражают связи высших и низших мотонейронов.

Оценка ментального статуса и развития

Живость (активность) оценивается у младенцев при помощи наблюдения за их спонтанными движениями, пищевым поведением и способностью фиксировать взгляд на предмете и следить за ним. Отмечается реакция на тактильные, зрительные и слуховые стимулы. При измененном сознании отмечается реакция на болевые стимулы. Наблюдение за игрой детей, уже начавших ходить, позволяет ненавязчиво оценить соответствующие развитию навыки. Кроме языковой функции, у более старших детей можно проверить навыки чтения, письма, счета, запас знаний, уровень абстрактного мышления, суждения, юмор и память.

ТАБЛИЦА 179.1 Рефлексы центральной нервной системы в младенчестве

РЕФЛЕКС	ОПИСАНИЕ	ВОЗРАСТ ПОЯВЛЕНИЯ	ВОЗРАСТ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ
Моро	Если легко уронить чуть приподнятую головку лежащего ребенка, он вытянет, а затем согнет ручки и ножки	С рождения	6 месяцев
Хватательный	Если положить палец в ладонь ребенка, он сильно обхватит его	С рождения	6 месяцев
Поисковый	Тактильная стимуляция уголка рта вызывает поворот головы в сторону стимула	С рождения	4–6 месяцев
Изгибание туловища (рефлекс Галанта)	Если провести пальцем по коже вдоль края позвонков, ребенок изогнет спину, образуя дугу со стороны стимула	С рождения	4 месяца
Опорный	Если привести стопы ребенка в контакт с горизонтальной поверхностью, он поставит ножку на полную стопу	С рождения	4–6 месяцев
Асимметричный тонический рефлекс шеи	Если повернуть голову ребенка в сторону, он распрямляет ручку и ножку с той же стороны и сгибает противоположные конечности (поза «фехтовальщика»)	С рождения	3 месяца
Парашютный	Ребенка поддерживают на весу за грудную клетку лицом вниз. Если приблизить ребенка к столу, он вытянет вперед ручки, как будто для защиты	8–10 месяцев	Никогда
Бабинского	Если провести по боковой стороне подошвы от пятки к носку, произойдет дорсифлексия большого пальца стопы и веерное разведение остальных пальцев	С рождения	12–18 месяцев

Простейший способ оценки интеллектуальных способностей — это проверка языковых навыков. **Языковая функция** является рецептивной (понимание речи и жестов) и экспрессивной (использование речи и жестов). Языковые аномалии, являющиеся результатом нарушений в больших полушариях, называются **афазией**. Передняя, экспрессивная, или *афазия Брока*, характеризуется скудной речью, лишенной беглости. Задняя, рецептивная, или *афазия Вернике*, характеризуется неспособностью понимать язык, при этом речь беглая, но бессмысленная. Глобальная афазия означает нарушение как рецептивной, так и экспрессивной языковой функции.

ОЦЕНКА ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

Исследование черепной иннервации позволяет оценить целостность ствола мозга, однако зависит от стадии зрелости мозга и контактности обследуемого. Яркая игрушка может привлечь внимание ребенка и позволяет наблюдать за координацией, движениями и функцией черепных нервов.

Черепной нерв I

Обоняние может оцениваться у детей старше 2 лет, которые умеют говорить и с которыми можно установить контакт. Вместо летучих веществ (аммиак), которые могут раздражать слизистую оболочку носа и стимулировать тройничный нерв, для теста следует использовать ароматические вещества (духи, ваниль).

Черепной нерв II

Доношенные младенцы в спокойном бодрствующем состоянии способны следить за лицами людей, источником света в темной комнате или крупными оптокинетическими полосами. Острота зрения у новорожденных оценивается как 20/200 и постепенно увеличивается на протяжении детства. Стандартные таблицы для проверки зрения с картинками вместо букв могут использоваться для оценки остроты зрения у маленьких детей. Периферическое зрение оценивается с помощью теста с неожиданным перемещением предмета в поле зрения из-за спины. Сниженная реакция зрачков на свет указывает на повреждение переднего зрительного пути (сетчатка, зрительные нервы, перекрест). Односторонние повреждения выявляются с помощью *теста переменного света*. При аномалии зрительного нерва, когда свет направлен в здоровый глаз, оба зрачка сужаются. Когда свет переводят на аномальный глаз, оба зрачка неадекватно расширяются; это явление носит название *афферентный зрачковый дефект*, или **зрачок Маркуса Гунна**. Нарушение симпатической иннервации зрачка вызывает синдром Горнера (птоз, миоз и односторонний лицевой ангидроз). В этом случае анизокория (разный размер зрачков) более выражена в темной комнате, поскольку дефектный зрачок не способен адекватно расширяться. При поражениях заднего зрительного пути, включая латеральное коленчатое ядро, зрительную лучистость и зрительную кору, реакция зрачков на свет нормальная, но присутствует потеря зрительных полей.

Черепные нервы III, IV и VI

Эти три зрительных нерва контролируют движения глаз, и их функцию легче всего оценить, используя яркую игрушку для привлечения внимания ребенка. Если ребенок слишком мал, чтобы фиксировать взгляд, **окулоцефалические вестибулярные рефлексы** можно оценить с помощью вращения головы младенца (маневр кукольного глаза). Если ствол мозга не затронут, вращение головы младенца или пациента в коматозном состоянии вправо вызывает поворот глаз влево, и наоборот. У более старших пациентов этот рефлекс замаскирован произвольными движениями глаз.

Аномалии этих черепных нервов могут вызвать диплопию (двоение в глазах). При одностороннем параличе третьего черепного (глазодвигательного) нерва движения пораженного глаза направлены вниз и наружу (инфрадукция, абдукция), присутствует ассоциированный птоз и расширенный зрачок (мидриаз). Поражение IV черепного (блокового) нерва вызывает ослабление движения глаза вниз с последующей вертикальной диплопией. Паралич VI черепного (отводящего) нерва приводит к неспособности поворачивать глаз кнаружи. Этот нерв имеет длинный внутричерепной маршрут в пределах субарахноидального пространства; неспособность к отведению одного или обоих глаз является частым, но неспецифическим признаком повышенного внутричерепного давления.

Черепной нерв V

Жевательные мышцы можно наблюдать, когда младенец сосет или глотает. При помощи **роговичного рефлекса** можно протестировать черепные нервы V (глазной отдел) и VII в любом возрасте. Лицевая чувствительность к легкому прикосновению и боли могут быть определены с помощью ватного тампона и булавочного укола. Функциональную оценку лицевой чувствительности у младенца можно провести с помощью поглаживания щеки, которое должно вызвать **поисковый рефлекс** (голова и шея младенца поворачиваются в сторону поглаживания и сопровождаются движением рта в поиске материнской груди).

Черепной нерв VII

Работа лицевых мышц оценивается путем наблюдения лица в спокойном состоянии, во время плача и моргания. В более старшем, контактном возрасте ребенка можно попросить улыбнуться, надуть щеки, сильно поморгать и нахмурить брови. Слабость всех лицевых мышц с одной стороны, включая мышцы лба, глаза и рта указывает на повреждение периферического лицевого нерва с этой же стороны (**паралич Белла**). Поскольку верхняя треть лица получает билатеральную кортикальную иннервацию, слабость только нижней части лица и рта может указывать на контралатеральное повреждение высших моторных нейронов в мозге (опухоль, инсульт, абсцесс).

Черепной нерв VIII

Повреждение VIII черепного нерва вызывает глухоту, тиннитус и головокружение. В норме бодрствующие новорожденные моргают в ответ на звонок или другой резкий громкий звук. Четырехмесячные младенцы поворачивают голову

и глаза в поисках источника звука. У ребенка, который умеет говорить, слух можно проверить, прошептав слово в одно ухо, одновременно закрыв другое. Если есть сомнения по поводу слуха ребенка, показано проведение аудиологической оценки. Задержка речевого развития также должна послужить поводом для проведения аудиологических тестов.

Повреждение вестибулярного компонента VIII черепного нерва вызывает головокружение, тошноту, рвоту, диафорез и нистагм. Нистагм представляет собой непроизвольные движения глаз с быстрой фазой в одном направлении и медленной в противоположном. Направление нистагма принято определять по быстрой фазе; оно может быть горизонтальным, вертикальным или круговым.

Черепные нервы IX и X

Рвотный (глоточный) рефлекс присутствует у человека в любом возрасте за исключением глубоконедоношенных младенцев. Отсутствующий рвотный рефлекс указывает на повреждение ствола мозга, черепных нервов IX и X, нейромышечного соединения или глоточных мышц. Слабая, хриплая или назальная речь, слабое сосание, слюнотечение, неспособность удерживать выделения, рвотные движения, регургитация пищи через нос являются дополнительными симптомами дисфункции X черепного нерва.

Черепной нерв XI

Наблюдение за позами ребенка и спонтанной активностью помогает оценить функции трапециевидных и грудино-ключично-сосцевидных мышц. Наклонное положение головы и плеча указывают на повреждение XI черепного нерва. В более старшем детском возрасте сила этих мышц может быть измерена непосредственно.

Черепной нерв XII

Атрофия и фасцикуляция языка обычно указывают на повреждение клеток передних рогов (спинальную мышечную атрофию). Оценка наиболее надежна, когда ребенок спит. При одностороннем повреждении язык отклоняется в слабую сторону.

ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Сила

У младенцев сила оценивается путем наблюдения спонтанных движений и движений, направленных против силы тяжести. Движения конечностей должны быть симметричными и лучше всего оцениваются, когда ребенок спиной вниз лежит на руках взрослого, одна рука при этом поддерживает ягодицы, а другая — плечи. Сила оценивается следующим образом.

5. Нормальная.
4. Слабая, но может оказывать сопротивление.
3. Способен совершать движения против силы тяжести, но не против сопротивления.
2. Не способен совершать движения против силы тяжести.
1. Минимальные движения.
0. Полный паралич.

У детей, начавших ходить, сила оценивается по функциональным способностям, таким как ходьба, наклон, чтобы подобрать предмет, стояние на полу. Более старшие дети должны уметь дотянуться до предмета, расположенного над головой, толкать коляску, бегать, подпрыгивать, подниматься и спускаться по лестнице, подниматься с пола. У контактных детей можно протестировать силу отдельных мышц. **Симптом Говерса** (поднимаясь из положения лежа на полу, ребенок использует руки, чтобы подняться на корточки, а затем поднимает туловище, опираясь руками на колени) является признаком слабости проксимальных мышц. Легкая асимметрия верхних конечностей может быть обнаружена, когда ребенок вытягивает руки перед собой ладонями вверх с закрытыми глазами. Кисть на слабой стороне складывается ковшиком и начинает медленно поворачиваться внутрь (**смещение пронатора**). **Мышечные фасцикуляции** указывают на денервацию вследствие болезни клеток передних рогов или периферических нервов.

Тонус

Тонус представляет собой динамическое сопротивление мышц пассивному растягиванию. Повреждения низших моторных нейронов и мозжечка создают пониженный тонус (**гипотонию**). Повреждения высших моторных нейронов создают повышенный тонус (**спастичность**). При экстрапирамидных заболеваниях повышенное сопротивление присутствует при пассивных движениях суставов (**ригидность**).

Масса

Мышечная масса может снижаться из-за неиспользования мышц, повреждения низших мотонейронов или нейромышечной патологии. Избыточная мышечная масса наблюдается при редких заболеваниях, например врожденной миотонии; мальчики с мышечной дистрофией Дюшенна имеют псевдогипертрофию икроножных мышц.

Координация

Атаксия представляет собой недостаток координации движений, что характерно для дисфункции мозжечковых путей. Наблюдение и функциональный анализ помогают оценить координацию у младенцев и маленьких детей. Наблюдение за тем, как ребенок сидит или ходит, помогает оценить стабильность туловища. Обмен с ребенком игрушками или предметами может выявить интенционный тремор или **дисметрию** (неправильную оценку расстояния), признаки дисфункции мозжечка. Контактные дети могут выполнить постукивания пальцами или стопой для проверки быстроты смены движений. Дисфункция мозжечка или кортикоспинального тракта приводит к замедленным неправильным чередующимся движениям.

Походка

Глобальная оценка двигательной функции и координации осуществляется путем наблюдения за тем, как ребенок пол-

зает, огибает препятствия или ходит (см. главу 197). Может наблюдаться незначительный дефицит или асимметрия в силе, тонусе или балансе. У детей, только начавших ходить, походка обычно широкая и неустойчивая; со временем походка сужается. К шести годам ребенок может ходить на носках и на пятках, а также перекатом (с пятки на носок). Мозжечковые нарушения проявляются широкой неустойчивой походкой и затруднениями при совершении поворотов. Дисфункция кортикоспинального тракта вызывает зажатую, ножницеобразную походку и хождение на пальцах ног; размах рук уменьшен, и пораженная рука сгибается вокруг тела. При экстрапирамидных расстройствах походка медленная, зажатая, неустойчивая с дистоническими позами. Переваливающаяся («утиная») походка развивается при слабости мышц бедра из-за нарушений в низших мотонейронах или нейромышечных заболеваний. «Петушиная» походка (степпаж) характеризует слабость дорсифлексии стопы (перонеальный паралич).

Рефлексы

Глубокие сухожильные рефлексы могут быть вызваны в любом возрасте и оцениваются по 5-балльной шкале.

0. Отсутствуют.
1. Следовые.
2. Нормальные.
3. Преувеличенные с распространением на соседние области (постукивание по колену вызывает двусторонний быстрый ответ квадрицепса).
4. Клонус (самокупирующийся или постоянный).

Эти рефлексы снижены при заболеваниях низших мотонейронов и повышены при заболеваниях высших мотонейронов. **Рефлекс Бабинского**, или разгибательный рефлекс стопы, представляет собой движение большого пальца стопы вверх при стимуляции латеральной части стопы и является признаком дисфункции кортикоспинального тракта. Этот рефлекс ненадежен у новорожденных, за исключением случаев, когда он асимметричный, поскольку нормальный ответ в этом возрасте варьирует. К возрасту 12–18 месяцев подошвенный ответ должен быть только сгибательным (большой палец отклоняется книзу).

ОБСЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ ЧУВСТВ

Сенсорное обследование новорожденных и младенцев ограничено наблюдением их поведенческого ответа на легкое прикосновение или булавочный укол. Стимуляция конечности должна вызывать гримасу на лице. Спинальный рефлекс может вызвать отдергивающее движение конечности. У контактного ребенка ощущения боли, прикосновения, температуры, вибрации и положения суставов могут быть протестированы отдельно. Кортикальные области, отвечающие за чувствительность, должны быть интактными, чтобы ребенок идентифицировал предмет, вложенный ему в руку (**стереогнозия**), или цифры, прочерченные на ладони (**графэстезия**), или различал прикосновение двух острых предметов при одновременном надавливании ими на кожу (**различение двух точек**).

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ цереброспинальной жидкости

Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) важен при подозрении на инфекции центральной нервной системы (ЦНС) и может также служить ключом к другим диагнозам (таблица 179.2). Иногда бывает трудно отличить кровь в ЦСЖ, вызванную травматической люмбальной пункцией (ЛП) от истинного субарахноидального кровотечения. В большинстве случаев при травматической ЛП кровь очи-

ТАБЛИЦА 179.2 Анализ цереброспинальной жидкости

НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЦСЖ		
ПОКАЗАТЕЛЬ ЦСЖ	**НОВОРОЖДЕННЫЙ**	**РЕБЕНОК > 1 МЕСЯЦА**
Количество клеток*	10–25/мм^3	5/мм^3
Белок	65–150 мг/дл	< 40 мг/дл
Глюкоза	> 2/3 глюкозы крови	> 2/3 глюкозы крови
	или > 40 мг/дл	или > 60 мг/дл
ИЗМЕНЕНИЯ ЦСЖ	**ЗНАЧЕНИЕ**	
Повышенное содержание полиморфноядерных клеток и сниженный уровень глюкозы	Бактериальная инфекция Частично вылеченный бактериальный менингит Абсцесс мозга или параменингеальный абсцесс Паразитарная инфекция Подтекание дермоидного содержимого	
Повышенное количество лимфоцитов и сниженный уровень глюкозы	Микобактериальная инфекция (туберкулез) Грибковая инфекция Карциноматозный менингит Саркоидоз	
Повышенное количество лимфоцитов и нормальный уровень глюкозы	Вирусный менингит Постинфекционное заболевание (ОДЭМ) Васкулит	
Повышенное содержание белка	Инфекция Синдром Гийена — Барре Воспалительное заболевание (ОДЭМ, рассеянный склероз) Лейкодистрофия Венозный тромбоз Артериальная гипертензия Спинальный блок (синдром Фруана) Карциноматозный менингит	
Сниженный уровень глюкозы без плеоцитоза	Дефицит транспортера GLUT-1	
Небольшой плеоцитоз	Опухоль Инфаркт Рассеянный склероз Подострый бактериальный эндокардит	
Кровь в ЦСЖ	Субарахноидальное кровоизлияние Субдуральное кровоизлияние Внутрипаренхиматозное кровоизлияние Геморрагический менингоэнцефалит (стрептококк группы B, ВПГ) Травма ЦНС Сосудистая мальформация Коагулопатия Травматическая люмбальная пункция	

* У здоровых детей присутствующие клетки должны быть лимфоцитами.
Сокращения: ВПГ — вирус простого герпеса, ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит, ЦНС — центральная нервная система, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

щается при заборе в следующую пробирку. Если есть клинические признаки повышенного внутричерепного давления (ВЧД) (отек диска зрительного нерва, угнетение сознания, фокальные неврологические дефициты), следует проявить осторожность перед проведением ЛП, чтобы снизить риск мозговой грыжи. При подозрении на повышенное ВЧД перед проведением ЛП должна быть выполнена компьютерная томография (КТ), и ее результаты должны быть нормальными. Если повышенное ВЧД подтверждается, его необходимо снизить перед проведением ЛП.

Электроэнцефалография

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) — это запись электрической активности коры головного мозга. Ритмы ЭЭГ обретают зрелость постепенно, на протяжении детства. В них различают три ключевых признака: фоновый паттерн, поведенческие модуляции и наличие или отсутствие эпилептиформной активности. Фоновая активность варьирует с возрастом, но должна быть симметричной и синхронной между двумя полушариями без очагов высокой амплитуды или замедленной частоты (фокальное замедление). Персистирующее фокальное замедление указывает на структурную аномалию (опухоль мозга, абсцесс, инсульт). Двустороннее нарушение деятельности мозга (повышенное ВЧД, метаболическая энцефалопатия) должны быть заподозрены при диффузной медленноволновой активности. Спайки, постспайки и комплексы «спайк-волна», локализованные (фокальные) или распространенные на оба полушария (генерализованные), указывают на высокий риск судорог.

Электромиография и исследование нервной проводимости

Электромиография и исследование скорости нервной проводимости оценивают аномалии мышц и нервно-мышечного аппарата, включая клетки передних рогов, периферические нервы и нейромышечные синапсы. Нормальная мышца в покое электрически не активна. Спонтанные разряды двигательных волокон (**фибрилляции**) или групп мышечных волокон (**фасцикуляции**) указывают на денервацию, вызванную дисфункцией клеток передних рогов и периферических нервов. Аномальный мышечный ответ на повторяющую нервную стимуляцию наблюдаются при нарушениях нервно-мышечных связей, например при тяжелой миастении или ботулизме. Амплитуда и длительность мышечных потенциалов действия снижены при первичных заболеваниях мышц. Скорость нервной проводимости отражает передачу потенциала действия вдоль периферических нервов. Эта скорость замедляется при демиелинизирующих нейропатиях (синдром Гийена — Барре). Амплитуда сигнала снижена при аксональных нейропатиях.

Нейровизуализационные исследования

Визуализация головного и спинного мозга выполняется с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). КТ является более быстрой и подходит для чрезвычайных ситуаций. МРТ предоставляет больше деталей и при использовании разных последовательностей позволяет выявить повреждения задней ямки, малозаметные аномалии мозга, сосудистые дефекты, низкозлокачественные опухоли и ишемические повреждения. При острой травме головы или внезапной головной боли КТ является исследованием выбора, поскольку может быстро выявить внутричерепное кровоизлияние и другие крупные повреждения. При впервые появившихся фокальных судорогах исследованием выбора является МРТ, поскольку область фокальной кортикальной дисплазии или другие незаметные повреждения могут быть не видны на КТ. МРТ также обеспечивает отличную визуализацию спинного мозга. Ультразвуковое исследование головы является неинвазивной процедурой, которая позволяет визуализировать мозг и желудочки у младенцев с незакрытыми родничками.

ГЛАВА 180

Головная боль и мигрень

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Головная боль является распространенным симптомом у детей и подростков. Головные боли могут быть первичной проблемой (мигрень, головная боль напряжения) или вторичными по отношению к другим заболеваниям. Вторичные головные боли чаще всего ассоциируются с легкими заболеваниями (вирусные инфекции верхних дыхательных путей, синусит), но могут быть первым симптомом серьезных болезней (менингита, опухоли мозга), поэтому требуют системного подхода.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Головные боли

Следует выяснить периодичность и характер головных болей. Каждая модель (острая, рекуррентная-эпизодическая, хроническая-прогрессирующая, хроническая-непрогрессирующая) имеет свой дифференциальный диагноз (таблица 180.1).

Головные боли напряжения являются наиболее распространенным типом рекуррентной первичной головной боли у детей и подростков. Обычно они умеренные, не имеют ассоциированных симптомов и не нарушают привычный ритм жизни. Сжимающая или давящая боль охватывает всю голову и может длиться несколько часов или дней. Она не ассоциируется с тошнотой, рвотой, фотофобией или фонофобией. Головная боль может быть вызвана внешним стрессом или являться симптомом фонового психического заболевания, например тревожности или депрессии.

Мигрень является еще одним распространенным типом рекуррентной головной боли и часто дебютирует

ТАБЛИЦА 180.1 Четыре паттерна детских головных болей

Острая. Единичный эпизод боли без аналогичных эпизодов в анамнезе. «Первая и худшая» головная боль должна возбудить подозрения по поводу разрыва аневризмы у взрослых, но у детей она гораздо чаще вызвана фебрильным инфекционным заболеванием верхних дыхательных путей. Тем не менее необходимо исключить более серьезные причины (кровоизлияние, менингит, опухоль).
Острая рекуррентная. Приступы чередуются с бессимптомными периодами. Причинами обычно являются синдромы первичной головной боли, такие как головная боль напряжения и мигрень. Периодические головные боли иногда бывают вызваны эпилептическими синдромами (доброкачественная затылочная эпилепсия), употреблением наркотиков или систематическими травмами.
Хроническая прогрессирующая. Подразумевает постепенное нарастание частоты и тяжести приступов. Патологическим коррелятом является повышающееся внутричерепное давление. Причины могут включать псевдоопухоль, опухоль, гидроцефалию, хронический менингит, абсцесс мозга и субдуральные скопления.
Хроническая непрогрессирующая или хроническая ежедневная. Частая или постоянная головная боль. Хроническая ежедневная головная боль обычно определяется как головная боль > 3 месяцев, > 15 эпизодов в месяц и длительность > 4 часов. У пациентов обычно нет отклонений при неврологическом осмотре; частыми причинами являются психологические факторы и тревога по поводу возможного органического заболевания.

в детстве. Мигрень представляет собой стереотипные приступы лобной, височной (односторонней или двусторонней) пульсирующей боли, от умеренной до сильной, которая обычно усугубляется активностью и продолжается 1–72 часа. Ассоциированные симптомы включают тошноту, рвоту, бледность, фотофобию, фонофобию и интенсивное желание найти для отдыха тихую темную комнату. Маленькие дети не способны объяснить, что их беспокоит; у них наблюдаются раздражительность, сонливость, бледность, рвота. Головной боли может предшествовать (или сопровождать) аура, которая обычно продолжается 15–30 минут. Зрительная аура является достаточно распространенной и представляет собой яркие пятна, вспышки или линии, которые мелькают в одном или обоих зрительных полях. Комплексные атипичные ауры (гемипарез, односторонняя слепота, офтальмоплегия, головокружение, спутанность сознания), сопровождающие головную боль, требуют тщательного обследования, включающего визуализационные исследования, электроэнцефалографию и метаболические тесты.

Распространенные причины **вторичных головных болей** включают травму головы, вирусные заболевания и синусит. Головные боли, вызванные передозировкой лекарственных препаратов, могут осложнять как первичные, так и вторичные головные боли. Серьезные причины головных болей включают повышенное внутричерепное давление, вызванное сдавливающей массой (опухолью, сосудистой мальформацией) или иными причинами (псевдоопухоль мозга). Повышенное внутричерепное давление следует подозревать, если головная боль и рвота усиливаются в положении лежа или при пробуждении, будят ребенка ночью, но проходят после подъема, или усиливаются при кашле, маневре Вальсальвы или наклоне. Отек диска зрительного нерва (рис. 180.1) или фокальный неврологический дефицит требует выяснения этиологических факторов.

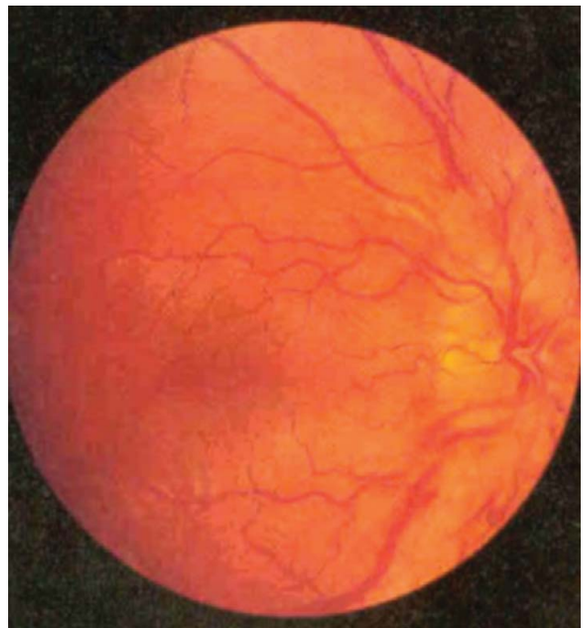


РИС. 180.1 Отек диска зрительного нерва с расширением сосудов, облитерацией зрительной чашки, утратой краев диска и кровоизлияниями вокруг. (Источник: Kliegman RE, Behman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 2107.)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно анамнеза и физикального осмотра, и дополнительные исследования не требуются. Нейровизуализация показана только в случае аномальных данных неврологического осмотра, симптомов повышенного внутричерепного давления, необычных сопутствующих симптомов (атипичная аура) или прогрессивного ухудшения головных болей. В этом случае МРТ головы с или без гадолиниевого контраста является исследованием выбора, поскольку обладает самой высокой чувствительностью для выявления повреждений задней ямки или других малозаметных аномалий. Если головная боль имеет резкое начало и является тяжелой, срочная КТ может быстро выявить внутричерепное кровоизлияние. Если результат КТ отрицательный, проводят люмбальную пункцию для измерения давления открытия и оценки плеоцитоза, повышенного уровня эритроцитов и ксантохромии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение мигрени требует индивидуального режима, соответствующего частоте, тяжести и степени нарушения работоспособности, вызванного головной болью. Периодический симптоматический прием анальгетиков является основой лечения при нечастых эпизодах мигрени. Симптоматическая терапия требует раннего назначения анальгетиков и отдыха в темной тихой комнате. Ацетаминофен или нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен или напроксен) часто оказываются эффективными. Дополнительные меры могут включать гидратацию и противорвотные средства. Если этих препаратов первой линии недостаточно, можно рассмотреть прием *триптанов*. Триптаны, которые являются агонистами рецепторов

серотонина, доступны в виде инъекций, назальных спреев, растворимых во рту, и обычных таблеток и могут быстро облегчать симптомы мигрени. Триптаны противопоказаны пациентам с фокальными неврологическими дефицитами, сопровождающими приступы мигрени, или с признаками базилярной мигрени (синкопе) из-за риска инсульта.

Многие дети страдают от частых и тяжелых мигреней, нарушающих повседневную активность. Детям, испытывающим более одного тяжелого приступа в неделю, может потребоваться ежедневная профилактическая терапия для снижения частоты и тяжести приступов. Профилактические препараты могут включать трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), противосудорожные препараты (топирамат, вальпроевая кислота), антигистамины (ципрогептадин), бета-блокаторы (пропранолол) и блокаторы кальциевых каналов (верапамил).

Прежде чем назначать ежедневные препараты, необходимо наладить режим дня и внести необходимые изменения в образ жизни: регулярный сон и прием пищи, физические упражнения, устранение провоцирующих или усугубляющих мигрень факторов (кофеин, определенные продукты, стресс, обезвоживание). Дополнительные терапевтические опции включают психологическую поддержку, управление стрессом и биологическую обратную связь.

ГЛАВА 181

Судороги

Судорога — это транзиторное присутствие признаков и симптомов, являющихся результатом аномальной чрезмерной или синхронной нервной активности в мозге.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Судороги и другие пароксизмальные нарушения

Дифференциальный диагноз пароксизмальных нарушений включает **судороги** и **неэпилептические события** (таблица 181.1). Неэпилептические пароксизмальные события часто являются нормальными или доброкачественными явлениями, хотя некоторые могут быть клинически значимыми и иметь последствия. Тщательный сбор анамнеза и информация от свидетелей приступа являются наиболее надежным инструментом для постановки правильного диагноза.

Острые симптоматические судороги являются результатом проблемы, влияющей на возбудимость мозга, например нарушения электролитного баланса или инфекции (таблица 181.2). **Эпилепсия** определяется как рецидивирующие неспровоцированные судороги. Эпилептические приступы обычно классифицируются как *фокальные*, возникающие в одном участке коры, или *генерализованные*, которые возникают в обоих полушариях одновременно (таблица 181.3).

ТАБЛИЦА 181.1 Пароксизмальные нарушения у детей

Судороги/эпилепсия
Мигрень и ее варианты • Пароксизмальная младенческая кривошея • Доброкачественное пароксизмальное вертиго
Синкопе • Вазовагальный обморок • Приступы задержки дыхания • Сердечный обморок (аритмии, синдром удлиненного интервала QT) • Апноэ
Транзиторная ишемическая атака
Метаболические расстройства • Гипогликемия • Врожденные ошибки метаболизма
Расстройства сна • Нарколепсия, катаплексия • Ночные страхи
Пароксизмальные дискинезии и другие двигательные нарушения • Тики
Приступы дрожи
Синдром Сандифера (гастроэзофагеальный рефлюкс, вызывающий пароксизмальную скованность и аномальные позы)
Конверсионные расстройства
Симуляция
Нормальное поведение • Неонатальная дрожь • Доброкачественный миоклонус во сне
Самостимуляция

Примерно 4–10% детей испытывают по крайней мере одну судорогу. Частота детской эпилепсии составляет 1–2%.

ФОКАЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ

Фокальные приступы с сохранением сознания (ранее называвшиеся простыми парциальными приступами) развиваются из определенного анатомического очага и могут распространяться (или не распространяться) на окружающие области мозга. Клинические симптомы включают двигательные (тонические, клонические, миоклонические), сенсорные, психические или вегетативные аномалии, однако при этом сознание сохраняется. Локализация и степень расширения судорожного очага определяют клинические симптомы.

Фокальные приступы с измененным сознанием (ранее называвшиеся сложными парциальными приступами) могут иметь сходные сенсорно-двигательные признаки, однако сопровождаются изменениями сознания. Хотя ребенок может оставаться частично контактным, присутствует некоторое замедление или изменение ментального состояния (дискогнитивные черты). Наряду с изменениями реактивности во время приступов у пациентов могут наблюдаться автоматизмы или остановившийся взгляд. Автоматизмами называют стереотипные полусознательные движения рта (причмокивание, жевание) или конечностей (растирание пальцев, покачивание стоп). Фокальные приступы, которые проявляются только психическими или вегетативными симптомами, например ощущением дежавю во время приступа, возникающего в лобной доле, иногда трудно распознать.

ТАБЛИЦА 181.2	Причины судорожных приступов
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ	
Мальформации кортикального развития	
Внутриутробные инфекции	
Гипоксическая-ишемическая энцефалопатия	
Травма	
Кровоизлияние*	
ИНФЕКЦИИ	
Энцефалит*	
Менингит*	
Абсцесс мозга	
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Гипогликемия*	
Гипокальциемия	
Гипомагниемия	
Гипонатриемия	
Гипернатриемия	
Болезни накопления	
Синдром Рейе	
Дегенеративные заболевания	
Порфирия	
Пиридоксиновая зависимость и дефицит	
ОТРАВЛЕНИЯ	
Свинец	
Лекарственная токсичность	
Синдром отмены препарата	
НЕЙРОКОЖНЫЕ СИНДРОМЫ	
Туберозный склероз	
Нейрофиброматоз	
Синдром Стерджа — Вебера	
Синдром Блоха — Сульцбергера (недержание пигмента)	
СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Васкулиты	
Системная красная волчанка	
Гипертензивная энцефалопатия	
Печеночная энцефалопатия	
ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ	
Случайная травма*	
Жестокое обращение с ребенком*	
Повышенное внутричерепное давление	
Опухоль	
Старая травма мозга	
Фебрильные заболевания*	
Криптогенные* (причина не установлена)	
Семейные*	

* Часто.

Когда фокальный приступ распространяется на оба полушария, говорят о *двустороннем конвульсивном приступе* (ранее описывался как вторично генерализованный приступ). Часто только по клиническим признакам трудно отличить первичные генерализованные тонико-клонические приступы от тех, которые являются развитием фокального приступа. Однако это отличие важно, поскольку оценка

ТАБЛИЦА 181.3	Классификация судорожных и эпилептических синдромов
ФОКАЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ	
С сохраненным сознанием С очевидными моторными признаками (тонические, клонические, миоклонические) С сенсорными признаками (зрительные, слуховые, обонятельные, вкусовые, соматосенсорные изменения, головокружение) Вегетативные	
С нарушениями сознания Психические (дежавю, жамевю, страх) Нарушение сознания в начале приступа Развитие нарушения сознания в процессе приступа	
Фокальные приступы с развитием билатеральных конвульсий Джексоновские судороги	
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ПРИСТУПЫ	
Абсансы (остановившийся взгляд, отсутствие реактивности)	
Конвульсивные приступы • Тонические (непреходящее сокращение мышц) • Клонические (ритмические сокращения) • Тонико-клонические (тоническая фаза чередуется с клонической)	
Атонические (внезапная потеря тонуса)	
Миоклонические (быстрые, шокоподобные сокращения)	
Эпилептические спазмы (сгибание или разгибание туловища и конечностей в течение < 2 секунд)	

и лечение фокальных и генерализованных эпилептических синдромов требуют различного подхода.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ПРИСТУПЫ

Тонические, клонические и двухфазные тонико-клонические приступы могут происходить как отдельно, так и в сочетании с другими типами судорожных приступов. Обычно приступ начинается внезапно, но иногда ему предшествует ряд миоклонических подергиваний. Во время тонико-клонических приступов происходит потеря сознания и утрачивается контроль над положением тела, далее развивается тоническая ригидность и закатывание глаз. Часто наблюдаются выделение секретов, расширение зрачков, диафорез и повышение давления. За тонической фазой следуют клонические подергивания. В постприступной фазе у ребенка может быть снижен тонус. После того как ребенок приходит в себя, у него часто появляется раздражительность и головная боль.

Абсансные приступы

Приступы, при которых первым признаком является остановившийся взгляд, могут быть либо абсансами (генерализованными), либо фокальными судорогами. Клиническим признаком абсансов является короткий (< 15 секунд) период отключения сознания, сопровождающийся трепетанием век и простыми автоматизмами, например жамевю движениями пальцев или причмокиванием губами. Абсансные приступы обычно начинаются в возрасте от 4 до 6 лет. Результаты неврологического осмотра и визуализационных исследований мозга не выявляют изменений. Характерный электроэнцефалографический паттерн состоит из **генерализованной 3-Гц спайк-волновой активности**. Абсансный

ТАБЛИЦА 181.4 Отличие абсансных приступов от фокальных приступов с измененным сознанием

ПРИЗНАК	АБСАНСНЫЙ ПРИСТУП	ФОКАЛЬНЫЙ ПРИСТУП С ИЗМЕНЕННЫМ СОЗНАНИЕМ
Длительность	Секунды	Минуты
Провоцирующий маневр	Гипервентиляция Световая стимуляция	Различные, часто отсутствуют
Постприступная фаза	Отсутствует (состояние немедленно возвращается к исходному)	Спутанность, сонливость
Количество приступов	Много раз в день	Нечасто (редко более одного раза в день)
ЭЭГ признаки	Между приступами: норма, за исключением вспышек генерализованной спайк-волновой активности и иногда затылочной перемежающейся ритмической дельта-активности Во время приступа: генерализованная 3-Гц спайк-волновая активность	Между приступами: фокальное замедление, острые волны или спайки Во время приступа: фокальные разряды (с или без распространения на смежные области или противоположное полушарие)
Неврологический осмотр	Норма	Норма или фокальные дефициты
Нейровизуализация	Норма*	Норма или фокальные аномалии (мезиальный височный склероз, фокальная кортикальная дисплазия, неоплазма, энцефаломаляция)
Лечение первой линии	Этосуксимид или вальпроевая кислота**	Окскарбазепин

* При соответствующих клинических симптомах и результатах ЭЭГ диагноз абсансной эпилепсии ставится без нейровизуализации.
** Окскарбазепин и карбамазепин относительно противопоказаны детям с типичной абсансной эпилепсией, поскольку эти препараты усугубляют приступы.
Сокращение: ЭЭГ — электроэнцефалография.

приступ часто провоцируется **гипервентиляцией**. Различение абсансных и фокальных приступов с измененным сознанием часто затруднено, однако важно для правильной оценки и назначения лечения (таблица 181.4).

Атипичные абсансы, миоклонические и атонические приступы

Атипичные абсансы проявляются эпизодами нарушения сознания с автоматизмами, вегетативными явлениями и двигательными симптомами, такими как открытие глаз, отклонение взгляда и ригидность тела. Они связаны с замедленными ЭЭГ разрядами (2 Гц) и сопровождают другие типы судорожных приступов. **Миоклонус** является внезапным подергиванием всего тела или его части; не все миоклонусы вызваны эпилепсией. Неэпилептический миоклонус может быть доброкачественным, например миоклонус во сне, однако может и указывать на серьезное заболевание. Миоклоническая эпилепсия обычно связана со множественными типами судорог. Исходное нарушение, вызывающее миоклоническую эпилепсию, может быть статическим (**ювенильная миоклоническая эпилепсия** [ЮМЭ]) или прогрессирующим и связанным с ухудшением неврологического статуса (нейрональный цероидный липофусциноз). **Миоклонический абсанс** означает подергивание тела, которое обычно сопровождает типичные или атипичные абсансные приступы. Хотя **атонические приступы** обычно короткие (продолжаются 1–2 секунды), они очень опасны, так как внезапная потеря постурального тонуса приводит к падениям и травмам.

Фебрильные судороги

Судорожные приступы при повышении температуры могут быть вызваны инфекциями центральной нервной системы (менингит, энцефалит, абсцесс мозга); недиагностированной эпилепсией, спровоцированной лихорадкой, или **фебрильными судорогами**. Последние являются наиболее частой причиной судорог в возрастной группе от 6 месяцев до 6 лет и наблюдаются у 4% детей. По определению фебрильные судороги развиваются во время лихорадки. Простые фебрильные судороги являются генерализованными с самого начала, продолжаются менее 15 минут и у детей с нормальным неврологическим развитием не повторяются более одного раза в сутки. Если судороги имеют признаки фокальных приступов, продолжаются более 15 минут, повторяются в течение суток, или у ребенка есть неврологические проблемы, приступ называется **сложным фебрильным приступом**.

Дети с простыми фебрильными приступами имеют очень хороший прогноз. Хотя фебрильные судороги рецидивируют у 30–50% детей, они не влияют на интеллектуальное развитие. Риск развития последующей эпилепсии не больше, чем в общей популяции (около 2%). Факторы, повышающие риск развития эпилепсии, включают аномальные результаты неврологического осмотра, эпилепсию в семейном анамнезе и сложные фебрильные приступы.

Так как простые фебрильные приступы кратковременные и их исход благоприятный, большинству детей лечения не требуется. Ректальный диазепам может назначаться во время приступа для прекращения длительной судороги; такое лечение оправдано у детей с длительными фебрильными судорогами в анамнезе. Поскольку противосудорожные препараты имеют побочные эффекты, а прогноз для детей с фебрильными судорогами благоприятный, ежедневные противосудорожные препараты для предотвращения фебрильных судорог не рекомендуются. Назначение жаропонижающих средств во время заболевания, сопровождающегося лихорадкой, не предотвращает фебрильные судорожные приступы; иногда судороги могут быть первым признаком заболевания у ребенка.

Психогенные неэпилептические судороги

Психогенные неэпилептические судороги (ПНЭС) (ранее называвшиеся псевдоприступами) могут быть проявлением конверсионных расстройств или симуляции. Кроме того, дети с эпилепсией могут сознательно или бессознательно симулировать ПНЭС. Проявления ПНЭС отличаются

от эпилептических приступов. При ПНЭС глаза пациента закрыты (при эпилептическом приступе открыты) и движения скорее дрожащие, чем тонико-клонические. Вербализация и тазовые движения чаще наблюдаются при ПНЭС, при этом удержание мочи и кала сохранено, травмы не характерны. Если прикусывается язык, то обычно кончик, тогда как при эпилепсии прикусывается боковая сторона. ПНЭС часто начинается и прекращается в результате внушения. ЭЭГ, выполненная во время ПНЭС, не показывает эпилептиформной активности. Правильный диагноз крайне важен, поскольку в случае ПНЭС требуется психиатрическая помощь, а не противосудорожные средства. Необходима также оценка возможного физического или сексуального насилия, других стрессовых факторов, которые могут послужить причиной ПНЭС.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Эпилептические синдромы имеют отчетливые клинические и ЭЭГ признаки (возраст начала приступов, специфический тип приступа). Распознавание эпилептических синдромов дает важную информацию о возможных причинах, способах лечения, которые могут быть полезными (или вредными), и долговременном прогнозе.

Доброкачественная детская эпилепсия с центротемпоральными спайками, также известная как **доброкачественная роландическая эпилепсия**, один из самых распространенных эпилептических синдромов, обычно начинается в возрасте от 5 до 10 лет. Приступы, как правило, происходят во сне или сразу после пробуждения. У детей развиваются фокальные моторные судороги, затрагивающие лицо и руки (аномальные движения или ощущения лица и рта, слюнотечение, ритмические горловые звуки, нарушения речи и глотания). Приступы иногда эволюционируют до двусторонних конвульсий. Межприступная ЭЭГ демонстрирует независимые двусторонние центротемпоральные острые волны, однако в остальных отношениях нормальна. При классической картине приступов и данных ЭЭГ и нормальных результатах неврологического осмотра диагноз можно поставить с уверенностью без нейровизуализационных исследований. Судороги обычно быстро купируются противосудорожными препаратами. Интеллектуальное развитие сохранено, и приступы обычно проходят после пубертата. Коморбидные трудности с обучением (особенно языковые) и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) встречаются довольно часто.

Детская абсансная эпилепсия является еще одним распространенным синдромом. Абсансные приступы обычно начинаются в ранние школьные годы и проходят к подростковому возрасту. Если абсансы не проходят, примерно у 44% детей развивается ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) (см. далее). Этосуксимид обычно является препаратом выбора. У части пациентов могут развиться генерализованные тонико-клонические судороги. Для таких детей препаратом выбора является вальпроевая кислота, которая предотвращает как абсансы, так и судорожные приступы. Часто болезнь сопровождается трудностями с обучением и синдромом дефицита внимания/гиперактивности. Противопоказаний для лечения детей с СДВГ стимулирующими препаратами нет.

ЮМЭ является самой распространенной формой генерализованной эпилепсии у подростков и молодых взрослых. Болезнь начинается в подростковом возрасте с миоклонических подергиваний, которые обычно усиливаются по утрам (пациенты часто роняют предметы), генерализованных тонико-клонических приступов и абсансов. Приступы быстро снимаются противосудорожными препаратами. Классически ЮМЭ лечится вальпроевой кислотой, однако существуют опасения насчет ее побочных эффектов и тератогенности. Леветирацетам обладает гораздо меньшим тератогенным эффектом и обычно хорошо переносится. Сейчас врачи отдают предпочтение леветирацетаму, особенно у девочек и женщин, поскольку лечение ЮМЭ обычно пожизненное.

Младенческие спазмы представляют собой короткие сокращения мышц шеи, туловища и рук, за которыми следует фаза непрерывного мышечного сокращения длительностью менее 2 секунд. Спазмы чаще всего развиваются сразу после пробуждения или перед отходом ко сну. Каждый спазм сопровождается коротким периодом релаксации с повторными кластерами спазмов различной длительности. Если сгибание ног и плач усиливаются, синдром может быть ошибочно принят за колику или гастроэзофагеальный рефлюкс. **Синдром Веста** включает триаду из младенческих спазмов, регрессии развития и резко аномального ЭЭГ паттерна (**гипсаритмия** — хаотичные медленные волны высокого напряжения, спайки и полиспайки). Пик младенческих спазмов приходится на возраст 3–8 месяцев. Этиология спазмов определяет прогноз. Идентифицировано более 200 различных причин, включая туберозный склероз, мальформации кортикального развития (лиссэнцефалия), генетические синдромы (синдром Дауна), приобретенные повреждения мозга (инсульт, перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия) и метаболические нарушения (фенилкетонурия). Младенцы, у которых этиология установлена, классифицируются как имеющие *симптоматические* младенческие спазмы и имеют высокий риск развития длительных неврологических проблем. Для небольшого количества случаев этиология остается неустановленной; для таких пациентов прогноз несколько лучше, однако риск неблагоприятных исходов остается. С развитием генетического тестирования случаев младенческих спазмов неустановленной этиологии становится меньше.

Младенческие спазмы представляют собой неотложную неврологическую ситуацию, поскольку быстрое начало терапии связано с лучшими шансами на благоприятный исход для неврологического развития. Терапия первой линии включает адренокортикотропный гормон, высокие дозы пероральных кортикостероидов и вигабатрин. Другие противосудорожные препараты гораздо менее эффективны. Для младенцев с туберозным склерозом вигабатрин является препаратом выбора. Для других пациентов лечение подбирается индивидуально в каждом случае.

Синдром Леннокса — Гасто является тяжелым эпилептическим синдромом с различным возрастом дебюта. У большинства детей болезнь начинается до 5-летнего возраста. Болезнь характеризуется частыми множественными приступами, включающими атонические, фокальные, атипичные абсансные и генерализованные тонические, клони-

ческие или тонико-клонические состояния. У многих пациентов присутствуют повреждения или мальформации мозга или генетические синдромы. Приступы обычно трудно поддаются контролю, и у большинства пациентов отмечаются интеллектуальные нарушения.

Доброкачественные неонатальные судороги являются аутосомно-доминантным генетическим нарушением, связанным с аномальными нейронными кальциевыми каналами. У здоровых в других отношениях детей развиваются фокальные судороги к концу первой недели жизни, что объясняет разговорное название «*припадки пятидневных младенцев*». Ответ на терапию обычно адекватный, и заболевание имеет благоприятный долговременный прогноз.

Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау — Клеффнера) характеризуется резкой утратой уже приобретенных речевых навыков у маленьких детей. Языковой дефицит в этом случае является отражением слухового дефицита (слуховая агнозия). ЭЭГ во время сна демонстрирует эпилептиформный паттерн с аномальным пиком в доминантной перисильвиевой области (область, отвечающая за язык). Этот диагноз следует предполагать у маленьких детей с явной аутистической регрессией, поскольку проблема является потенциально излечимой.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Эпилептический статус является неотложной неврологической ситуацией и определяется как: (1) непрекращающаяся судорожная активность; или (2) повторяющиеся судороги без восстановления сознания более 30 минут. Эпилептический статус связан с риском развития неврологических дефицитов (примерно 14%) и смертностью 4–5%; и то и другое обусловлено исходной этиологией. Причины могут включать впервые проявившуюся эпилепсию, медикаментозную интоксикацию, отмену препарата (особенно пропущенный прием противосудорожных препаратов у детей с эпилепсией), гипогликемию, электролитные нарушения, острую травму головы, инфекцию, ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, метаболические нарушения и гипоксию.

Первичной целью лечения является обеспечение адекватного дыхания и циркуляции (см. главу 38). Следует оценить витальные признаки и при необходимости назначить кислород. Если дыхание неадекватное, требуется искусственная вентиляция с положительным давлением. Должен быть обеспечен внутривенный доступ и проведены лабораторные исследования (см. далее).

Для лечения эпилептического статуса доступно несколько фармакологических опций (таблица 181.5). Первоначальная терапия включает бензодиазепин и должна быть начата, если приступ продолжается более 5 минут. Эффективны лоразепам, диазепам и мидазолам; они назначаются в адекватной разовой дозе (предпочтительнее, чем множественные более низкие дозы), которую можно один раз повторить. Предпочтительнее внутривенное введение. Если внутривенный доступ невозможен, бензодиазепины могут быть введены ректально, интраназально, защечно или внутримышечно.

Если судорожный приступ не прекращается после двух доз бензодиазепина, может быть назначен препарат второй линии. К сожалению, данных клинических исследований слишком мало, чтобы руководствоваться ими в последующей терапии. У новорожденных и младенцев используют фенобарбитал; более старшим детям вводят внутривенно фосфенитоин (переносится лучше, чем фенитоин), вальпроевую кислоту или леветирацетам. При продолжающихся судорогах включают повторение препарата второй линии или непрерывную инфузию мидазолама или фенобарбитала (с адекватной защитой дыхательных путей, поддержанием артериального давления и видео-ЭЭГ мониторингом для оценки субклинических судорог; таблица 181.5). Если и эти меры оказываются неэффективными, применяют препараты для общей анестезии. Когда эпилептический статус разрешается, начинают поддерживающую терапию противосудорожными препаратами.

ТАБЛИЦА 181.5 Лечение эпилептического статуса

СТАБИЛИЗАЦИЯ
ABC меры (airways, breathing, circulation — воздухоносные пути, дыхание, циркуляция)
Мониторинг сердечной деятельности
Кислород и пульсовая оксиметрия
Обеспечение внутривенного доступа
Немедленные лабораторные тесты: Глюкоза Базовая метаболическая панель — натрий, кальций, магний Уровни противосудорожных препаратов Токсикологические исследования (если показаны) Полный анализ крови, тромбоциты, лейкоцитарная формула
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
Бензодиазепин (максимальная скорость введения = 1 мг/мин) Лоразепам в/в, и/н 0,1 мг/кг (max 4 мг на дозу) Диазепам в/в, ректально 0,15–0,2 мг/кг (max 10 мг на дозу) Ректальный диазепам 0,2–0,5 мг/кг (max 20 мг на дозу) Мидазолам в/в, в/м, и/н, защечно 0,1–0,2 мг/кг (max 10 мг на дозу)
Стандартные противосудорожные препараты: Фосфенитоин в/в, в/м 20 мг/кг (эквиваленты фенитоина; max 1500 ФЕ на дозу) Фенобарбитал в/в 20 мг/кг (max 1000 мг на дозу) Леветирацетам в/в 60 мг/кг (max 4500 мг на дозу) Вальпроевая кислота в/в, ректально 20 мг/кг (max 3000 мг на дозу)
Длительные инфузии: Фенобарбитал Мидазолам
Общая анестезия

Сокращения: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, и/н — интраназально, ФЕ — фенитоин.

ЛАБОРАТОРНАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Здоровым в других отношениях детям с самокупирующимися, неспровоцированными судорогами и нормальными результатами терапевтического и неврологического осмотра лабораторная оценка не требуется. Детям с *простыми фебрильными судорогами*, которые полностью восстановились, требуются только исследования, направленные на установление причины лихорадки. Если клиническая картина не соответствует этим критериям и есть подозрения

на острые симптоматические судороги, необходимо исключить потенциально жизнеугрожающие состояния (менингит, сепсис, травму головы и токсины). Полная лабораторная оценка впервые появившихся судорог включает полный анализ крови и измерение глюкозы, кальция, натрия, калия, хлорида, бикарбоната, азота мочевины крови, креатинина, магния и фосфора, а также скрининг крови и мочи на токсины. Детям с признаками и симптомами менингита (ригидность шеи, симптом Кернига, симптом Брудзинского) или данными анамнеза и физикального осмотра, указывающими на внутричерепную инфекцию, должна быть выполнена люмбальная пункция. В ЦСЖ необходимо определить наличие клеток, уровни белка и глюкозы. У детей младше 18 месяцев, особенно у совсем маленьких, клинические симптомы менингита могут быть выражены слабо. Новорожденным также необходимо провести тест на врожденные ошибки метаболизма, аммиак крови; содержание глицина и лактата в ЦСЖ и клинический тест на пиридоксин. Могут также потребоваться анализы на инфекции, такие как посев мочи и стула, полимеразная цепная реакция для выявления вируса простого герпеса, цитомегаловируса и энтеровируса.

ЭЭГ является наиболее информационным нейродиагностическим тестом, позволяющим отличить судороги от неэпилептических пароксизмальных нарушений и классифицировать судорожные приступы как имеющие фокальное или генерализованное начало. ЭЭГ должна интерпретироваться в контексте клинической картины; у некоторых здоровых детей может присутствовать фокальная или эпилептиформная активность. И наоборот, дети с эпилепсией могут иметь нормальный ЭЭГ паттерн между приступами. Если диагноз неясен, может потребоваться длительная ЭЭГ с видеомониторингом, чтобы зафиксировать типичное событие.

МРТ лучше, чем КТ, выявляет большинство патологий мозга, однако в отделениях неотложной помощи КТ может быть выполнена быстро и часто демонстрирует внутричерепное кровоизлияние более четко, чем МРТ. МРТ не требуется пациентам с первичной генерализованной эпилепсией, например с типичными абсансами или ЮМЭ. Повреждения (опухоли, артериовенозные мальформации, кисты, инсульты, глиоз, фокальная атрофия) идентифицируются примерно у 25% пациентов с другими типами эпилепсии, даже если клинический осмотр и ЭЭГ не указывают на фокальные признаки. Выявление некоторых повреждений, таких как фокальная кортикальная дисплазия, гамартома и мезиальный темпоральный склероз, может помочь в выборе хирургического лечения при фармакорезистентной эпилепсии.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Решение о назначении ежедневных противосудорожных препаратов после первого неспровоцированного приступа основано на взвешивании вероятности рецидива и рисков, связанных с длительной медикаментозной терапией. Определение риска рецидива основано на клинической истории и результатах нейродиагностических исследований (таблица 181.6). Если риск рецидива 75% и выше, обычно назначают ежедневный прием препаратов. Абсансные приступы, младенческие спазмы, атипичные абсансы и атонические приступы практически всегда являются рецидивирующими на момент постановки диагноза, поэтому лечение назначается немедленно.

Целью лечения является поддержание нормального функционального состояния. Токсичность препаратов должна быть взвешена относительно риска приступов. Первоначальный выбор препарата основан на типе приступа (рис. 181.1). Использование одного препарата (монотерапия) уменьшает токсичность, снижает стоимость и повышает комплаентность. Примерно у 60% детей при назначении первого препарата достигается удовлетворительный контроль приступов с минимальными побочными эффектами. Если контроль не достигается, несмотря на соблюдение режима терапии, рассматривается назначение второго препарата. Измерение содержания в крови противосудорожных препаратов иногда является полезным для корректировки дозы и мониторинга комплаентности. Уровни должны интерпретироваться в свете клинического состояния пациента: пациент с низким уровнем препарата и адекватным контролем приступов не обязательно нуждается в повышении дозы. Уровни противосудорожных препаратов измеряются в нижней точке, обычно перед приемом утренней дозы. При наличии заболевания печени и почек, особенно у тяжелобольных детей, связывание препарата белками часто изме-

ТАБЛИЦА 181.6 Риск рецидива после первого неспровоцированного приступа

ТИП ПРИСТУПА	ЭЭГ И РЕЗУЛЬТАТЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОСМОТРА В НОРМЕ	ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ ЭЭГ ИЛИ АНОМАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСМОТРА	АНОМАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЭГ И ОСМОТРА
Генерализованный	25%	50%	75%
Фокальный	50%	75%	> 90%

* Большинство рецидивов происходит в пределах двух лет.
Сокращение: ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

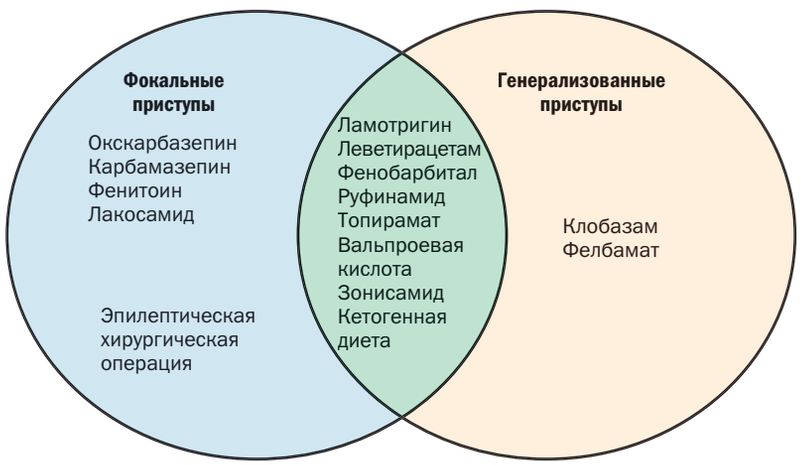


РИС. 181.1 Лечение эпилепсии

нено, поэтому полезно измерение уровней свободного и общего противосудорожного препарата.

Длительность противосудорожного лечения варьирует в зависимости от типа приступов и эпилептического синдрома. У большинства детей препараты могут быть отменены после двух лет отсутствия приступов, однако есть некоторые исключения. Например, при ЮМЭ, прогрессивной миоклонической эпилепсии, атипичных абсансных приступах и синдроме Леннокса — Гасто лечение является пожизненным. У детей с другими коморбидными неврологическими заболеваниями, приступы которых изначально трудно поддавались контролю, или у детей с постоянно эпилептиформным паттерном на ЭЭГ, при прекращении терапии высок риск рецидива.

Хотя дети с эпилепсией, имеющие нормальную когнитивную функцию, имеют такой же риск травм, как здоровые дети, они должны соблюдать особенную осторожность. У них высок риск утопления, поэтому купание и плавание должно происходить под контролем взрослых. При катании на коньках или велосипеде обязательно использование шлемов. Хотя у больных эпилепсией нет противопоказаний для занятий контактными видами спорта, для них небезопасны ныряние с аквалангом, дельтапланеризм и скалолазание. Каждая страна и каждый штат имеют свои законы, касающиеся вождения автомобиля пациентами с эпилепсией. В большинстве случаев перед вождением требуется некоторый бесприступный период.

ГЛАВА 182

Слабость и гипотония

Слабость представляет собой сниженную способность к произвольным и активным движениям мышц. Она может быть генерализованной или ограниченной одним участком тела. Гипотония является состоянием низкого мышечного сопротивления движениям. Гипотония может быть связана со слабостью, но в некоторых случаях присутствует при нормальной двигательной силе. Дифференциальный диагноз слабости достаточно обширный (таблица 182.1).

ЭТИОЛОГИЯ

Слабость и гипотония могут быть вызваны нарушениями **высших** или **низших двигательных нейронов**. Высшие мотонейроны исходят из моторной коры, их аксоны образуют кортикоспинальный тракт, который заканчивается в спинном мозге, и контролируют произвольную двигательную активность. Клетки передних рогов, их двигательные корешки, периферические двигательные нервы, нервно-мышечные соединения и мышцы представляют собой низшие мотонейроны и иннервируемые ими мышечные единицы. Поддержание нормальной силы, тонуса и координации требует эффективной коммуникации между всеми структурами этой сложнейшей системы, включающей кору головного мозга, мозжечок, ствол мозга, таламус, базальные ганглии и спинной мозг.

ТАБЛИЦА 182.1 Нарушения, вызывающие слабость у младенцев и детей

АНАТОМИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ	СООТВЕТСТВУЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ
Центральная нервная система — головной мозг	Опухоль мозга Травма (случайная, неслучайная) Инфекция (менингит, энцефалит, абсцесс, TORCH*) Ишемия (артериальная или венозная) Кровоизлияние Демиелинизирующее заболевание Метаболические заболевания (лейкодистрофия, врожденные ошибки метаболизма, митохондриальная энцефалопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды) Дегенеративные заболевания
Центральная нервная система — спинной мозг	Поперечный миелит Опухоль Абсцесс Травма Инфекция
Клетки передних рогов	Спинальная мышечная дистрофия Полиомиелит
Периферические нервы	Синдром Гийена — Барре Наследственная мотосенсорная нейропатия Клещевой паралич Паралич Белла
Нервно-мышечные соединения	Тяжелая миастения (ювенильная, транзиторная, неонатальная, врожденная) Ботулизм
Мышцы	Мышечная дистрофия (Дюшенна, Беккера, конечностно-поясная) Миотонические дистрофии Врожденные миопатии Метаболические миопатии Дерматомиозит Полимиозит

* TORCH-инфекции включают токсоплазмоз, другие (сифилис, варицелла-зостер, парвовирус B19), краснуху, цитомегаловирус и герпес.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость

Слабость, вызванная нарушениями высших мотонейронов, отличается от слабости, вызванной нарушениями низших моторных единиц (таблица 182.2). Дисфункция высших мотонейронов вызывает потерю произвольного контроля, но не тотальную утрату движений, поскольку двигательные ядра базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга имеют пути, вызывающие простые или сложные стереотипные паттерны движений. Кортикоспинальный тракт обеспечивает мелкую двигательную активность и лучше всего тестируется с помощью быстрых чередующихся движений дистальных конечностей. В острой фазе нарушения высших мотонейронов вызывают гипотонию и снижение глубоких сухожильных рефлексов. Со временем развиваются спастичность и гиперрефлексия. Легкая степень дисфункции вызывает замедленные скованные движения. Более тяжелая форма вызывает скованные аномальные непроизвольные позы и спастичность. Центральные повреждения обычно

ТАБЛИЦА 182.2	Клинические отличия поражения высших и низших двигательных нейронов	
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК	**ВЫСШИЕ МОТОНЕЙРОНЫ (КОРТИКО-СПИНАЛЬНЫЙ ТРАКТ)**	**НИЗШИЕ МОТОНЕЙРОНЫ (НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ)**
Тонус	Повышен (спастичность)	Снижен
Рефлексы	Повышены	Снижены
Рефлекс Бабинского	Присутствует	Отсутствует
Атрофия	Возможна	Возможна
Фасцикуляции	Отсутствуют	Возможны

приводят к слабости, которая более выражена в сгибателях нижних конечностей, чем в разгибателях, поэтому у больных спазмы развиваются при распрямлении и аддукции ног. В верхних конечностях экстензоры слабее, чем флексоры, поэтому локти и запястья согнуты.

При повреждении спинного мозга сохраняются остаточные простые, стереотипные рефлекторные движения, координируемые локальными спинальными рефлексами ниже уровня повреждения.

Разрушение низших мотонейронов, последнего пути, вызывающего мышечную активность, приводит к гипотонии и тотальному отсутствию движений. Функция лучше всего тестируется с помощью измерения силы индивидуальных групп мышц или у маленьких детей с помощью наблюдения за тем, как ребенок выполняет задачи, требующие участия определенных мышечных групп (поднимается и спускается по лестнице, поднимается с пола, ходит на носках и на пятках, поднимает руки над головой, хватает мяч). При нарушениях функции низших мотонейронов развиваются атрофия и фасцикуляции, а глубокие сухожильные рефлексы, как правило, снижены или отсутствуют.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ВЫСШИМИ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НЕЙРОНАМИ

Этиология и эпидемиология

Опухоли, травмы мозга, инфекции, инсульт, демиелинизирующие заболевания, травмы или опухоли спинного мозга, метаболические и нейродегенеративные заболевания (см. главы 100, 101, 157, 184, 185, раздел 10) могут повредить головной и спинной мозг, вызывая паттерн слабости, характерный для повреждений высших мотонейронов, в сочетании с повышенными глубокими сухожильными рефлексами, спастичностью и разгибательной подошвенной реакцией (симптом Бабинского). У новорожденных слабость, связанная с повреждением высших мотонейронов, может быть вызвана инфекциями TORCH (токсоплазмоз, другие [сифилис, варицелла-зостер, парвовирус B19], краснуха, цитомегаловирус и герпес) (см. главу 66), аномалиями развития мозга, кровоизлияниями, инсультом, гипоксией, генетическими синдромами, метаболическими и электролитными нарушениями или действием токсинов.

Распределение слабости зависит от локализации повреждения. Опухоль левой теменной области может вызвать правосторонний гемипарез. Глиома ствола мозга может вызвать медленно прогрессирующий тетрапарез. Диффузные нарушения синтеза миелина (лейкодистрофия) вызывают прогрессирующий симметричный тетрапарез.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) является острым воспалительным демиелинизирующим процессом, который может развиться у младенцев и маленьких детей после фебрильного заболевания. Признаки и симптомы могут быть разнообразными и включают острый зрительный неврит, гемипарез, атаксию, судороги, головные боли, слабость и дисфагию. Патофизиология напоминает рассеянный склероз. Важным отличием является то, что у детей с ОДЭМ присутствует энцефалопатия. Хотя рассеянный склероз чаще всего диагностируется во взрослом возрасте, были отмечены случаи заболевания у детей. Обострения ОДЭМ и рассеянного склероза лечатся высокими дозами стероидов и внутривенным иммуноглобулином. Полезны также физио- и эрготерапия.

Острые повреждения спинного мозга, такие как инфаркт или компрессия, могут вызвать **вялый арефлекторный паралич**, напоминающий дисфункцию низших мотонейронов. Ребенок с острым или подострым вялым парапарезом, вероятнее всего, имеет острый спинальный синдром или синдром Гийена — Барре. Ключевыми признаками поражения спинного мозга являются сенсорный и моторный уровень нарушений, дисфункция кишечника и мочевого пузыря, и локальная боль/болезненность в позвоночнике. У пациентов может наблюдаться брадикардия и гипотензия из-за нейрогенного шока. Острый спинальный синдром может быть результатом инфекции, опухоли спинного мозга, инфаркта, демиелинизации или травмы. **Поперечный миелит**, острое постинфекционное демиелинизирующее заболевание спинного мозга, лечится высокими дозами стероидов. Симптомы эпидурального абсцесса включают лихорадку, боль в позвоночнике и неврологические дефициты. Травмы или опухоли (нейробластома, лимфома, саркома), сдавливающие спинной мозг, требуют немедленного нейрохирургического лечения для сохранения витальных функций. Повреждения спинного мозга выявляются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НИЗШИМИ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НЕЙРОНАМИ

Нейромышечные заболевания поражают любой компонент нервно-мышечной единицы. Распределение мышечной слабости может указывать на специфическое заболевание (таблица 182.3).

Спинальная мышечная атрофия

Этиология

Прогрессирующая дегенерация клеток передних рогов является основным проявлением спинальной мышечной атрофии (СМА), генетического заболевания с признаками

ТАБЛИЦА 182.3	Топография нейромышечных заболеваний
ЛОКАЛИЗАЦИЯ	**КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ/ЗАБОЛЕВАНИЯ**
Слабость проксимальных мышц	Мышечная дистрофия
	Миодистрофия Дюшенна/Беккера
	Конечностно-поясная дистрофия
	Дерматомиозит, полимиозит
	Болезнь Кугельберга — Веландера (спинальная мышечная атрофия типа 2)
Слабость дистальных мышц	Полинейропатия (синдром Гийена — Барре)
	Наследственная мотосенсорная нейропатия I
	Наследственная мотосенсорная нейропатия II
	Миотоническая дистрофия
	Дистальная миопатия
Офтальмоплегия со слабостью конечностей	Тяжелая миастения
	Ботулизм
	Миотоническая дистрофия
	Врожденная миотубулярная миопатия
	Вариант Миллера Фишера синдрома Гийена — Барре
Слабость лицевых и бульбарных мышц	Тяжелая миастения
	Ботулизм
	Полиомиелит
	Вариант Миллера Фишера синдрома Гийена — Барре
	Миотоническая дистрофия
	Врожденная миопатия
	Фацио-скапуло-гумеральная дистрофия

и симптомами, которые могут начаться во внутриутробный период или позже. Около 25% пациентов имеют тяжелую младенческую форму (СМА тип 1/**болезнь Верднига — Гоффмана**), 50% — позднюю младенческую и медленнее прогрессирующую форму (СМА тип 2/**синдром Кугельберга — Веландера**), и 25% имеют хроническую юношескую форму (СМА тип 3). СМА является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний с частотой носительства 1:50.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость

Чем раньше развиваются симптомы, тем тяжелее течение болезни. У младенцев с СМА типа 1 развивается тяжелая гипотония, генерализованная слабость с вовлечением лицевых мышц. Дети имеют нормальное когнитивное, социальное и языковое развитие и нормальную чувствительность. **Фасцикуляции** (подергивание мышц, которое обычно наблюдается на боковой стороне языка) лучше всего выявляются при осмотре рта спящего ребенка. Глубокие сухожильные рефлексы отсутствуют. По мере того как заболевание прогрессирует, дыхание становится быстрым, мелким и преимущественно абдоминальным. У чрезвычайно слабого ребенка нарушение дыхания приводит к ателектазам, легочным инфекциям и смерти. Большинство детей с СМА типа 1 умирают в течение первых двух лет жизни. Дети с СМА типа 2 могут дожить до взрослого возраста. Дети с СМА типа 3 первоначально выглядят здоровыми, болезнь прогрессирует медленно, и больные могут иметь нормальную продолжительность жизни.

Лабораторные и диагностические исследования

Диагноз СМА устанавливается на основе генетического тестирования. Уровень креатинфосфокиназы может быть нормальным или слегка повышенным. Электромиелограмма (ЭМГ) показывает фасцикуляции, фибрилляции и другие признаки денервации. Образцы биопсии мышц демонстрируют атрофию отдельных групп мышечных волокон.

Лечение

Лечение не может замедлить прогрессирование СМА, хотя сейчас изучается ряд перспективных препаратов, включая нусинерсен, антисмысловой олигонуклеотид. Симптоматическая терапия направлена на минимизацию контрактур, предотвращение сколиоза, оптимизацию питания и профилактику инфекций. Лечение респираторных инфекций должно начинаться немедленно и осуществляться активно с применением кислородной поддержки и антибиотиков. Вопрос об использовании или неиспользовании искусственной вентиляции и питания через зонд должен решаться индивидуально на каждой стадии болезни.

Периферическая нейропатия

Существует немало заболеваний периферических нервов в детском возрасте, но наиболее классическими формами являются синдром Гийена — Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), наследственная мотосенсорная нейропатия (НМСН) и клещевой паралич. Периферические нейропатии, вызванные сахарным диабетом, алкоголизмом, хронической почечной недостаточностью, влиянием токсинов, васкулитами и злокачественными опухолями, больше характерны для взрослых и редко встречаются у детей.

Синдром Гийена — Барре

Синдром Гийена — Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия) является постинфекционной аутоиммунной периферической нейропатией, которая может развиться спустя примерно 10 дней после респираторной или желудочно-кишечной инфекции (классически после инфекции *Mycoplasma pneumoniae* или *Campylobacter jejuni*). Болезнь может развиться в любом возрасте и является самой распространенной причиной вялого паралича у детей.

Характерные симптомы включают *арефлексию, вялость и симметричную восходящую слабость*. Болезнь может прогрессировать быстро, в течение нескольких часов, или медленно, в течение нескольких недель. Обычно первыми симптомами являются онемение или парестезия кистей и стоп, затем ощущение тяжести и слабости в ногах. Сла-

бость является восходящей и постепенно распространяется на руки, туловище, бульбарные мышцы (язык, глотка, гортань). Глубокие сухожильные рефлексы отсутствуют, даже когда сила относительно сохранена. Объективные признаки утраты чувствительности обычно незначительные по сравнению с сильной слабостью. Бульбарная и респираторная недостаточность может быстро прогрессировать. Дисфункция вегетативных нервов может привести к изменениям давления, тахикардии и другим аритмиям, задержке или недержанию мочи или задержке стула. Эту полинейропатию бывает трудно отличить от острого спинального синдрома. Сохранение функции кишечника и мочевого пузыря, утрата рефлексов в руках, отсутствие сенсорного уровня, а также отсутствие болезненности в области позвоночника указывают на синдром Гийена — Барре. Вариант синдрома Гийена — Барре с вовлечением черепных нервов называется **вариантом Мюллера–Фишера** и проявляется атаксией, частичной офтальмоплегией и арефлексией.

Иногда на начальном этапе развития синдрома Гийена — Барре ЦСЖ может быть нормальной, однако классически в ней определяется повышенный уровень белка без значительного плеоцитоза. МРТ с гадолиниевым контрастом может показать усиление корешков спинальных нервов. Электромиелография и определение скорости нервной проводимости требуются не всегда, но могут предоставить дополнительную диагностическую и прогностическую информацию.

Дети должны быть госпитализированы на ранней стадии болезни. При умеренном, тяжелом и быстром развитии болезни лечение осуществляется в отделении интенсивной терапии. Необходим непрерывный мониторинг легочной и сердечной функции. При угрозе дыхательной недостаточности или неспособности удалять секреты показана эндотрахеальная интубация. Большинству пациентов требуются внутривенные иммуноглобулины. При неэффективности иммуноглобулинов или быстром прогрессировании заболевания применяют переливание плазмы и иммуносупрессоры. Важным компонентом лечения являются физиотерапия, эрготерапия и речевая терапия.

Обычно заболевание разрешается спонтанно, хотя и медленно; 80% пациентов восстанавливают нормальную функцию в течение 1–12 месяцев. У 20% пациентов сохраняется некоторая степень мышечной слабости. У некоторых детей могут развиться рецидивирующие или хронические симптомы.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ХВДП является иммуно-опосредованной периферической нейропатией и может поражать людей любого возраста. У пациентов развивается проксимальная и дистальная слабость (которая обычно имеет возвратно-рецидивирующий паттерн), поражающая конечности. Пациенты могут также испытывать изменения чувствительности, такие как онемение, покалывание или боль. Диагноз ставится клинически, хотя для подтверждения может потребоваться ЭМГ или биопсия нерва. Основу лечения составляют внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикоиды и плазмаферез. Прогноз различный; у некоторых пациентов наступает полная ремиссия, у других — частичная ремиссия или стойкая утрата трудоспособности.

Наследственная мотосенсорная нейропатия

НМСН (также называемая болезнью Шарко — Мари — Тута [ШМТ]) представляет собой группу прогрессирующих заболеваний периферических нервов. В клинической картине обычно преобладает двигательный компонент, чувствительность и вегетативные функции нарушаются позднее. При некоторых подтипах развиваются тяжелые симптомы, начинающиеся в младенчестве, другие формы характеризуются более мягкими симптомами.

Малоберцовый и большеберцовый нервы поражаются раньше и тяжелее всего. Часто жалобы на слабость голеностопных суставов и частое спотыкание начинаются в предшкольном или подростковом возрасте. Осмотр показывает деформацию стопы с высоким продольным сводом, так называемую полую стопу (pes cavus), двустороннюю слабость мышц, осуществляющих дорсифлексию стопы, и нормальную чувствительность, несмотря на периодические жалобы на парестезию. Периферические нервы значительно увеличиваются и могут пальпироваться при осмотре. Прогрессирование НМСН медленное, в течение нескольких лет или десятилетий. В конце концов у пациента развивается слабость и атрофия нижних конечностей и кистей и потеря чувствительности (от легкой до умеренной) в кистях и стопах. У некоторых пациентов болезнь ограничивается только деформацией стоп, потерей рефлекса с ахиллова сухожилия и электрофизиологическими аномалиями. У других в той же самой семье болезнь может привести к инвалидному креслу и затруднениям при выполнении обычных движений руками.

НМСН может характеризоваться демиелинизацией (ШМТ1) или аксональными повреждениями (ШМТ2). Для многих подтипов НМСН доступно генетическое тестирование. Специального лечения не существует, но скобы для лодыжек, поддерживающие дорсифлексию стопы, могут улучшить функцию.

Клещевой паралич



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Гипотония и слабость

Клещевой паралич вызывает картину острого поражения низших мотонейронов, напоминающую синдром Гийена — Барре. Прикрепляющиеся самки клещей выделяют токсин, подобный ботулотоксину, блокируя нервно-мышечную передачу. У пациентов развивается тяжелая генерализованная вялость, включая паралич глазодвигательных и бульбарных мышц. Тщательный поиск клеща, особенно на волосистых частях, необходимо произвести любому ребенку с острой слабостью. Удаление клеща приводит к быстрому восстановлению двигательной функции.

Тяжелая миастения



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Гипотония и слабость

Тяжелая миастения является аутоиммунным заболеванием. Чаще всего антитела блокируют ацетилхолиновые рецепторы в нервно-мышечных синапсах, снижая число эффективных рецепторов, что приводит к быстрой утомляемости поперечнополосатых мышц; однако встречаются и другие типы аутоантител. Три детских варианта включают **ювенильную тяжелую миастению** в позднем младенческом и детском возрасте, **транзиторную неонатальную миастению** и **врожденную миастению**.

Ювенильная миастения

Презентирующими симптомами являются птоз различной степени, диплопия, офтальмоплегия и слабость лицевых мышц. Могут развиваться дисфагия, плохой контроль положения головы и слабость в конечностях. Быстрая утомляемость мышц отличает миастению от других нейромышечных заболеваний; утомление прогрессирует к концу дня и после повторяющихся движений. У некоторых детей заболевание ограничивается офтальмоплегией и птозом (глазная миастения). У других это прогрессирующее и потенциально угрожающее жизни заболевание, поражающее все мышцы, включая дыхательные и глотательные. Лечение включает пиридостигмин (ингибитор ацетилхолинэстеразы) и, в зависимости от тяжести, различные формы иммуносупрессии.

Транзиторная неонатальная тяжелая миастения

Транзиторный миастенический синдром развивается в первые часы или дни жизни у младенцев, родившихся от матерей с тяжелой миастенией. Почти у всех таких младенцев присутствуют материнские антитела к ацетилхолиновым рецепторам, но только у 10–20% развиваются симптомы. Симптомы включают птоз, офтальмоплегию, слабость лицевых мышц, трудности при сосании, гипотонию, респираторные проблемы и различную степень слабости конечностей. Новорожденным с транзиторной миастенией требуются ингибиторы холинэстеразы и поддерживающая терапия в течение нескольких дней или недель до того, как исчезнет слабость.

Врожденная тяжелая миастения

Существует несколько редких нарушений работы нервно-мышечных синапсов, которые не являются иммуноопосредованными. Врожденные миастенические синдромы вызваны мутациями генов, вовлеченных в нервно-мышечную связь. Они обычно проявляются в младенчестве гипотонией, офтальмопарезом, фациальной диплегией и слабостью мышц конечностей, хотя симптомы могут проявиться и позже в детском возрасте. Могут быть нарушены респираторная и глотательная функции. Дети с такими синдромами обычно остаются инвалидами. Некоторые отвечают на терапию пиридостигмином или другими препаратами, улучшающими работу нервно-мышечной связи.

Диагностические исследования

Аутоиммунная миастения диагностируется на основании сочетания клинических симптомов и тестов на антитела. Большинство пациентов имеют антитела к ацетилхолиновым рецепторам, хотя у некоторых присутствуют антитела к другим компонентам нервно-мышечных синапсов. Исследования нервной проводимости обычно выявляют электродекремент при повторяющейся 3 Гц стимуляции. Назначение ингибиторов холинэстеразы (эдрофониум) может привести к временному повышению мышечной силы, особенно устранению птоза, а также может использоваться для верификации диагноза.

Младенческий ботулизм



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость

Младенческий ботулизм является результатом кишечной инфекции *Clostridium botulinum*, которая продуцирует нейротоксин, блокирующий пресинаптическую холинергическую трансмиссию. Ранний возраст и отсутствие конкурентной кишечной флоры предрасполагают к заболеванию. Дети могут проглотить грязь, землю или пищу (мед, домашние консервы), зараженную спорами. Прогрессирующая нервно-мышечная блокада варьирует от легкой до очень тяжелой. У младенцев обычно отмечается запор и отказ от кормления. Прогрессивно развиваются гипотония и слабость, наряду с дисфункцией черепных нервов, которая проявляется рвотным рефлексом, сниженными движениями глаз, слабым сужением зрачков и птозом. Могут отмечаться колебания давления и сердечного ритма. У младенцев может развиться дыхательная недостаточность. Диагноз ставится на основании выявления спор и токсина *Clostridium botulinum* в образцах стула. При подозрении на диагноз необходимо немедленно начать терапию внутривенным иммуноглобулином. При быстро оказанной помощи и поддерживающей терапии прогноз благоприятный.

Мышечная дистрофия Дюшенна

Мышечные дистрофии представляют собой группу генетических заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией мышечных волокон и постепенным замещением мышц фиброзной тканью. Мышечная дистрофия Дюшенна является самой распространенной мышечной дистрофией и одним из наиболее распространенных генетических заболеваний у детей.

Этиология

Мышечная дистрофия Дюшенна является Х-сцепленным заболеванием (Xp21), вызванным мутацией в гене дистрофина. Частота составляет 1 : 3500 мальчиков. **Мышечная дистрофия Беккера** является аллельным нарушением с более мягкими симптомами; при этом заболевании мутации частично сохраняют функцию генного продукта.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Гипотония и слабость

У мальчиков симптомы редко проявляются в раннем детстве. Примерно в возрасте 2–3 лет у них развивается неуклюжая походка и невозможность бегать. У некоторых в анамнезе отмечается некоторое отставание двигательного развития или плохой контроль головы в младенчестве. Осмотр показывает твердые гипертрофированные икры и легкую или умеренную слабость проксимальных мышц ног, гиперлордоз и шаткую походку. Ребенок обычно поднимается из положения лежа на полу, используя руки, чтобы подняться на корточки, а затем поднимает туловище, опираясь руками на колени (**симптом Говерса**). Слабость мышц рук становится очевидной к 6 годам. Большинство мальчиков уже к 12 годам садятся в инвалидное кресло. Другие проявления включают кардиомиопатию, сколиоз, угнетение дыхания, а также когнитивную и поведенческую дисфункцию. Многие пациенты с дистрофией Дюшенна доживают до взрослого возраста; большинство умирает в возрасте от 20 до 30 лет, обычно в результате остановки дыхания или сердечной дисфункции.

Лабораторные и диагностические исследования

Уровни сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) всегда значительно повышены. Диагноз ставится на основании генетического теста на мутацию гена дистрофина. Примерно в одной трети случаев это мутация *de novo*. Возможно пренатальное генетическое тестирование; кроме того, во многих штатах проводится неонатальный скрининг на повышенный уровень КФК. Иногда диагноз ставится только после мышечной биопсии, которая показывает дегенерацию и регенерацию мышечных волокон, сопровождающуюся увеличением интрафасцикулярной соединительной ткани.

Лечение

Для замедления прогрессирования болезни, отсрочки двигательных нарушений и увеличения продолжительности жизни сейчас используют постоянную пероральную терапию стероидами. Поддерживающее лечение включает физиотерапию, ортезы, удобные инвалидные кресла, а также лечение сердечной дисфункции и легочных инфекций. Рекомендуется мультидисциплинарный подход.

Миотоническая дистрофия

Этиология и эпидемиология

Миотоническая дистрофия (МД) является второй из наиболее распространенных мышечных дистрофий и самой распространенной формой, проявляющейся во взрослом возрасте. МД является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, вызванным прогрессивной экспансией триплетного повтора CTG в гене МД протеинкиназы. Клиническая картина зависит от числа повторов CTG, и заболевание характеризуется генетической антиципацией, когда каждое последующее поколение проявляет более ранние и тяжелые симптомы.

Клинические проявления

Хотя МД обычно начинается во взрослом возрасте, иногда заболевание проявляется раньше. Клинические признаки классической МД с дебютом в детстве включают медленно прогрессирующую слабость лицевых мышц и дистальных мышц конечностей, и **миотонию**. Миотония является нарушением мышечного расслабления после сокращения. Если пациент берет предмет в руку, ему трудно ее разжать, и часто приходится отрывать пальцы по одному. Лицо имеет характерные черты: впалые мышцы на висках, вокруг рта и на шее, птоз, слабость лицевых мышц, слюнотечение из-под нижней губы. Голос гнусавый, присутствует небольшая дизартрия. Поражаются не только поперечнополосатые, но и гладкие мышцы пищеварительного тракта, а также сердечная мышца. У пациентов присутствуют сердечные аритмии, эндокринопатии, иммунодефицит, катаракты и интеллектуальные нарушения.

Тяжелая врожденная форма МД может проявиться у младенцев, матери которых страдают этим заболеванием, из-за быстрой экспансии повторов CTG. Младенцы неподвижны, гипотоничны, у них наблюдается птоз, отсутствует сосательный рефлекс и рефлекс Моро; присутствуют проблемы с кормлением и дыханием. Часто слабость и атония гладкой мускулатуры матки во время родов приводят к гипоксически-ишемической энцефалопатии и ее последствиям у ребенка, что затрудняет диагноз. Наличие врожденных контрактур, косолапости или история слабых фетальных движений указывают на внутриутробное нейромышечное заболевание. Младенцы, которым требуется длительная искусственная вентиляция легких, имеют высокий показатель смертности — 25%. Пациенты с врожденной МД часто добиваются большого прогресса в приобретении моторных навыков, и почти все дети, в конце концов, учатся самостоятельно ходить. Тем не менее около 50% имеют умственную отсталость. Кроме того, дети с врожденной МД переживают вторую прогрессивную фазу заболевания в подростковом возрасте, включая потенциально летальные сердечные аритмии. Диагноз ставится на основе генетического тестирования.

Другие формы мышечных заболеваний в детском возрасте

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) объединяют группу генетически обусловленных заболеваний, которые начинаются в младенчестве и раннем детстве. Наиболее распространенные типы включают мерозин-дефицитную ВМД, ВМД Ульриха и дистрогликанопатии. Характерные клинические признаки включают гипотонию, слабость конечностей, задержку моторного развития и врожденные контрактуры. Контрактуры и сколиоз часто прогрессируют и усугубляются, респираторный статус ухудшается с возрастом. Диагноз ставится на основе повышенных уровней КФК в сыворотке и дистрофических изменений, выявляемых в образце мышечной биопсии. **Мышечная дистрофия Эмери — Дрейфуса** (МДЭД), также известная как гумеро-перонеальная мышечная дистрофия, может наследоваться как Х-сцепленное рецессивное, аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное заболевание. Симптомы обычно начинаются в детстве, хотя были зарегистрированы случае дебюта во взрослом возрасте. У пациентов развиваются ранние контрактуры, медленно прогрессирующая слабость или дистрофия плечевых и малоберцовых мышц, заболевания сердца с нарушениями проводимости и аритмии. МДЭД ассоциируется с небольшим повышением КФК, аномалиями на ЭКГ, характерными

изменениями в мышцах на визуализационных исследованиях, и аномальной, но не специфической мышечной биопсией. Специальной терапии МДЭД не существует, хотя ранняя имплантация дефибрилляторов пациентам с аномальной ЭЭГ снижает частоту внезапной смерти.

Несколько форм **конечностно-поясной мышечной дистрофии** (КПМД) обычно наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В зависимости от подтипа КПМД может начинаться в разном детском возрасте. У части пациентов наблюдается клиническая картина, напоминающая дистрофию Дюшенна. КПМД в первую очередь поражает мышцы бедер и плечевого пояса. Впоследствии может развиться слабость и дистрофия дистальных мышц; у некоторых детей развивается прогрессирующая сердечная и дыхательная недостаточность.

Фацио-скапуло-гумеральная (плече-лопаточно-лицевая) дистрофия является аутосомно-доминантной миопатией. Слабость развивается в мышцах лица и плечевого пояса. Слабость плечевого пояса приводит к характерному разведению лопаток, которое может быть асимметричным. У пациентов отмечается небольшой птоз, обеднение мимики, неспособность сморщить губы или закрыть глаза во время сна, слабость шеи, трудности при поднятии рук и истончение мышц верхних конечностей.

Врожденные миопатии (ВМ) представляют собой группу недистрофических мышечных патологий, которые, как и ВМД, чаще всего проявляются в младенчестве гипотонией и слабостью. Дополнительные признаки и симптомы включают врожденные контрактуры, подвывих/смещение бедра, неразвитые/атрофические мышцы, худощавое телосложение и характерные черты лица (миопатическое лицо). Симптомы часто не прогрессируют или прогрессируют медленно, хотя многие пациенты остаются на всю жизнь прикованными к инвалидному креслу, имеют тяжелый сколиоз и респираторные нарушения. Клинические данные могут помочь дифференцировать ВМД и другие виды дистрофии (вовлечение лицевых мышц при ВМ). Диагноз основан на результатах лабораторных исследований, данных биопсии и генетических тестах. Гистопатологические подтипы различаются по характерным признакам на биопсии, наиболее распространенными из которых являются немалиновая миопатия, центроядерная миопатия и сердцевинная миопатия (*англ.* core myopathy). Хотя на данный момент не существует специфического лечения ни от одного подтипа ВМ, несколько перспективных методов продемонстрировали эффективность в доклинических исследованиях.

Метаболические миопатии

Болезнь гликогенового накопления типа II (болезнь Помпе) и мышечный дефицит карнитина обсуждаются в главах 52 и 55. Некоторые митохондриальные миопатии могут проявляться гипотонией, офтальмоплегией и прогрессирующей слабостью, но фенотип этих заболеваний широкий (см. главу 57). **Эндокринные миопатии**, включая гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз и синдром Кушинга, связаны с проксимальной мышечной слабостью (см. главы 175, 176 и 178). **Периодический паралич,** обусловленный семейными формами гипокалиемии или гиперкалиемии, вызывает эпизодическую слабость.

Лабораторные и диагностические исследования

Диагностические исследования зависят от данных клинической истории и физикального осмотра (см. главу 179).

Злокачественная гипертермия

Злокачественная гипертермия является жизнеугрожающим синдромом, который проявляется быстрым повышением температуры тела, мышечной ригидностью, метаболическим и респираторным ацидозом, гипотензией, аритмией и судорогами. Острые эпизоды могут быть спровоцированы анестетиками у пациентов с генетической предрасположенностью. Риск есть у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, сердцевинной миопатией и другими формами миопатии хотя злокачественная гипертермия может развиться и у детей без мышечной патологии как аутосомно-доминантное генетическое нарушение. Часто в семейном анамнезе присутствует необъяснимая смерть во время анестезии. Сывороточный уровень КФК повышается, и миоглобинурия может привести к канальцевому некрозу и острой почечной недостаточности. Диагноз идиопатической злокачественной гипертермии ставится после генетического тестирования или галотан-кофеинового контрактурного теста *in vitro*, который выявляет избыточные тонические сокращения при воздействии галотана и кофеина. Лечение включает дантролен, бикарбонат натрия и охлаждение.

НЕОНАТАЛЬНАЯ И МЛАДЕНЧЕСКАЯ ГИПОТОНИЯ

Клинические различия между нарушениями высших и низших мотонейронов у младенцев размыты, поскольку неполная миелинизация развивающейся нервной системы ограничивает экспрессию многих кардинальных признаков, таких как спастичность. Два основных момента, которые необходимо принять во внимание, — это слабость и отсутствие глубоких сухожильных рефлексов. Гипотония и слабость в сочетании со сниженными или отсутствующими глубокими сухожильными рефлексами указывают на нейромышечное заболевание. У более сильного ребенка с живыми рефлексами причиной гипотонии, вероятно, являются высшие мотонейроны. Причины неонатальной слабости описаны выше. Диагностический алгоритм для младенцев с гипотонией или слабостью представлен на рисунке 182.1.

Гипотония без значительной слабости (центральная гипотония)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Гипотония и слабость

Некоторые младенцы нормально двигаются, лежа на спине в кроватке, однако, если их взять на руки, они не в состоянии удерживать голову; «выскальзывают» при вертикальном подвешивании; не держат вес на ножках и образуют перевернутую букву U при горизонтальном подвешивании

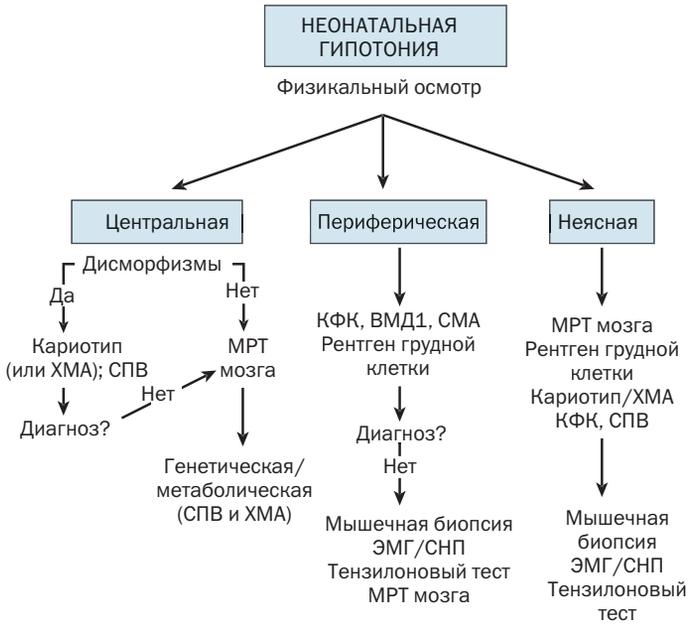


РИС. 182.1 Оценка младенца с гипотонией. *Сокращения:* ВМД1— врожденная миотоническая дистрофия, КФК — креатинфосфокиназа, ХМА — хромосомный микроматричный анализ, ЭМГ — электромиелография, МРТ — магнитно-резонансная томография, СНП — скорость нервной проводимости, СПВ — синдром Прадера — Вилли, СМА — спинальная мышечная атрофия. (Любезность доктора Джеймса Даулинга [James Dowling, MD, PhD].)

животом вниз (**поза Ландау**). Если такого младенца положить на живот, он принимает распластанную позу, вместо того чтобы держать ручки и ножки согнутыми. Пассивный тонус снижен, однако рефлексы сохранены. Гипотония может быть связана с серьезным заболеванием мозга, но также бывает и доброкачественным явлением, которое ребенок перерастает. Основной причиной гипотонии является гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Синдром Прадера — Вилли (СПВ) представляет собой тяжелую неонатальную гипотонию; ребенок имеет проблемы с сосанием, которые приводят к «неспособности к процветанию» (*англ.* Failure to Thrive). Другие признаки включают маленькие кисти и стопы, у мальчиков — маленький половой член, маленькие яички и крипторхизм. В раннем возрасте развивается тяжелая гиперфагия и ожирение. Примерно 60–70% больных имеют интерстициальную делецию на *отцовской* хромосоме 15q11q13. Синдромы Прадера — Вилли и Дауна являются самыми распространенными генетическими причинами неонатальной гипотонии.

Младенцы с заболеваниями соединительной ткани, такими **как синдром Элерса — Данлоса, синдром Марфана** или семейная слабость связок, могут демонстрировать выраженную пассивную гипотонию, «разболтанность» суставов и повышенную эластичность кожи. У них сохранена сила и ментальные способности, они своевременно достигают основных вех двигательного и когнитивного развития. Часто они принимают необычные позы и имеют специфическую походку.

У младенцев с **доброкачественной неонатальной гипотонией** к 6–12 месяцам отмечается задержка развития крупных моторных навыков. Они не могут сидеть, ползать, но имеют нормально развитые речевые, социальные и манипулятивные навыки. Сила кажется нормальной, и младенец может болтать руками и ногами и легко дотягивается большим пальцем ноги до рта. Часто у таких детей отмечается неспособность удерживать голову в вертикальном положении, «выскальзывание» при вертикальном подвешивании и вялость пассивного тонуса. Ребенок кажется вялым с рождения. Дифференциальный диагноз включает нарушения функции высших и низших мотонейронов и заболевания соединительной ткани. Лабораторные исследования часто не показывают отклонений. Большинство таких детей догоняет сверстников к 3 годам жизни. Часто аналогичная модель развития отмечается у членов семьи.

ДЕТСКИЙ ИНСУЛЬТ

Этиология

Частота педиатрического инсульта составляет 2,5–10 случаев на 100 000 детей; она выше у новорожденных, приближаясь к частоте инсульта у пожилых пациентов. Инсульт у детей может быть вызван рядом причин (таблица

ТАБЛИЦА 182.4 Причины инсульта у детей

АРТЕРИАЛЬНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ
Артериопатические причины
• Идиопатический артериальный стеноз
• Васкулит (аутоиммунный или инфекционный, может быть фокальным или диффузным)
• Диссекция артерии (травматическая или спонтанная)
• Болезнь моямоя
Сердечно-сосудистые причины
• Цианотический врожденный порок сердца
• Сосудистое заболевание
• Открытое овальное отверстие
• Аритмии
• Кардиомиопатия
• Инфекционный эндокардит
Гематологические причины
• Серповидноклеточная анемия
• Железодефицитная анемия
• Состояние гиперкоагуляции
• Наследственные протромбические состояния (фактор V Лейден)
• Приобретенные протромбические состояния (антифосфолипидные антитела)
• Протромботические препараты (оральные контрацептивы)
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ СИНУСНО-ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ
Гематологические причины
• Состояние гиперкоагуляции
• Железодефицитная анемия
• Тяжелая степень обезвоживания
Инфекции
• Менингит
• Средний отит
• Мастоидит
Системные заболевания
• Лейкоз
• Воспалительное заболевание кишечника
• Нефротический синдром
Травма
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ
Травма головы (случайная или в результате жестокого обращения)
Сосудистые мальформации
• Артериовенозные мальформации
• Церебральные аневризмы
Опухоль мозга
Васкулит
Болезнь моямоя

182.4). Педиатрический инсульт может быть обусловлен ишемией (**артериальный ишемический инсульт** [АИИ], **церебральный синусно-венозный тромбоз** [ЦСВТ]) или кровоизлиянием. АИИ является фокальным инфарктом мозга, вызванным окклюзией мозговых артерий. Наиболее частой причиной являются васкулит, который приводит к аномалиям мозговых артерий (либо аутоиммунный, либо инфекционный, например ассоциированный с менингитом), и кардиоэмболический инфаркт, обусловленный врожденным пороком сердца, серповидноклеточной анемией или нарушениями коагуляции. Нарушения коагуляции также повышают риск ЦСВТ (окклюзию венозных структур в мозге), которая может привести к ишемии при повышении церебрального венозного давления. ЦСВТ может быть также вызван инфекцией или дегидратацией. **Геморрагический инсульт** (ГИ) может быть интрапаренхиматозным (первичным или вторичным кровоизлиянием после АИИ) или ассоциированным с внутрижелудочковым, субарахноидальным, субдуральным или эпидуральным кровоизлиянием. Наиболее распространенными причинами ГИ являются сосудистые мальформации, травмы головы и васкулиты.

Клинические проявления

Острое начало фокального неврологического дефицита у ребенка является инсультом, если не установлено обратное. Симптомы могут быть слабо выраженными или неспецифическими, что может привести к запоздалому диагнозу. АИИ обычно сопровождается острыми фокальными неврологическими дефицитами, чаще всего гемипарезом, однако могут также присутствовать зрительные, речевые, сенсорные нарушения или нарушение равновесия. В отличие от АИИ у взрослых, у детей фокальные судороги являются частым проявлением инсульта. Аналогичным образом, неонатальный АИИ чаще всего проявляется острым судорожным приступом (обычно в первый день жизни) или энцефалопатией.

Симптомы ЦСВТ могут прогрессировать медленнее и являются более вариабельными и менее специфическими, чем симптомы АИИ. При ЦСВТ может присутствовать острый фокальный дефицит, но также проявляются и прогрессирующие признаки повышенного внутричерепного давления, включая головную боль, отек диска зрительного нерва, диплопию (чаще всего в результате паралича VI черепного нерва), судороги, летаргию или спутанность сознания.

ГИ обычно имеет острое начало, с внезапной сильной головной болью. Он может сопровождаться потерей сознания, ригидностью задней поверхности шеи, фокальными дефицитами или судорогами, которые могут быстро привести к смерти.

Некоторые инсульты, случившиеся в первые дни жизни, остаются невыявленными, пока позднее у ребенка не разовьется гемиплегия. Такая врожденная гемиплегия становится все более очевидной по мере развития ребенка; он меньше использует одну сторону тела, преимущественно пользуется одной рукой; вторая половина тела как будто игнорируется. Нейровизуализация выявляет область энцефаломаляции в контралатеральном полушарии, которая представляет собой остаточный эффект инсульта. Область энцефаломаляции может предрасполагать к эпилепсии. Детали внутриутробного развития, родов и постнатального периода часто не информативны, поэтому точное время инсульта остается неопределенным.

Дифференциальный диагноз

За педиатрический инсульт можно принять многие заболевания, более часто встречающиеся, чем АИИ, ГИ и ЦСВТ. Некоторые из них являются доброкачественными (мигрень, психогенная слабость, мышечно-скелетные аномалии), однако некоторые требуют быстрой диагностики и лечения (транзиторная постприступная слабость, внутричерепные инфекции, воспалительные заболевания центральной нервной системы, опухоли, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии).

Диагностические тесты и визуализация

При появлении симптомов необходима нейровизуализация. Бесконтрастная компьютерная томография (КТ) головы чрезвычайно чувствительна к острому ГИ и может выявить крупные АИИ; острый негеморрагический инсульт может не визуализироваться на КТ. В большинстве случаев требуется МРТ с диффузно-взвешенным изображением. Магнитно-резонансная или КТ ангиография используется для подтверждения артериальной окклюзии при АИИ и может идентифицировать исходную артериопатию, сосудистые мальформации и аневризмы. Для диагностики ЦСВТ требуется целенаправленная визуализация венозной системы мозга на МРТ или КТ (до начала исследования должны быть подозрения на ЦСВТ). Если клиническая оценка не позволяет установить причину инсульта, следует провести полное лабораторное исследование в зависимости от предполагаемой этиологии (см. таблицу 182.4). Многие дети с АИИ имеют более одного предрасполагающего фактора, поэтому установление одного из факторов не отменяет дальнейших исследований.

Лечение

Лечение должно быть направлено на ограничение вторичных повреждений нервной системы и предотвращение повторных инсультов. Важны такие нейропротективные меры, как контроль температуры, артериального давления, уровня глюкозы и судорог. Неотложный тромболиз с помощью препаратов или катетеризации не утвержден для применения у детей; эта область сейчас активно изучается. Антикоагулянты (внутривенный гепарин, подкожный низкомолекулярный гепарин, пероральный варфарин) и препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов (аспирин) в некоторых случаях используются для вторичной профилактики инсульта. При остром прогрессирующем ЦСВТ антикоагуляция является основой терапии. Большинству выживших требуются длительные реабилитационные программы.

ГЛАВА 183

Атаксия и аномальные движения

АТАКСИЯ

Атаксия представляет собой неспособность совершать точные, плавные, скоординированные движения. **Атаксия туловища** отражает аномалии средней части (червя) мозжечка (медуллобластома, острая постинфекционная мозжечковая атаксия, отравление этанолом). **Атаксия конечности** отражает аномалии ипсилатерального полушария мозжечка (кистозная церебеллярная астроцитома). Атаксия может быть острой и хронической. Наиболее частыми причинами острой атаксии в детстве являются постинфекционная острая мозжечковая атаксия и отравление препаратами. Атаксия может быть вызвана дискретными повреждениями задней ямки, опухолями (медуллобластома, эпендимома, церебеллярная астроцитома), абсцессом мозжечка, демиелинизирующими заболеваниями, острым лабиринтитом, инсультом и кровотечением. Другие причины включают доброкачественное пароксизмальное вертиго, травмы головы, судорожные приступы, постприступные состояния, мигрень, синдром паранепластического опсоклонуса-миоклонуса, связанный с нейробластомой, и врожденные ошибки метаболизма. Врожденные заболевания также могут вызывать хроническую непрогрессирующую атаксию. Есть ряд наследственных атаксических синдромов (таблица 183.1).

ТАБЛИЦА 183.1 Причины атаксии

ОПУХОЛИ МОЗГА	**СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
Медуллобластома*	Мозжечковый инфаркт или кровоизлияние
Эпендимома	Диссекция позвоночной артерии
Церебеллярная астроцитома*	**ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
Глиома ствола мозга	Рассеянный склероз
ПАРАНЕОПЛАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Острый диссеминированный энцефаломиелит
Нейробластома (опсоклонус-миоклонус-атаксия)	**СТРУКТУРНЫЕ ИЛИ ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ**
ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Гипоплазия мозжечка
Энцефалит*	Аплазия червя мозжечка
Энцефалит ствола мозга	Мальформация Денди — Уокера
Менингит	Мальформация Арнольда — Киари
Лабиринтит*	Гидроцефалия
Мозжечковый абсцесс	**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**
ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ	Эпизодическая атаксия
Острая мозжечковая атаксия (острый постинфекционный церебеллит)*	Атаксия Фридрейха
Синдром Гийена — Барре	Синдром Рамсея — Ханта
МИГРЕНОЗНЫЕ НАРУШЕНИЯ	Спиноцеребеллярная атаксия 1 и 2
Базилярная мигрень*	Атаксия-телеангиэктазия
Доброкачественное пароксизмальное вертиго	Синдром Маринеску — Шегрена
ТРАВМЫ	**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ**
Мозжечковое кровоизлияние	Метахроматическая лейкодистрофия
Мозжечковая контузия	Адренолейкодистрофия
Сотрясение мозга	Болезнь мочи кленового сиропа
Постконтузионный синдром*	Болезнь Гартнупа
Вертебро-базилярная окклюзия	GM2 ганглиозидоз (ювенильный)
ИНТОКСИКАЦИЯ	Болезнь Рефсума
Этанол	Дефицит витамина E
Противосудорожные препараты	Болезнь Лея
Антигистаминные препараты	Болезнь Вильсона
Бензодиазепины	Абеталипопротеинемия
Угарный газ	
Ингаляционные средства	
Наркотики	

* Часто.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Атаксия

Признаки атаксии включают широкую неустойчивую походку, затруднения при принятии сидячего положения (атаксия туловища) и **дисметрию** (неправильное восприятие расстояния при попытке дотянуться до предмета). При приближении руки к цели усиливается интенционный тремор. Некоторые дети могут восприниматься как неуклюжие. Классически эти признаки являются результатом нарушения мозжечковых путей, но часто повреждения периферических нервов, не позволяющие проприоцептивным сигналам достигать мозжечка, вызывают похожие симптомы (синдром Гийена — Барре). Кроме того, мышечная слабость может усиливать или маскировать атаксию, поэтому наряду с координацией необходимо оценить силу.

Этиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Атаксия

Медикаментозная интоксикация является наиболее частой причиной острой атаксии у детей. Передозировка любых седативно-снотворных препаратов может вызвать острую атаксию и летаргию, но атаксия без летаргии обычно является результатом интоксикации этанолом или противосудорожными препаратами. Безрецептурные сиропы от кашля (декстрометорфан), эфирные масла (масло чайного дерева) и другие токсины (например, пестициды) могут вызвать атаксию. Важно спросить о любых лекарствах, наркотиках, других токсических веществах, к которым ребенок может иметь доступ. Лечение поддерживающее.

Постинфекционная острая мозжечковая атаксия может развиться спустя 1–3 недели после ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, легких вирусных инфекций респираторного и желудочно-кишечного тракта, других инфекций. Патогенез неясен, но атаксия может быть результатом непосредственной инфекции мозжечка или, что более вероятно, аутоиммунным ответом на вирусную инфекцию, направленным на белое вещество мозжечка. Симптомы начинаются внезапно, вызывая атаксию туловища, спотыкание и частые падения. Могут присутствовать дисметрия рук, дизартрия, нистагм, рвота, раздражительность и летаргия. Симптомы, которые могут быть достаточно выраженными, чтобы помешать нормальному стоянию или сидению, обычно достигают пика на 2-й день, затем стабилизируются и постепенно сходят на нет в течение нескольких недель. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) может выявить небольшой лимфоцитарный плеоцитоз или незначительное повышение уровня белка. МРТ мозга может выявить усиление мозжечка. Специальное лечение отсутствует, но во время атаксической фазы важно предупреждать падения и травмы.

Опухоли мозга являются вторым по распространенности видом злокачественных опухолей у детей. Около 50% опухолей развиваются в задней ямке. Опухоли, развивающиеся из задней ямки или ствола мозга, вызывают прогрессирующую атаксию с головными болями, которые могут иметь резкое или постепенное начало. Состояние прогрессивно ухудшается в течение дней, недель или месяцев; обычно параллельно развиваются признаки повышения внутричерепного давления. Атаксия и дисметрия могут быть результатом непосредственной инвазии мозжечка или обструкции оттока ЦСЖ (Сильвиев водопровод) с последующей гидроцефалией. Распространенные опухоли этой зоны включают медуллобластому, эпендимому, церебеллярную астроцитому и глиому ствола мозга.

Редко нейробластома, расположенная в мозговом веществе надпочечника или где-либо вдоль параспинальной симпатической цепи в грудной клетке или брюшной полости, связана с дегенерацией клеток Пуркинье и тяжелой атаксией, дисметрией, раздражительностью, миоклонусом и опсоклонусом. Иммунологическая реакция, направленная на опухоль, может быть ошибочно перенаправлена на клетки Пуркинье и другие нейроны. Миоклонические движения представляют собой беспорядочные быстрые движения конечностей и головы. Опсоклонус характеризуется быстрыми разнонаправленными одновременными движениями глаз, которые внезапно «стреляют» в произвольных направлениях. Наличие у ребенка **опсоклонуса-миоклонуса** является поводом для немедленного обследования на наличие скрытой нейробластомы.

Затрудненная походка с частым спотыканием является одним из проявлений **острого лабиринтита (ОЛ)**, однако диагноз ОЛ обычно ставится на основе ассоциированных симптомов сильного головокружения (вертиго), тошноты и рвоты, сопровождающихся бледностью, потоотделением и нистагмом.

Атаксия-телеангиэктазия является аутосомно-рецессивным генетическим дефектом гена ATM и представляет собой самую распространенную форму дегенеративной атаксии (см. главу 73). Атаксия развивается у больных в возрасте около 2 лет, прогрессируя до потери способности самостоятельно ходить к подростковому возрасту. В среднем детском возрасте телеангиэктазии видны на склерах, на носу, ушах и конечностях. Нарушения иммунной функции и резко повышенный риск лимфоретикулярных опухолей приводят к ранней смерти.

Атаксия Фридрейха — это постоянно прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание. В начальной школе у детей проявляются атаксия, дисметрия, дизартрия, сниженная проприоцепция и ощущение вибрации, нистагм; отсутствуют глубокие сухожильные рефлексы. У многих развивается гипертрофическая кардиомиопатия и скелетные аномалии («петушиная» стопа, молоткообразные большие пальцы ног, кифосколиоз).

Несколько редких **врожденных ошибок метаболизма** могут проявляться периодическими эпизодами атаксии и сонливости. Они включают болезнь Гартнупа, болезнь мочи кленового сиропа, митохондриальные нарушения, абеталипопротеинемию и дефицит витамина Е (см. главы 31 и 53).

АНОМАЛЬНЫЕ ДВИЖЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Непроизвольные движения

Нарушение движений, или **дискинезия**, представляет собой разнородную группу заболеваний, связанных с аномальными, избыточными, преувеличенными, хаотичными или взрывными движениями произвольных мышц. Обычно они вызваны нарушениями в экстрапирамидной системе или базальных ганглиях. У детей нарушения движений обычно представляют собой **гиперкинезию** (повышенную двигательную активность). Аномальные движения активируются стрессом и усталостью и часто (но не всегда) исчезают во сне. Обычно эти движения диффузные и мигрирующие (хорея), но могут быть ограничены одной группой мышц (сегментарный миоклонус, нёбный миоклонус).

Хорея — это гиперкинетические быстрые, беспорядочные, нерегулярные движения, которые как будто «перетекают» из одной части тела в другую. Пациенты не могут держать высунутым язык или удерживать захват кистью (симптом «руки доярки»). Пациенты часто пытаются встроить непроизвольные движения в более целенаправленные и выглядят суетливыми. Нарушения, вызывающие хореиформные движения, могут быть аутоиммунными/параинфекционными, инфекционными, генетическими, структурными, метаболическими или токсическими (таблица 183.2). Хореиформные движения могут существовать сами по себе или являться частью более сложного неврологического нарушения (хорея Сиденгама, хорея Гентингтона, системная красная волчанка, энцефалит).

Атетоз — это гиперкинетические медленные, грубые, «корчащиеся» движения, более отчетливо выраженные в дистальных группах мышц. Атетоз часто наблюдается в сочетании с хореей (хореоатетоз) и обычно с другими неврологическими признаками. Это могут быть все нарушения, упомянутые в качестве причин хореи. У многих дети со смешанными формами церебрального паралича наблюдаются спастичность и хореоатетоз.

Дистония характеризуется аномально длительными мышечными сокращениями, вызывающими скручивающие (торсионный спазм) и повторяющиеся движения или неестественные позы. Обычно она ассоциируется с повреждениями базальных ганглиев или таламуса. Церебральный паралич является самой распространенной причиной дистонии у детей, однако часто причинами первичной дистонии являются генные мутации. Антипсихотические и противорвотные средства могут вызвать **острые дистонические реакции**, обычно затрагивающие лицо и шею (кривошею, протрузию языка, окулогирный криз [вращение глаз]). **Поздняя дискинезия** обычно связана с постоянным приемом антипсихотических препаратов и проявляется характерными лицевыми движениями (высовывание языка, жевание).

Тремор представляет собой гиперкинетические, ритмичные, колебательные движения, вызванные одновременными сокращениями антагонистических мышц. Амплитуда и частота движений не меняются. У детей тремор обычно представляет собой физиологический, или эссенциальный, тремор. Эссенциальный тремор является самым распространенным двигательным нарушением у взрослых, и половина из них сообщает о дебюте в детском возрасте. Другие причины тремора включают тиреотоксикоз, гипогликемию или прием препаратов (кофеин, бронходилататоры, амфетамины, трициклические антидепрессанты).

ТАБЛИЦА 183.2 Причины аномальных движений

ХОРЕЯ
Аутоиммунные/параинфекционные (острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка)
Инфекционные (ВИЧ, нейросифилис, скарлатина, энцефалит)
Генетические (болезнь Гентингтона, атаксия-телеангиэктазия)
Структурные (инсульт, неоплазма)
Метаболические/токсические (печеночная/ почечная недостаточность, гипертиреоз)
Лекарственные
АТЕТОЗ
Церебральный паралич*
Ядерная желтуха
Гипоксическая-ишемическая энцефалопатия
Лекарственные препараты
Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация
Болезнь Пелицеуса — Мерцбахера
ДИСТОНИЯ
Наследственные первичные дистонии
Острая дистоническая реакция*
Поздняя дискинезия
Церебральный паралич*
Метаболические нарушения (болезнь Вильсона)
ТРЕМОР
Физиологический тремор*
Эссенциальный тремор*
Наследственный, дегенеративный тремор (болезнь Гентингтона, болезнь Вильсона)
Инсульт
Метаболический (гипертиреоз, печеночная энцефалопатия, электролитные нарушения)
Препараты/токсины* (кофеин, бронходилататоры, амфетамины, трициклические антидепрессанты)
Психогенный тремор
МИОКЛОНУС
Эпилепсия
Доброкачественный*
Инфекция
Токсины
Метаболические энцефалопатии
ТИКИ*
Транзиторные
Хроническое моторное тиковое расстройство
Синдром Туретта

* Часто.
Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Миоклонус — гиперкинетическое быстрое сокращение группы мышц, приводящее к внезапному подергиванию. Миоклонус может быть вызван судорогой или другими причинами (см. главу 181). Неэпилептический миоклонус отличается от тремора тем, что он является простым сокращением мышц-агонистов, а тремор — одновременным сокращением агонистов и антагонистов. Миоклонус может быть проявлением различных форм эпилепсии, а также инфекционных, токсических и метаболических миопатий. Доброкачественный миоклонус часто наблюдается во сне и может быть особенно заметным у новорожденных.

Тики являются быстрыми бесцельными непроизвольными стереотипными движениями и обычно включают движения лица, глаз, плеч и рук. Примерами простых моторных тиков являются моргание, сморщивание носа, подергивание конечностей. Сложные моторные тики включают комплексные движения: потряхивание головой, жестикуляцию или прыжки. Фонические тики могут быть простыми (хрюканье, прочищение горла) или сложными (произнесение слов, фраз). Примерно 25% детей имеют преходящие тики. Большинство тиков у детей являются временными и не мешают жизни, однако могут вызвать озабоченность у родителей. Иногда тики появляются при приеме стимулирующих препаратов. Персистирующие моторные тики (более 12 месяцев), ассоциирующиеся с голосовыми тиками, характерны для **синдрома Туретта**, хронического тикового расстройства, которое обычно проявляется у детей до 7-летнего возраста. Патофизиология тиков неизвестна, но более 50% случаев носят семейный характер. Коморбидные состояния, такие как обсессивно-компульсивное расстройство и синдром дефицита внимания/гиперактивности, встречаются у половины детей с синдромом Туретта (см. главы 13 и 19). Диагноз тиковых расстройств является клиническим, и нейродиагностические исследования имеют ограниченное практическое значение. Многих детей с тиковыми расстройствами и синдромом Туретта тики не беспокоят, и лечения не требуется. Некоторым детям может потребоваться психологическая поддержка, включая поведенческий тренинг, и фармакотерапия агонистами альфа-адренергических рецепторов (клонидин) или нейролептиками (пимозид, галоперидол, рисперидон). Хронические тиковые расстройства имеют тенденцию то появляться, то угасать, независимо от лечения, и чаще всего их проявления значительно уменьшаются или исчезают к позднему подростковому возрасту.

ГЛАВА 184

Измененный ментальный статус

НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ

Сознание является функцией коры головного мозга, которая позволяет осознавать себя и окружающую обстановку (место, время). **Бодрствование** представляет собой механизм, который инициирует и поддерживает сознание и опосредуется восходящей ретикулярной активирующей системой (ВРАС), которая проходит от моста через средний мозг к гипоталамусу и таламусу. У пациентов с **летаргией** поддержание бодрствования затруднено. Пациент в состоянии **оглушенности** имеет сниженный уровень бодрствования, но реагирует на стимулы. Пациент, находящийся в состоянии **ступора**, реагирует только на болевые стимулы и не отвечает на другие. **Кома** — это бессознательное состояние, вызванное дисфункцией обоих полушарий, ствола мозга, или того и другого.

Острые нарушения сознания



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Измененное состояние сознания

Острые изменения сознания варьируют по степени от легкой летаргии и спутанности до глубокой комы. В детстве самыми распространенными причинами комы являются токсины, инфекции, травма головы, гипоксемия-ишемия (остановка сердца, неполное утопление) и судороги (постприступное состояние, субклинический эпилептический статус; таблица 184.1).

Оценка

Наиболее распространенной причиной длительного угнетения сознания является гипоксия; следовательно, в первую очередь необходимо обратить внимание на воздухоносные пути, дыхание и циркуляцию. Оценка витальных признаков должна включать пульсовую оксиметрию. Паттерн дыхания может дать важную информацию, касающуюся глубины, неврологической локализации и этиологии угнетения сознания. Низкая частота дыхания может быть связана с препаратами, подавляющими функцию ЦНС, или повышенным внутричерепным давлением. Тахипноэ может быть вызвано гипоксией, метаболическим ацидозом или лихорадкой, но в более тяжелых ситуациях причиной бывает грыжа ствола мозга. Системные состояния, такие как сепсис, отравления или сердечная недостаточность, могут привести к шоку. Гипотензия бывает результатом тяжелого повреждения головного или спинного мозга. Причиной гипертензии может быть повышенное внутричерепное давление. Необходимо также срочно измерить уровень глюкозы, поскольку гипогликемия является быстро корригируемой причиной измененного состояния сознания. При физикальном осмотре необходимо обратить внимание на такие признаки, как необычный запах, следы уколов, травмы, признаки обезвоживания или органной недостаточности, которые могут указать на причину изменения сознания.

Шкала комы Глазго (таблица 42.1) может использоваться для оценки реактивности пациентов: лучшая вербальная и моторная реакция и открывание глаз в ответ на стимул оцениваются по шкале от 3 до 15 баллов.

Сниженный уровень сознания обусловлен дисфункцией либо обоих полушарий, либо ВРАС, поэтому важной является оценка структур, непосредственно прилегающих к ретикулярной системе. Изменение реакции зрачков указывает на повреждение среднего мозга. У коматозных пациентов наблюдаются движения глаз, или их можно вызвать с по-

ТАБЛИЦА 184.1 Причины комы и диагностический подход

ПРИЧИНЫ
Инфекции
Менингит Энцефалит (вирус простого герпеса, арбовирусы)
Абсцесс мозга или субдуральная эмпиема
ВИЧ
Туберкулезный менингит Синдром токсического шока Постинфекции (ОДЭМ)
Травмы
Побои Кровоизлияние (эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное) Ушиб мозга Сотрясение Диффузное аксональное повреждение
Токсины (интоксикация или отмена)
Этанол
Снотворные средства Барбитураты Антигистаминные средства Противосудорожные средства Железо Ацетаминофен Аспирин (синдром Рейе) Наркотики Отравление свинцом Дефицит тиамина (энцефалопатия Вернике)
Гипоксемия-ишемия
Неполное утопление Состояние после остановки сердца и дыхания (сердечная аритмия, обструктивная кардиомиопатия) Отравление угарным газом Перинатальная асфиксия Удушение
Эпилепсия
Субклинический (бессудорожный эпилептический статус) Постприступное состояние
Инсульт
Артериальный ишемический инсульт
Церебральный синусно-венозный тромбоз
Кровоизлияние

Повышенное внутричерепное давление
Опухоль мозга
Отек мозга Гидроцефалия
Мигрень
Системные заболевания
Желудочно-кишечные (инвагинация) Васкулиты (системная красная волчанка) Печеночная недостаточность
Гипертензивная энцефалопатия
Синдром Рейе Эндокринные нарушения (надпочечниковая недостаточность, заболевания щитовидной железы) Заболевания почек (уремия) Демиелинизирующие нарушения (ОДЭМ)
Метаболические нарушения
Гипогликемия Гипонатриемия или быстрая коррекция Гипернатриемия или быстрая коррекция Гиперосмоляльность или быстрая коррекция Гиперкапния Гипераммониемия Врожденные ошибки метаболизма Сахарный диабет (кетоацидоз или гипогликемия)
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД
Стандартные лабораторные тесты
Глюкоза Натрий, калий, кальций, магний, хлорид, бикарбонат, АМК, креатинин, АСТ, АЛТ, газы крови, аммиак Анализы крови и мочи на токсические вещества Посевы крови и мочи при подозрении на инфекцию Оценка скелета, осмотр офтальмолога при подозрении на избиение
Анализ ЦСЖ, включая давление открытия, количество эритроцитов и лейкоцитов, белок, глюкозу, посев (+ ПЦР-тест)
Нейровизуализация
КТ головы МРТ, МРА, МРВ мозга
Электродиагностические исследования
ЭЭГ
Дополнительные лабораторные тесты (если причина не выявлена)
Уровни свинца, пирувата, лактата, сывороточных аминокислот, органических кислот в моче, профиль ацилкарнитина

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМК — азот мочевины крови, АСТ — аланинаминотрансфераза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КТ — компьютерная томография, МРТ/МРА/МРВ — магнитно-резонансная томография/ангиография/венография, ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, ЭЭГ — электроэнцефалография.

мощью **окулоцефалических вестибулярных рефлексов** (маневр кукольных глаз) (см. главу 179). Если окулоцефалические рефлексы вызвать невозможно или они неочевидны, **окуловестибулярный ответ** вызывается орошением наружного слухового прохода холодной водой (холодный калорический тест). Если у коматозных пациентов функция ствола мозга сохранена, орошение холодной водой вызывает тоническое отклонение глаз в сторону стимула.

Положение тела в покое и после раздражающей стимуляции может указывать на анатомический уровень, ответственный за изменение сознания. Слегка измененный ментальный статус может проявляться комфортной позой во сне с частым спонтанным изменением положения тела, зеванием и вздохами. Пациенты, лежащие в распластанной неизменной позе с полуоткрытыми глазами, находятся в более глубокой коме. Асимметричное положение тела указывает на одностороннюю моторную дисфункцию. Такая асимметрия не всегда явно выражена; это может быть небольшая наружная ротация пораженной ноги.

Изменение позы в ответ на раздражающий стимул указывает на более серьезное неврологическое заболевание. **Декортикационная поза** характеризуется ригидным вытя-

гиванием нижних конечностей, флексией и супинацией рук и сжатием кистей в кулаки. Она вызывается двусторонними кортикальными или субкортикальными аномалиями или грыжей, с сохранением функции ствола мозга. **Децеребрационная поза** (руки и ноги вытянуты и повернуты внутрь) связана с образованием грыжи, сдавливающей ствол мозга, или токсическими и метаболическими аномалиями. Эти позы могут быть симметричными и асимметричными. Структурная причина более вероятна при асимметричной позе, симметричная поза предполагает токсически-метаболическую этиологию.

Этиология

Эволюция изменений сознания является важным ключом к определению причины. Подробный анамнез и физикальный осмотр обычно достаточны для разграничения трех основных диагностических категорий, вызывающих кому: **метаболические/токсические, инфекционные** и **структурные причины.** В большинстве клинических ситуаций причину комы установить несложно.

Необходимо тщательно оценить фоновые медицинские проблемы, которые могут привести к снижению сознания (сахарный диабет, лейкоз, почечная недостаточность, болезнь печени). Метаболические нарушения являются распространенными причинами изменения сознания; на них могут указывать спонтанные флуктуации уровня сознания, тремор, миоклонус, астериксис (неритмичный, хлопающий тремор), зрительные и тактильные галлюцинации и глубокая кома с сохранением зрачковых рефлексов. Нарушение химического состава крови (глюкоза, натрий, кальций, бикарбонат, азот мочевины крови, аммиак) может вызвать угнетение сознания, так же, как и гипоксемия (неадекватное снабжение мозга кислородом) и ишемия (неадекватная церебральная перфузия). Острые гипоксические или токсические нарушения обычно вызывают гипотоничное вялое состояние, однако при коме, вызванной гипогликемией, печеночной энцефалопатией и барбитуратами короткого действия, иногда наблюдаются гипертонус, ригидность, декортикационная или децеребрационная поза.

Интоксикация является частой причиной острого изменения сознания. Следует выяснить, что могло послужить причиной отравления (см. главу 45). Социальные и эмоциональные проблемы, употребление наркотиков, депрессия должны возбудить подозрения о самоповреждении или попытке суицида. Подострое течение сонливости, прогрессирующее за несколько часов до такого состояния, что больного трудно вывести из состояние глубокого сна (ступор), указывает на лекарственную интоксикацию или органную недостаточность (почки, печень), вызывающую метаболическую энцефалопатию. Инфекции ЦНС обычно вызывают резкое изменение сознания, хотя при вирусном менингоэнцефалите (особенно вызванном вирусом простого герпеса) изменение может быть подострым. Наличие лихорадки, петехий, озноба, потоотделения свидетельствует об инфекции. Продромальная фотофобия и боль в голове и глазах при движении являются симптомами менингеального раздражения. Наличие продромальных симптомов, таких как боль в животе, диарея, больное горло, конъюнктивит, кашель, сыпь, указывает на вирусный энцефалит или постинфекционный синдром, как причину измененного сознания.

Структурные процессы, такие как кровоизлияние, острая гидроцефалия или инсульт, могут вызвать у детей внезапное снижение сознания. Головные боли и рвота по утрам указывают на повышенное внутричерепное давление. Постепенное снижение концентрации и ухудшение школьной успеваемости в предшествующие недели может быть признаком увеличивающейся внутричерепной массы, субдуральной гематомы или хронической инфекции (туберкулезный менингит, вирус иммунодефицита человека).

Клинические проявления

Отек диска зрительного нерва или паралич черепных нервов III и VI у пациента с угнетением сознания убедительно свидетельствует о повышенном внутричерепном давлении и являются неотложной неврологический ситуацией. **Грыжевое выпячивание** может произойти через серп мозга, через вырезку мозжечкового намета или большое затылочное отверстие (таблица 184.2). Распознавание признаков крупных грыжевых синдромов может спасти жизнь пациента, если вовремя проведено нейровизуализационное исследование и начато лечение. **Ункальное вклинение** представляет собой смещение мезиальной височной доли над краем мозжечкового намета, которое вызывает односторонний паралич третьего нерва («надутый зрачок») и гемипарез (он может быть на той же стороне из-за компрессии контрала-

ТАБЛИЦА 184.2 Грыжевые синдромы

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ЭТИОЛОГИЯ	ОПИСАНИЕ	КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ
Транстенториальная грыжа односторонняя (ункальная) или двусторонняя	Супратенториальные массы; диффузный отек мозга; фокальный отек; острая гидроцефалия	Смещение супратенториальной мозговой ткани в инфратенториальное пространство (ниже мозжечкового намета), давящее на ножки мозга, средний мозг, третий черепной нерв и нарушающее заднее кровообращение	Головная боль Измененное сознание Расширенный зрачок с одной стороны Паралич III черепного нерва Гемипарез Децеребрационная поза Триада Кушинга Остановка дыхания
Грыжевое выпячивание **через серп мозга**	Повышенное давление в одном из полушарий (масса или фокальный отек)	Мозговая ткань смещается под серп мозга, оказывая давление на переднюю мозговую артерию	Слабость, недержание мочи, кома
Грыжевое выпячивание **через большое затылочное отверстие**	Мозжечковая масса или отек	Миндалины мозжечка смещаются вниз, оказывая давление на продолговатый мозг и верхний отдел спинного мозга	Брадикардия, брадипноэ, гипертензия, смерть

теральной мозговой ножки или на противоположной, если крючок сжимает ножку на той же стороне). **Транстенториальная (центральная) грыжа** образуется при постепенном повышении давления, когда промежуточный мозг через тенториальное отверстие давит на ствол мозга (сначала на средний мозг, затем на мост и продолговатый мозг). Прогрессирующая потеря сознания, сопровождающаяся миозом, декортикационной позой и дыханием Чейна — Стокса (ритмические подъемы и спады дыхательной амплитуды), указывает на развивающуюся транстенториальную грыжу. Последующие признаки включают децеребрационную позу и триаду Кушинга (брадикардия, нерегулярное дыхание, гипертензия).

Лабораторные и диагностические исследования

Диагностические исследования зависят от анамнеза и физикального осмотра. Врачи должны быстро оценить причину отсутствия контакта с больным, которая может быть обратимой (таблица 184.1). Если есть подозрения на травму или повреждение при нырянии, следует избегать манипуляций с шеей до тех пор, пока не будет получено изображение шейного отдела позвоночника и исключены переломы или подвывихи позвонков.

Компьютерная томография (КТ) остается предпочтительным методом в чрезвычайных ситуациях благодаря быстроте процедуры и способности выявлять острые внутричерепные кровотечения, объемные массы, отеки и сдвиги средней линии. Первоначально КТ головы выполняется без контраста, чтобы выявить скопления крови и кальцинаты. Контраст может быть назначен для выявления воспалительных или неопластических повреждений, однако при крупных повреждениях обычно не требуется.

Исследование цереброспинальной жидкости может выявить причину изменения сознания. Люмбальная пункция (ЛП) у пациента с повышенным внутричерепным давлением может привести к транстенториальной грыже, поэтому нейровизуализационные исследования выполняются до пункции, особенно если результаты неврологического осмотра (неврологические дефициты) указывают на повышенное внутричерепное давление. Наличие в ЦСЖ эритроцитов может указывать на первичное субарахноидальное кровоизлияние, паренхиматозное кровоизлияние или геморрагическую инфекцию (вирус простого герпеса), но также может быть результатом травматичной процедуры ЛП. Присутствие лейкоцитов в ЦСЖ обычно означает инфекционный менингит или менингоэнцефалит, но может быть также вызвано васкулитом, аутоиммунными нарушениями и параинфекционными синдромами. Повышенный уровень белка в ЦСЖ наблюдается у пациентов с менингеальным воспалением, опухолями, заболеваниями белого вещества; аномальные уровни глюкозы также являются маркерами инфекции или воспаления.

Лечение

Помимо поддерживающих мер проводится лечение, которое определяется этиологией измененного ментального статуса. Отравления могут потребовать промывания желудка, назначения активированного угля, форсированного диуреза, диализа или специфических антидотов (см. главу 45). Инфекции лечатся соответствующими антибиотиками или противовирусными препаратами (см. главы 100, 101). Если изменения ментального статуса вызваны повышенным внутричерепным давлением, должны быть немедленно приняты срочные меры (осмотические агенты, стероиды, попытка гипервентиляции, поднятие изголовья кровати до 30 градусов). Следует немедленно провести нейровизуализационные исследования и нейрохирургическую консультацию. Структурные повреждения мозга могут потребовать медикаментозного лечения повышенного внутричерепного давления или хирургического вмешательства.

Прогноз

Прогноз при изменениях сознания зависит от многих факторов, включая этиологию. Отравление обычно имеет хороший прогноз, а грыжа мозга — неблагоприятный. Другие прогностические факторы включают длительность комы и возраст пациента; у детей прогноз лучше, чем у взрослых. У детей возможно полное восстановление после нескольких дней травматической комы, однако многие пациенты, вышедшие из длительной комы, остаются в растительном состоянии или имеют тяжелые нейропсихиатрические проблемы.

Транзиторное, рецидивирующее угнетение сознания

Эпизодические изменения или угнетение сознания с полным восстановлением обычно вызваны судорожными приступами, мигренью, обмороком или метаболическими аномалиями (гипогликемией). Сознание может быть нарушено во время судорожного приступа или после него. Бессудорожный (субклинический) эпилептический статус (генерализованный или фокальный) может нарушить сознание и является частым осложнением у младенцев и детей с острыми неврологическими нарушениями (травма головы, менингит, инсульт после судорожного эпилептического статуса). Базилярная мигрень, или **мигрень со спутанным сознанием**, может продолжаться несколько часов и сопровождаться возбуждением, атаксией, кортикальной слепотой, головокружением или параличом черепных нервов. Головная боль может предшествовать неврологическим признакам или развиваться после них.

Обморок является одной из самых распространенных причин резкой эпизодической потери сознания. Нейрокардиогенный обморок, сердечная аритмия или обструктивная кардиомиопатия могут вызвать периодические эпизоды потери сознания. Примерно у двух третей пациентов во время обморока наблюдаются нерегулярные, миоклонические движения (аноксические судороги), которые следует отличать от эпилепсии (неспровоцированные приступы). Детям с необъяснимыми обмороками требуется тщательная кардиологическая оценка (см. главу 140).

Метаболические нарушения, особенно **гипогликемия**, приводят к эпизодам летаргии, спутанности сознания, судорогам и коме. Несколько метаболических нарушений вызывают рецидивирующие приступы **гипераммониемии** (см. главу 53). Симптомы включают тошноту, рвоту, летаргию, спутанность, атаксию, гипервентиляцию и кому.

ПОВЫШЕННОЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Этиология

Когда черепные швы закрываются, череп становится жестким контейнером, имеющим фиксированный объем и содержащим мозг (80–85%), ЦСЖ (10–15%) и кровь (5–10%). Экспоненциальное отношение между объемом внутри закрытого контейнера и давлением приводит к выраженному возрастанию давления при увеличении объема. Мозг компенсирует повышенное внутричерепное давление (ВЧД), удаляя ЦСЖ и кровь из внутричерепного компартмента в спинальное субарахноидальное пространство. Когда такая компенсация достигает предела, сам мозг начинает сдвигаться в ответ на продолжающееся повышение ВЧД. Этот сдвиг может привести к образованию грыжевого выпячивания через имеющиеся расширения или границы черепа (таблица 184.2).

Наиболее частые причины повышения ВЧД включают объемные образования, гидроцефалию, отек мозга из-за травмы или инфекции, и идиопатическую внутричерепную гипертензию (таблицы 184.2 и 184.3).

Объемные образования (опухоль, абсцесс, кровоизлияние) могут вызвать повышение ВЧД не только из-за своего объема, но из-за блокады оттока ЦСЖ, венозного оттока или развития вазогенного отека мозга. Абсцесс мозга обычно представляет собой объемное образование, вызывающее фокальные неврологические признаки и повышенное ВЧД. Симптомы инфекции, включая лихорадку, недомогание, анорексию и ригидность шеи, могут быть выражены слабо или отсутствовать. Дети с хроническими заболеваниями сердца или легких могут эмболизировать инфекционный материал, который переносится в мозг и предрасполагает к развитию абсцесса. Опухоли мозга у детей чаще всего локализуются в задней ямке и могут привести к повышению ВЧД из-за обструкции оттока ЦСЖ через водопровод мозга и четвертый желудочек. Опухоли и абсцессы мозга могут вызвать вазогенный отек, также повышающий ВЧД.

Гидроцефалия, являющаяся результатом врожденных аномалий или внутричерепного образования, обычно характеризуется медленно прогрессирующим синдромом повышенного ВЧД, который развивается в течение недель или месяцев. ЦСЖ постоянно генерируется сосудистым сплетением внутри боковых, третьего и четвертого желудочков. ЦСЖ циркулирует через желудочковую систему, а затем абсорбируется, преимущественно арахноидальными ворсинами в большие синусы твердой мозговой оболочки. Гидроцефалия вызывается обструкцией циркуляции ликвора на любом участке (таблица 184.4). **Обструктивная гидроцефалия** вызвана препятствием току ликвора до его поступления

ТАБЛИЦА 184.3 Причины повышенного внутричерепного давления

ЭФФЕКТ ОБЪЕМНОЙ МАССЫ
Гидроцефалия
Кровоизлияние
Опухоль
Абсцесс
Киста
Воспалительная масса
Артериальный ишемический инсульт с отеком
Внутричерепной тромбоз венозных синусов
ДИФФУЗНЫЙ ОТЕК
Гипоксическое-ишемическое повреждение
Травма
Инфекция
Менингит
Энцефалит
Гипертензия
Метаболические нарушения или токсины
Гипонатриемия
Диабетический кетоацидоз
Диализный дизэквилибриум-синдром
Синдром Рейе
Молниеносная печеночная энцефалопатия
Легочная недостаточность с гиперкапнией
Отравление свинцом
Идиопатическая внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга)
Лекарственные препараты
Прекращение длительного приема стероидов
Эндокринологические нарушения
Ожирение

ТАБЛИЦА 184.4 Причины гидроцефалии

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ	ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ/СОСТОЯНИЕ
Обструкция ликворопроводящих путей	Обструкция внутрижелудочковых отверстий (Монро)
	Опухолевая масса в области турецкого седла (краниофарингиома, герминома, опухоль гипофиза)
	Внутрижелудочковая опухоль (эпендимома)
	Туберозный склероз с субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомой
	Обструкция Сильвиевого водопровода
	Стеноз водопровода
	Опухоль среднего мозга или шишковидной области
	Постинфекционная или поствоспалительная обструкция
	Постгеморрагическая обструкция
	Нарушение оттока из четвертого желудочка (через отверстия Лушки или Маженди)
	Базилярное вдавление
	Платибазия
	Мальформация Денди — Уокера
	Мальформация Арнольда — Киари
	Дефекты костей основания черепа (аходроплазия, рахит)
Гиперпродукция ЦСЖ	Папиллома сосудистого сплетения
Нарушения реабсорбции ЦСЖ	Гипоплазия арахноидальных ворсин
	Постинфекционная или постгеморрагическая деструкция арахноидальных ворсин или субарахноидальный фиброз
	Обширный церебральный синусно-венозный тромбоз

Сокращения: ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

в субарахноидальное пространство, обычно в пределах четвертого желудочка или на уровне водопровода. Врожденная гидроцефалия может быть результатом мальформаций ЦНС, внутриутробных инфекций, внутрижелудочкового кровотечения, генетических дефектов, травмы или воздействия тератогенов. Приобретенная гидроцефалия может быть вызвана инфекциями ЦНС, опухолями мозга или кровоизлиянием. Препятствие току ЦСЖ в субарахноидальном пространстве или нарушение абсорбции известны под некорректным названием *сообщающаяся гидроцефалия*, хотя на самом деле обструкция ЦСЖ является внежелудочковой (*наружная гидроцефалия*). Гидроцефалия, вызванная сверхпродукцией ликвора при отсутствии препятствий его оттоку, наблюдается при папилломах сосудистого сплетения, которые составляют около 2–4% детских внутричерепных опухолей.

Бактериальный менингит может блокировать ликворопроводящие пути, вызвать цитотоксический отек мозга, повысить внутричерепной кровоток и создать множественные очаги инфаркта, что приводит к повышению ВЧД (см. главу 100). Большинству детей с бактериальным менингитом может быть безопасно проведена ЛП, поскольку при диффузном отеке ЦСЖ равномерно распределена в головном и спинномозговом пространстве. Тем не менее у некоторых пациентов с менингитом через несколько часов после ЛП развивается транстенториальная грыжа. Фокальные неврологические признаки, слабо реагирующие зрачки и напряженные роднички являются противопоказаниями для ЛП у пациента с подозрением на бактериальный менингит.

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга) является причиной повышенного ВЧД при отсутствии аномалий на томограммах мозга. Пациенты испытывают ежедневную мучительную головную боль, связанную с диплопией, параличом отводящего нерва, транзиторной потерей зрения и отеком зрительного нерва. Без лечения может развиться необратимая потеря поля зрения. Этот синдром может ассоциироваться с приемом препаратов (тетрациклин, витамин А, оральные контрацептивы) и эндокринными нарушениями (болезнь щитовидной железы, болезнь Аддисона). Чаще всего это заболевание является идиопатическим и поражает детей, здоровых в других отношениях, за исключением лишнего веса; быстрый набор веса является предрасполагающим фактором. **Лечение**, включающее ацетазоламид или другой диуретик, топирамат или кортикостероиды, является эффективным. Снижение веса и прекращение приема провоцирующих препаратов также составляют важную часть терапии. В редких случаях отек диска зрительного нерва из-за персистирующей идиопатической внутричерепной гипертензии вызывает нарушение зрения, которое требует более агрессивного лечения (фенестрации оболочки зрительного нерва) для сохранения зрения.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Страбизм
Рвота
Головные боли
Измененное состояние сознания

Признаки и симптомы повышенного ВЧД включают головную боль, рвоту, летаргию, раздражительность, измененное сознание, паралич VI нерва, страбизм, диплопию и отек диска зрительного нерва. Головные боли, которые могут указывать на повышенное ВЧД, могут будить ребенка ночью, усугубляются по утрам, ассоциируются с кашлем, мочеиспусканием, дефекацией или маневром Вальсальвы; они могут прогрессивно усугубляться. Специфические признаки повышенного ВЧД включают ригидность шеи и наклон головы. Фокальные неврологические дефициты отражают участок повреждения, которое продуцирует повышение ВЧД и могут включать гемипарез в результате супратенториальных повреждений или атаксию и паралич черепных нервов в результате инфратенториальных повреждений. Критически повышенное ВЧД, может привести к развитию грыжевых синдромов, описанных выше. Кроме того, признаком критически повышенного ВЧД является триада Кушинга (повышенное артериальное давление, брадикардия и нерегулярное дыхание). Младенцы с незакрытыми родничками имеют менее специфические симптомы, такие как раздражительность, летаргия, плохое сосание. Специфические признаки у младенцев включают выбухание родничков, диастаз черепных швов, вздутые вены на скальпе, постоянное отклонение глаз вниз (симптом «заходящего солнца») и быстрое увеличение окружности головы. Проявления повышенного ВЧД могут развиваться медленно, если объемное образование увеличивается медленно или обструкция оттока ликвора является неполной, позволяя ЦСЖ частично абсорбироваться в вены. С другой стороны, симптомы развиваются быстро при остром внутричерепном кровотечении или резкой обструкции ликворопроводящих путей.

Лабораторные и диагностические исследования

Причины повышенного ВЧД устанавливаются с помощью КТ или МРТ головного мозга. КТ является быстрым и доступным методом и обеспечивает четкую визуализацию острого внутричерепного кровоизлияния, расширенных желудочков и объемных образований. Диффузный отек мозга, вызванный гипоксически-ишемическим повреждением, менингитом, энцефалитом, метаболическими аномалиями или токсинами, может лучше выявляться на МРТ. На МРТ также лучше визуализируются задняя ямка и ушибы коры. Чтобы избежать облучения головы при КТ, многие центры используют ограниченные последовательности для быстрого выполнения МРТ без седации, чтобы определить острые причины повышенного ВЧД. ЛП является диагностическим тестом для выявления инфекции и подтверждения повышенного ВЧД (важно для пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией). Однако ЛП противопоказана при внутричерепном объемном образовании или гидроцефалии, поскольку удаление некоторого количества ЦСЖ может изменить давление между внутричерепными компартментами и вызвать сдвиг ствола мозга и грыжу. Идиопатическая внутричерепная гипертензия диагностируется, когда повышение ВЧД выявляется при его непосредственном измерении манометром во время ЛП, при этом другие аномалии ЦСЖ и визуализационные отклонения отсутствуют.

Лечение повышенного внутричерепного давления

Лечение острого повышенного ВЧД должно проводиться в отделении интенсивной терапии с непрерывным тщательным мониторингом витальных признаков. Первичной целью является стабилизация сердечно-легочной функции. После стабилизации голова ребенка располагается по средней линии и изголовье кровати приподнимается до 30°. Показания к эндотрахеальной интубации включают рефрактерную гипоксию, гиповентиляцию, баллы по шкале Глазго ≥ 8, утрату защитных дыхательных рефлексов и острую грыжу, требующую контролируемой гипервентиляции. Небольшая гипервентиляция (до $PaCO_2$ не ниже 35 мм рт. ст.) вызывает быстрое, но временное снижение ВЧД благодаря вазоконстрикции, которая приводит к снижению церебрального объема крови. Более агрессивная гипервентиляция может вызвать гипоксию мозга и показана только в случае клинических признаков острой грыжи. Маннитол и 3%-ный физраствор назначают для того, чтобы вызвать осмотический сдвиг жидкости из мозга в плазму. Желудочковый катетер может использоваться для непрерывного мониторинга ВЧД и удаления ЦСЖ. В рефрактерных случаях искусственная фенобарбиталовая кома снижает давление, вызывая значительное подавление церебрального метаболизма. Противовоспалительный эффект кортикостероидов может быть полезен для устранения вазогенного отека, связанного с опухолью или абсцессом. Ацетазоламид и фуросемид могут временно снижать продукцию ЦСЖ при идиопатической внутричерепной гипертензии. Поскольку острые вмешательства, такие как гипервентиляция, осмотическая терапия и барбитураты, могут негативно повлиять на системную и церебральную перфузию и оказывают лишь временный эффект на ВЧД, их следует применять с осторожностью.

Вазопрессорные средства могут потребоваться для поддержания адекватного артериального давления и церебрального перфузионного давления. Сывороточные электролиты и осмоляльность должны постоянно контролироваться, чтобы избежать синдрома неадекватного антидиуретического гормона или церебральной потери солей (см. главу 35). Поддержание нормогликемии может оказать положительный эффект на результат лечения. Другие поддерживающие меры включают контроль возбуждения, лихорадки и судорог.

Лечение гидроцефалии может быть медикаментозным или хирургическим, в зависимости от этиологии. После субарахноидального кровоизлияния или менингита, отток или абсорбция ЦСЖ могут быть временно нарушены. В этом случае используются препараты, уменьшающие продукцию ЦСЖ, такие как ацетазоламид. Хирургическое лечение заключается в устранении обструктивных повреждений, установлении шунта или в проведении обеих процедур. Шунт представляет собой полиэтиленовую трубку, которая проходит от бокового желудочка до брюшинной полости (**вентрикуло-перитонеальное шунтирование**). Шунты несут риск инфекции или внезапной окклюзии с признаками и симптомами острой гидроцефалии.

Все лечение повышенного ВЧД представляет собой временные меры, направленные на предотвращение образования грыжи, пока основной патологический процесс не будет взят под контроль или не разрешится спонтанно. Своевременное вмешательство может предотвратить или вызвать обратное развитие грыжи мозга. Полное неврологическое восстановление возможно, однако является редким после развития признаков грыжевого выпячивания через тенториальное или большое затылочное отверстие. Если эти признаки являются полными и включают расширенные, не реагирующие зрачки; отсутствие глазных движений и вялую квадриплегию, восстановление невозможно.

ТРАВМАТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА

Травматическое повреждение мозга может вызвать у детей немедленное угнетение сознания и неврологические нарушения, однако в некоторых случаях ребенок может оставаться в сознании и не проявлять признаков неврологического повреждения. Наиболее серьезные травмы головы могут быть получены в результате дорожно-транспортных происшествий, занятий спортом, игр, а также насильственных действий. Травма головы может привести к сотрясению мозга, посттравматическому внутричерепному кровоизлиянию, переломам черепа и повреждениям черепных или спинальных нервов. Повреждения головы или другие повреждения, связанные с кровоизлияниями в сетчатку глаза у младенцев и маленьких детей, должны вызвать подозрения о жестоком обращении с ребенком (см. главу 22).

Сотрясение мозга

Сотрясение — это процесс, при котором травмирующие силы, воздействующие на мозг, приводят к быстрому короткому неврологическому нарушению, которое обычно разрешается самопроизвольно. Однако в некоторых случаях признаки и симптомы могут развиваться в течение нескольких минут или часов, поэтому после травмы ребенка нельзя оставлять одного. Признаки и симптомы могут развиваться в одной или нескольких областях: соматические (головная боль), когнитивные (замедленная реакция, сниженное внимание), эмоциональные (раздражительность, смена настроения) нарушения, расстройства сна (сонливость) или физические изменения (потеря сознания, амнезия). Если признаки сотрясения появились при занятиях спортом, ребенок должен быть немедленно осмотрен ближайшим медицинским работником или направлен к врачу. Острые симптомы обычно отражают функциональные нарушения в большей степени, чем структурные, и обычное визуализационное исследование не выявляет аномалий. Если ребенок чувствует себя хорошо и его отпускают домой, родителей необходимо проинструктировать, что при любых изменениях сознания, пространственной ориентации или других неврологических признаках они должны вызвать врача. Повышенная сонливость, головная боль, рвота являются поводом для тревоги и срочного визуализационного обследования. В большинстве случаев признаки сотрясения исчезают в течение 10 дней, хотя у детей выздоровление может занять больше времени, а в редких случаях симптомы могут быть длительными. Основой лечения является физический и умственный покой. Дети не должны заниматься физическими упражнениями до полного исчезновения симптомов (табли-

ТАБЛИЦА 184.5 Протокол возвращения к спортивным занятиям после сотрясения мозга

Протокол возвращения к спортивным занятиям — это пошаговый процесс, в котором каждый шаг занимает > 24 часов. Спортсмен переходит к следующей ступени, если на текущей ступени у него нет симптомов.
1. Отсутствие активности, полный физический и ментальный покой.
2. Легкие аэробные упражнения, такие как ходьба, велотренажер; отсутствие силовых тренировок.
3. Упражнения, характерные для определенного вида спорта (катание на коньках для хоккеистов, бег для футболистов).
4. Более интенсивные неконтактные тренировки; силовые тренировки.
5. Контактные тренировки после полного исчезновения симптомов.
6. Соревнования.

(Модифицировано из: McCrory P, Meeuwisse W, Aubry M, et al. Consensus statement on concussion in sport; the 4th International Conference on Concussion in Sport; Zurich, November 2012; *Brit J Sport Med:* 2013; 47: 250–258.)

ца 184.5). Множественные сотрясения, особенно в течение короткого времени (дни или недели), связаны со значительным риском необратимого повреждения мозга (**синдром вторичного воздействия**).

Травматическое внутричерепное кровоизлияние

Травма головы может привести к эпидуральному, субдуральному, паренхиматозному и субарахноидальному внутричерепному кровоизлиянию, а также ушибам мозга (таблица 184.6). Симптомы включают головную боль, рвоту, летаргию, снижение сознания и судороги. Классическая картина **эпидурального кровоизлияния** включает период ясного сознания: сразу за повреждением сознание снижается, а затем возвращается к норме на несколько часов перед быстрым развитием неврологических симптомов. При сопутствующей неврологической декомпенсации первичной терапией является немедленная оценка эпидуральной гематомы. **Субдуральные кровоизлияния** могут быть вызваны как непосредственной травмой, так и вращательными силами при интенсивном сотрясении головы ребенка (жестокое обращение). У новорожденных и младенцев с незакрытыми родничками признаки и симптомы могут отсутствовать или быть неспецифическими. **Субарахноидальное кровоизлияние** клинически проявляется внезапной сильной головной болью из-за разрыва внутричерепной аневризмы. **Ушибы** мозга — это области образования гематом с ассоциированной локальной ишемией, отеком и эффектом увеличенного объема.

Переломы черепа

Переломы черепа могут проявляться локализованным опуханием или болью, подкожным кровоизлиянием над сосцевидным отростком (**симптом Бэттла**) или вокруг глазниц (**«глаза енота»**), скоплением крови за барабанной перепонкой (**гемотимпанум**) или подтеканием ЦСЖ из носа (ринорея) или уха (оторея). Переломы черепа могут быть линейными, диастатическими (расхождение шва), вдавленными (край смещен книзу) или сложными (фрагменты кости разрушают поверхность черепа). Линейные, диастатические и минимально вдавленные переломы не требуют особого лечения, однако визуализационное исследование проводится для оценки возможного внутричерепного кровоизлияния. Если вдавление более 0,5–1 см, показано хирургическое удаление костных фрагментов и восстановление ассоциированных разрывов твердой мозговой оболочки. Сложные переломы или проникающие травмы требуют неотложной хирургической очистки раны и профилактики столбняка. При сложных переломах высок риск ушибов мозга и развития судорог.

Редко спустя несколько недель или месяцев после линейного перелома черепа может прощупываться мягкая, пульсирующая припухлость на скальпе; края перелома разделены мягкой массой, состоящей из фиброзной и, частично, мозговой и менингеальной ткани и, возможно, **лептоменингеальной кисты**.

ТАБЛИЦА 184.6 Синдромы посттравматического внутричерепного кровоизлияния

СИНДРОМ	КЛИНИЧЕСКИЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	ЛЕЧЕНИЕ
Эпидуральное кровоизлияние	Начало от минут до часов Промежуток ясного сознания, за которым следуют прогрессирующие неврологические нарушения Экстрацеребральные кровоизлияния в форме линзы, давящие на мозг	Хирургическая эвакуация или наблюдение При быстром лечении прогноз благоприятный, при запоздалом — плохой
Острое субдуральное кровоизлияние	Начало в течение нескольких часов Фокальные неврологические дефициты Серповидное экстрацеребральное кровоизлияние, давящее на мозг	Хирургическая эвакуация Прогноз осторожный
Хроническое субдуральное кровоизлияние	Начало в течение недель или месяцев Анемия, макроцефалия Судороги, рвота Серповидные участки низкой плотности на КТ	Субдуральный порт или шунт при необходимости Прогноз может быть благоприятным
Внутрипаренхиматозное кровоизлияние	Снижение сознания Фокальные неврологические дефициты + Дополнительные множественные ушибы	Поддерживающая терапия Прогноз осторожный
Субарахноидальное кровоизлияние	Ригидность шеи Сильнейшая головная боль в жизни Поздняя гидроцефалия	Поддерживающая терапия Прогноз различный
Ушибы мозга	Фокальные неврологические дефициты Опухание мозга с транстенториальной грыжей КТ: мультифокальные области низкой плотности с точечными кровоизлияниями	Медикаментозное лечение повышенного ВЧД* Прогноз осторожный

* Маннитол, поднятие изголовья кровати, диурез, гипервентиляция (pCO_2 32–38 торр, если нет острой грыжи), стероиды.
Сокращения: ВЧД — внутричерепное давление, КТ — компьютерная томография.

Подтекание ЦСЖ происходит, когда перелом черепа разрывает соседнюю твердую мозговую оболочку, образуя сообщение между субарахноидальным пространством и носовой полостью, параназальными синусами, воздушными ячейками сосцевидного отростка или ушной полостью. Прозрачная жидкость, вытекающая из носа или уха после травмы головы, считается ликвором, если не доказано иное. Наличие воздуха в субдуральном, субарахноидальном или вентрикулярном пространстве также указывает на разрыв твердой мозговой оболочки и открытое сообщение между носовой полостью или параназальными синусами и мозгом. В большинстве случаев разрывы твердой мозговой оболочки заживают спонтанно, если голова пациента поддерживается в приподнятом состоянии. Пациенты с подтеканием ЦСЖ имеют повышенный риск развития менингита или экстрадурального абсцесса. Если подтекание персистирует или рецидивирует или если развивается менингит, показано хирургическое восстановление твердой мозговой оболочки. Паралич черепных нервов, вторичный по отношению к их разрыву или ушибу, может быть последствием перелома черепа и носить временный или постоянный характер.

Другие осложнения травмы головы

Повреждение шейного отдела позвоночника должно подозреваться у любого ребенка в бессознательном состоянии, особенно при наличии синяков на голове, шее или спине. У ребенка в сознании жгучая или кинжальная боль в шее или спине, отдающая в руку; параплегия, квадриплегия или асимметричный моторный или сенсорный ответ рук или ног указывают на повреждение спинного мозга. Повреждение шейного отдела (смещение или перелом позвонков) может привести к полному разрыву спинного мозга со спинальным шоком, потерей чувствительности и вялым параличом. Ушиб спинного мозга (без повреждения позвонков) может иметь похожие проявления. Любой пациент с клиническими или радиологическими признаками повреждения позвоночника требует немедленной иммобилизации, кардиопульмональной стабилизации и консультации нейрохирурга.

Посттравматические судороги имеют три паттерна: судороги при непосредственном воздействии травмы, ранние посттравматические и поздние посттравматические судороги. Судороги при непосредственном воздействии развиваются в течение нескольких секунд после повреждения и, как полагают, отражают прямую механическую стимуляцию коры. Прогноз хороший, и вероятность поздней эпилепсии ничтожно мала. Ранние посттравматические судороги, развивающиеся в течение недели после травмы, вероятно, являются результатом локализованного ушиба мозга или отека. Долговременный прогноз благоприятный. Поздние посттравматические судороги развиваются спустя неделю и более после травмы и могут указывать на область кортикального глиоза или рубца, который будет источником эпилепсии. Таким пациентам требуется длительное противоэпилептическое лечение.

Транзиторные неврологические нарушения могут развиться через несколько минут после травмы головы и продолжаться минуты или часы. Самыми распространенными являются кортикальная слепота и спутанность сознания, однако могут появиться также гемипарез, атаксия или другой неврологический дефицит. Эти симптомы могут быть проявлением мигрени, вызванной травмой у чувствительных детей. В таких случаях необходимо исключить внутричерепную патологию.

Сонливость, головная боль и рвота являются частыми после травмы головы. Если сознание сохранено, они не должны вызывать опасений; клиническая тенденция направлена на улучшение, и результаты неврологического осмотра обычно нормальные. Дети особенно подвержены сонливости после травмы головы, однако пробуждение не должно вызывать проблем. Если симптомы усугубляются или сохраняются более 1–2 дней, может быть показана нейровизуализация для оценки возможного внутричерепного кровоизлияния или отека мозга.

Оценка и лечение

Дети с потерей сознания или амнезией после травмы головы должны быть госпитализированы в отделение неотложной помощи. В группу высокого риска входят пациенты с перманентно угнетенным или сниженным сознанием, фокальными неврологическими симптомами, проникающей травмой головы, вдавленными переломами черепа или прогрессирующими симптомами. Поскольку состояние пациентов с внутричерепным кровоизлиянием может прогрессивно ухудшаться и потребовать немедленного нейрохирургического вмешательства, оправдан их перевод в специализированный травматологический центр.

Шкала комы Глазго является ценным инструментом для мониторинга состояния пациента после травмы для выявления признаков ухудшения (см. главу 42). Лечение включает обеспечение проходимости воздухоносных путей, дыхания и циркуляции. КТ и МРТ головы, рентгенография черепа и позвоночника должны быть проведены немедленно. Нейровизуализация необязательна при неосложненном сотрясении, однако должна быть выполнена при подозрении на структурные повреждения черепа.

Период наблюдения варьирует в зависимости от тяжести повреждения и может включать госпитализацию. Пациентам с внутричерепным кровоизлиянием может потребоваться срочное хирургическое вмешательство для декомпрессии и дренажа скопившейся крови. Повышенное ВЧД требует мониторинга, установления желудочкового шунта и активного лечения в виде интубации и вентиляции, осмотической терапии и седации. ВЧД может резко повыситься после жидкостной реанимации у ребенка с травмой головы и системными повреждениями; такие дети нуждаются в интенсивном наблюдении, чтобы при необходимости провести вмешательства, позволяющие поддержать церебральное перфузионное давление.

Прогноз

Дети с травматическим повреждением мозга без развития последующих неврологических нарушений имеют благоприятный долговременный прогноз, и поздние осложнения являются редкими. Дети с умеренным травматическим повреждением мозга обычно успешно выздоравливают, даже если некоторые неврологические симптомы сохраняются в течение нескольких недель. Отдаленные последствия могут включать плохую память, замедление моторных навыков, снижение когнитивных способностей, поведенческие изменения или дефицит внимания. Языковая функция, особенно у маленьких детей, обычно хорошо восстанавливается.

Некоторым детям могут потребоваться реабилитационные программы, включающие физиотерапию, поведенческую коррекцию и подходящую образовательную программу.

Кома, продолжающаяся в течение нескольких недель после травмы головы, может иметь благоприятный прогноз, хотя риск отдаленных последствий высок. Смертность среди детей с тяжелой травмой головы составляет от 10 до 30%. Плохие прогностические признаки включают баллы по шкале комы Глазго < 4 при поступлении в лечебное учреждение и отсутствие улучшений в течение 24 часов; отсутствие зрачковых рефлексов и персистирующий экстензорный подошвенный рефлекс. Внечерепные нарушения также способствуют ухудшению прогноза (аспирационная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, эмболия). Дети с травматическим повреждением мозга, вызвавшим острый отек, могут постепенно вернуться в норму или остаться в вегетативном состоянии. Полное восстановление может занять несколько недель или месяцев. Пациенты, остающиеся в вегетативном состоянии в течение нескольких месяцев, имеют крайне низкую вероятность восстановления.

ГЛАВА 185

Нейродегенеративные заболевания

Обычно основные вехи развития детей прослеживаются в определенной последовательности (см. главу 7). Редко у детей наблюдается стагнация развития или утрата уже приобретенных навыков. Нейродегенеративные заболевания охватывают разнородную группу болезней, которые являются результатом специфических генетических или биохимических дефектов и различных неизвестных причин. Нейродегенеративные заболевания могут проявиться в любом возрасте. Клинический фенотип также различен, однако неврологическое ухудшение может сопровождаться потерей речи, зрения, слуха, а также интеллектуальных и двигательных способностей — иногда в сочетании с судорогами, трудностями с кормлением и умственной отсталостью. Прогрессирование может быть медленным, в течение многих лет, или может привести к смерти в раннем детстве.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дегенеративные заболевания могут повлиять на серое вещество (**нейрональные дегенеративные заболевания**), белое вещество (**лейкодистрофии**), на серое и белое вещество одновременно или на некоторые отдельные области мозга. Ранние судороги и интеллектуальные нарушения указывают на болезни серого вещества, а признаки нарушения функции высших мотонейронов и прогрессирующая спастичность являются признаками поражения белого вещества. Многие нейродегенеративные заболевания являются результатом ферментных дефектов в субклеточных органеллах, включая лизосомы, митохондрии и пероксисомы (таблица 185.1). Следовательно, любой пациент с нейродегенеративным заболе-

ТАБЛИЦА 185.1 Отдельные клинические признаки нейродегенеративных заболеваний и соответствующие диагностические тесты

СФИНГОЛИПИДОЗЫ
Болезнь Ниманна — Пика
Когнитивная регрессия, гепатоспленомегалия, желтуха, судороги
Тест: ферментная активность кислой сфингомиелиназы
Болезнь Гоше
Гепатоспленомегалия, цитопения, спастичность, гиперэкстензия, экстраокулярный паралич, тризм, затрудненное глотание
Тест: ферментная активность глюкозилцерамидазы
GM1 ганглиозидозы
Младенческая форма: ранние трудности с кормлением, глобальное отставание, судороги, грубые черты лица, гепатоспленомегалия, вишнево-красные пятна
Ювенильная форма: отсутствие координации, слабость, регрессия языковых навыков; позже — судороги, спастичность, слепота
Взрослая форма
Тесты: активность GM1 ганглиозида; генетический тест гена *GLB1*
GM2 ганглиозидозы
Болезнь Тея — Сакса: прогрессирующая слабость, выраженная реакция вздрагивания (англ. startle response), слепота, конвульсии, спастичность, вишнево-красные пятна
Тест: ферментная активность β-гексозаминидазы A
Болезнь Сандхоффа — фенотип подобен болезни Тея — Сакса
Тест: ферментная активность β-гексозаминидазы A и B (дефицит обоих ферментов)
Болезнь Краббе/глобоидно-клеточная лейкодистрофия
Раздражительность, гиперпирексия, рвота, судороги, гипертонус, слепота
Тест: ферментная активность галактоцереброзидазы
Метахроматическая лейкодистрофия
Поздняя младенческая форма: зажатая атаксическая походка, спастичность, атрофия зрительных нервов, ухудшение интеллектуального развития, отсутствие рефлексов
Ювенильная и взрослая формы
Тест 1: ферментная активность арилсульфатазы A (ARSA)
Тест 2: если активность ARSA < 10% контрольных субъектов, исключить псевдодефицит ARSA с помощью генетического теста ARSA и/или аномальной экскреции сульфатидов с мочой
НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ЦЕРОИДНЫЕ ЛИПОФУСЦИНОЗЫ
Потеря зрения, прогрессивная деменция, судороги, ухудшение моторной функции
Тесты: диагностический алгоритм зависит от возраста начала симптомов и основан на ступенчатом тестировании ферментной активности пальмитоил-протеин-тиоэстеразы 1 и трипептидил-пептидазы 1
Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ
Классическая адренолейкодистрофия
Трудности с обучением, поведенческие проблемы, гипоадренализм, судороги, спастичность, атаксия, затрудненное глотание
Адреномиелонейропатия
Спастический парапарез, недержание мочи, надпочечниковая недостаточность
Тест: жирные кислоты с очень длинными цепями

ТАБЛИЦА **185.1**	Отдельные клинические признаки нейродегенеративных заболеваний и соответствующие диагностические тесты *(окончание)*
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ (МПС)	
Низкорослость, кифосколиоз, грубые черты лица, гепатоспленомегалия, сердечно-сосудистые аномалии, помутнение роговицы	
ТИПЫ	
Гурлер (МПС тип I-H)	
Гурлер (МПС тип II)	
Болезнь Санфилиппо (МПС тип III)	
Синдром Слая (МПС тип VII)	
Тесты: 1. Лизосомные ферменты 2. Экскреция гликозаминогликанов с мочой	
МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ	
Синдром MELAS	
Митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды	
Синдром MERRF	
Миоклонус, эпилепсия, рваные мышечные волокна, деменция, потеря слуха, атрофия зрительного нерва, атаксия, потеря глубокой чувствительности	
Синдром NARP	
Нейропатия, атаксия, пигментный ретинит	
Тесты: тестирование на митохондриальные нарушения является комплексным и должно ориентироваться на индивидуальный клинический сценарий; целесообразен скрининг на сывороточные уровни лактата и пирувата	
ПОДОСТРАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПАТИЯ (БОЛЕЗНЬ ЛЕЯ)	
Гипотония, трудности при кормлении, нерегулярное дыхание, слабость глазодвигательных мышц, атаксия	
Тест: зависит от клинического фенотипа; уровни лактата и пирувата в крови и ЦСЖ повышены	
СИНДРОМ РЕТТА	
Утрата целенаправленных движений и коммуникационных навыков, социальная изоляция, апраксическая походка, судороги, спастичность и кифосколиоз	
Тест: тестирование гена *MECP2*	
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА	
Врожденная ошибка метаболизма меди, приводящая к признакам дисфункции мозжечка и базальных ганглиев	
Тест: сывороточные уровни церулоплазмина, экскреция меди с мочой	

Сокращения: МПС — мукополисахаридозы, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

ванием должен пройти стандартные тесты на лизосомные, пероксисомные и митохондриальные ферменты (см. главы 56 и 57). Обычно требуется нейровизуализация, как правило, МРТ головного мозга. Диагноз лейкодистрофии достоверно ставится на основе выявления обширных изменений белого вещества головного мозга на МРТ. При энцефалопатии, обусловленной поражением серого вещества, результаты гистологических и биохимических исследований могут быть в норме, что затрудняет постановку диагноза. Приобретенные повреждения (инфекционные, воспалительные, сосудистые, токсические) трудно исключить полностью. Биопсия мозга также не является информативной.

Сфинголипидозы

Сфинголипидозы характеризуются внутриклеточным накоплением липидных субстратов в результате дефектного катаболизма сфинголипидов клеточной мембраны. Они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В большинстве случаев эти заболевания имеют несколько форм, и темпы прогрессирования отражают степень остаточной ферментной активности. Младенческие формы обычно наиболее тяжелые; они часто начинаются на первом или втором году жизни и быстро прогрессируют; у больных фактически отсутствует нормальная ферментная активность. Юношеские и хронические формы проявляются позже в детстве или во взрослом возрасте и имеют менее стремительное течение, поскольку частично ферментная активность сохранена.

Классическая **болезнь Ниманна — Пика** вызывается дефицитом сфингомиелиназы и должна быть заподозрена у младенцев с сочетанием гепатоспленомегалии, задержки развития, интерстициальной болезни легких и **вишнево-красных пятен на сетчатке**. Ганглионарные клетки сетчатки и макулы расширены и выглядят как белые области, окружающие маленькую красную ямку, не покрытую ганглионарными клетками. Регресс когнитивного развития, миоклонические судороги, гипотония и желтуха отмечаются в первый год жизни. Доступен генетический тест, выявляющий мутации гена *SMPD1*.

Хотя наиболее распространенная форма **болезни Гоше** является индолентным заболеванием взрослых, существует быстропрогрессирующая фатальная младенческая форма с тяжелым неврологическим поражением, вызванным дефицитом фермента глюкоцереброзидазы. Глюкоцерамиды накапливаются в печени, селезенке и костном мозге. Характерными неврологическими признаками являются опистотонус (выгибание туловища), тризм (затрудненное открывание рта), аномальные движения глаз и бульбарные симптомы, включая затрудненное глотание.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Спленомегалия

Болезнь Тея — Сакса (GM2 ганглиозидоз) вызывается дефицитом гексозаминидазы А и приводит к накоплению ганглиозида GM2 в сером веществе головного мозга и мозжечка. Младенцы обычно выглядят нормально за исключением повышенной реакции вздрагивания (*англ.* startle response) до 6-месячного возраста, когда у них развивается беспокойство, раздражительность, гиперакузия, когнитивная регрессия и появляются вишнево-красные пятна на сетчатке. В течение нескольких месяцев развиваются слепота, конвульсии, спастичность и опистотонус.

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) представляет собой липидоз, вызванный дефицитом арилсульфатазы, который приводит к демиелинизационным процессам в ЦНС и периферической нервной системе. У детей с поздней младенческой формой симптомы появляются между первым и вторым годом жизни. После периода нормального развития появляется атаксическая походка, спастичность, развивается атрофия зрительного нерва, происходит ухудшение интеллектуальной функции и утрата рефлексов. Ди-

агностическое тестирование выявляет повышенный белок цереброспинальной жидкости (признак демиелинизации ЦНС) и замедленную проводимость сигнала по двигательным нервам (признак демиелинизации периферической нервной системы). У детей школьного возраста с ювенильной формой МЛД болезнь начинается с постепенных поведенческих изменений и снижения способности к обучению; затем появляются трудности при ходьбе, неуклюжесть, нечеткая речь и иногда судороги. Болезнь неизменно прогрессирует. Трансплантация костного мозга является лечением выбора, особенно если диагноз МЛД ставится сиблингу до появления симптомов.

Причиной **болезни Краббе** (глобоидно-клеточная лейкодистрофия) является дефицит галактоцереброзидазы. Пациенты с младенческой формой (85–90% случаев) нормально развиваются в течение первых месяцев жизни. Симптомы появляются к 6-месячному возрасту и включают повышенную раздражительность, гиперпирексию, рвоту, судороги, гипертонус и слепоту. Демиелинизация ЦНС и периферической нервной системы приводит к признакам поражения высших и низших мотонейронов. Трансплантация костного мозга в младенчестве может быть терапевтической опцией.

Нейрональные цероидные липофусцинозы

Нейрональные цероидные липофусцинозы представляют собой группу наследственных, нейродегенеративных болезней лизосомного накопления, которые характеризуются прогрессивной потерей зрения, судорогами, снижением когнитивных способностей, ухудшением двигательной функции и приводят к ранней смерти. Описано десять различных типов, включая младенческие, поздние младенческие и ювенильные типы.

Адренолейкодистрофия

Адренолейкодистрофии (АЛД) — группа Х-сцепленных нейродегенеративных нарушений, которые часто ассоциируются с недостаточностью коры надпочечников. Причиной АЛД является накопление жирных кислот с очень длинными цепями в нейронах и ткани надпочечников (см. главу 178); диагноз ставится на выявлении аномалий этих жирных кислот. Наиболее распространенной формой **является классическая Х-сцепленная адренолейкодистрофия**, вызванная мутацией гена *ABCD1*. У мальчиков болезнь начинается в возрасте от 5 до 15 лет с трудностей в учебе, поведенческих проблем и нарушений походки и прогрессирует до судорог, спастичности, атаксии и затрудненного глотания. МРТ головного мозга демонстрирует классическую картину симметричного аномального сигнала белого вещества в теменно-затылочной области с контрастным усилением в переднем крае. Симптоматическая недостаточность коры надпочечников, проявляющаяся усталостью, рвотой и гипотензией, развивается у 20–40% пациентов с Х-сцепленной АЛД. АЛД следует подозревать у любого мальчика с первичной адренокортикальной недостаточностью даже в отсутствие явно выраженных неврологических аномалий. **Адреномиелонейропатия**, хроническое заболевание спинного мозга и периферических нервов, проявляется на третьем десятилетии жизни. Женщины — носительницы мутантного гена *ABCD1* могут также иметь симптомы, аналогичные адреномиелонейропатии, которые развиваются позже (после 35-летнего возраста).

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы вызваны дефектами лизосомных гидролаз, которые приводят к накоплению мукополисахаридов внутри лизосом (см. главу 56). Клинические проявления включают грубые черты лица, низкий рост, кифосколиоз, гепатоспленомегалию, сердечно-сосудистые аномалии и помутнение роговицы. Вовлечение нервной системы наблюдается при мукополисахаридозах типа I (**синдром Гурлер**), типа II (**синдром Гурлер**), типа III (**синдром Санфилиппо**) и типа VII (**синдром Слая**). Дети с синдромом Гурлер, наиболее тяжелой формой заболевания, выглядят нормальными в течение первых 6 месяцев жизни, затем у них развиваются скелетные и неврологические признаки. Умственная отсталость, спастичность, глухота и атрофия зрительных нервов прогрессируют. Часто присутствует гидроцефалия из-за обструкции оттока ЦСЖ, вызванного утолщением лептоменинкса.

Митохондриальные болезни

Митохондриальные болезни представляют собой клинически гетерогенную группу заболеваний, объединенных общим дефектом — нарушением окислительного фосфорилирования (синтеза аденозинтрифосфата, см. главу 57). Симптомы обычно резко проявляются в периоды физиологического стресса, например во время фебрильных заболеваний или голодания. Специфический генетический диагноз часто затруднен, поскольку несколько различных генных мутаций могут вызвать одно и то же заболевание, и единичные мутации могут иметь различные фенотипы, а анализ функции митохондриальных белков является технически трудным. Отдельные синдромы включают **MELAS** (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды); **MERRF** (миоклонус, эпилепсия и рваные красные мышечные волокна), которые могут проявляться сочетанием деменции, нейросенсорной потери слуха, атрофии зрительных нервов, периферической нейропатии и иногда кардиомиопатии с синдромом Вольфа — Паркинсона — Уайта; и **NARP** (нейропатия, атаксия и пигментный ретинит).

Синдром Ретта

Синдром Ретта является нарушением психомоторного развития, которое классически наблюдается у девочек. Обычно развитие идет нормально в течение первых 6–18 месяцев жизни, затем наблюдается *регресс развития*, утрата целенаправленных движений рук, потеря вербальных навыков коммуникации, апраксическая походка и стереотипные повторяющиеся движения рук, напоминающие мытье, выкручивание или хлопки. У девочек также развивается *приобретенная микроцефалия*. Наблюдаются эпизоды апноэ и/или гиперпноэ, периферические вазомоторные нарушения, задержка роста, аномальный мышечный тонус и уд-

линенный интервал QT. Регресс развития останавливается и стабилизируется, однако добавляются судороги, спастичность и кифосколиоз. Причиной является мутация гена, расположенного на Х-хромосоме и кодирующего фактор транскрипции метил-CpG-связывающего белка 2 (*MECP2*). Мальчики с мутациями *MECP2* обычно не доживают до родов, но если рождаются живыми, имеют тяжелую неонатальную энцефалопатию, судороги, микроцефалию, аномальный тонус и дыхательную недостаточность.

Дегенеративные заболевания с фокальными проявлениями

Некоторые нейродегенеративные заболевания имеют предрасположенность затрагивать определенные области или системы в пределах определенной нейрооси и вызывают симптомы, связанные с пораженной областью.

Болезнь Вильсона является потенциально поддающимся лечению дегенеративным заболеванием, которое проявляется как дисфункция мозжечка и базальных ганглиев. Это аутосомно-рецессивная врожденная ошибка метаболизма меди. Сывороточные уровни церуллоплазмина низкие. Аномальное отложение меди происходит в печени, вызывая цирроз; в периферической роговице, вызывая характерное зелено-коричневое кольцо (кольцо Кайзера — Флейшера); и в ЦНС, вызывая дегенерацию нейронов и плазматический астроцитоз. Неврологические симптомы обычно начинаются в раннем подростковом возрасте и включают дизартрию, дисфазию, слюнотечение, застывшую улыбку, тремор, дистонию и эмоциональную лабильность. МРТ показывает аномалии базальных ганглиев. Лечение включает хелаторы меди, такие как пероральный пеницилламин.



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Желтуха
Гепатомегалия
Непроизвольные движения
Гипокальциемия

Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (болезнь Лея) является нейропатологически определяемым, дегенеративным наследственным заболеванием ЦНС, первично затрагивающим околоводопроводную область ствола мозга, хвостатое ядро и скорлупу. Симптомы начинаются до 2-летнего возраста и включают гипотонию, трудности с кормлением, нарушения дыхания, слабость глазодвигательных мышц и атаксию. В крови и ЦСЖ повышены уровни лактата и пирувата. Этот клинический синдром вызывается несколькими альтерациями митохондриальной функции.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРЫЕ МОЖНО ПРИНЯТЬ ЗА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ

Дети с плохо контролируемой эпилепсией могут постоянно находиться либо в состоянии приступа, либо в постприступном состоянии и выглядят ступорозными из-за *эпилептической энцефалопатии*. Противоэпилептические препараты, которые обладают седативным эффектом и влияют на настроение, память, мотивацию и внимание, могут приводить к снижению способностей и школьной успеваемости.

Постоянный прием или передозировка лекарственных препаратов (седативных, транквилизаторов, антихолинергических средств) может вызвать прогрессирующее состояние спутанности сознания, летаргию и атаксию. Интоксикация тяжелыми металлами, например свинцом, приводит к хроническим трудностям в обучении или проявляется внезапной раздражительностью, беспокойством, анорексией и бледностью, прогрессирующими до молниеносной энцефалопатии. Дефицит тиамина, ниацина, витамина B_{12} и витамина Е может вызвать энцефалопатию, периферическую нейропатию и атаксию.

Врожденный и приобретенный гипотиреоз нарушает когнитивную функцию и замедляет развитие. Врожденный гипотиреоз вызывает необратимые повреждения, если не начать лечение сразу после рождения (см. главу 175).

Структурные повреждения мозга, такие как гидроцефалия и медленно растущие опухоли, могут вызвать прогрессивное снижение когнитивной функции и другие фокальные дефициты. Некоторые индолентные инфекции мозга, такие как корь (вызывает подострый склерозирующий панэнцефалит), краснуха, сифилис и некоторые грибковые инфекции, приводят к неврологическим проблемам в течение нескольких месяцев или лет. Врожденная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) также способствует задержке нормального развития и регрессии приобретенных навыков.

Психические нарушения (депрессия, тяжелая психосоциальная депривация в младенчестве) вызывают апатию и отставание в развитии (см. главу 21). Дети с расстройствами аутистического спектра могут проходить через период стагнации и дезинтеграции в возрасте 12–18 месяцев после периода раннего нормального развития. Депрессия у более старших детей может привести к эмоциональной уплощенности, социальной изоляции и плохой успеваемости в школе, которые могут поднять вопрос о наличии энцефалопатии или деменции.

ГЛАВА 186

Нейрокожные заболевания

Кожа, зубы, волосы, ногти, как и мозг, эмбриологически развиваются из эктодермы. Аномалии этих поверхностных структур могут указывать на аномалии развития мозга. Однако не все из так называемых нейрокожных заболеваний имеют характерные кожные проявления и не все имеют эктодермальное происхождение. Нейрофиброматоз (типы 1 и 2), туберозный склероз, синдром Стерджа — Вебера, болезнь фон Гиппеля — Линдау и атаксия-телеангиэктазия являются наиболее распространенными из более чем 40 нейрокожных синдромов.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ I ТИПА

Этиология

Нейрофиброматоз I типа (НФ1), также известный как болезнь Реклингхаузена, является аутосомно-доминантным заболеванием и встречается с частотой примерно 1 : 3000. Болезнь вызывается мутациями гена *NF1*, который кодирует белок-супрессор опухолей, нейрофибромин. Нейрофибромин является основным отрицательным регулятором ключевого пути сигнальной трансдукции, пути Ras. Мутации приводят к увеличению митогенного сигналинга. Соматический мозаицизм, при котором аномалия в одной копии гена *NF1* присутствует в некоторых, но не во всех клетках, указывает на постзиготную мутацию и называется **сегментарным нейрофиброматозом**.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Потеря слуха
Гинекомастия

Кардинальными признаками нейрофиброматоза являются пятна «кофе с молоком», веснушки в подмышечных впадинах и в паху и гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша). **Пятна «кофе с молоком»** обнаруживаются у 90% пациентов с НФ1 (рис. 186.1). Они обычно появляются в первые годы жизни и с возрастом увеличиваются их количество и размер. Наличие шести или более пятен свыше 5 мм в диаметре у ребенка до полового созревания указывает на диагноз. Число **узелков Лиша** также увеличивается с возрастом; они обнаруживаются у более 90% взрослых с НФ1.



РИС. 186.1 Пятна «кофе с молоком». (Источник: Kliegman RE, Behman RE, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 2680.)

Нейрофибромы состоят из различных комбинаций шванновских клеток, фибробластов, тучных клеток и сосудистых элементов. Дермальные нейрофибромы являются практически универсальными и представляют собой дискретные мелкие, мягкие опухоли, находящиеся в дерме и эпидермисе, которые могут пассивно смещаться с кожей. Они редко вызывают симптомы, но являются серьезной косметической проблемой. Нейрофибромы могут также локализоваться во внутренних органах и вдоль кровеносных сосудов и периферических нервов. Плексиформные нейрофибромы являются крупными, иногда узелковыми, подкожными образованиями, которые располагаются вдоль крупных периферических нервных стволов. Они часто вызывают симптомы, включающие боль, слабость, инвазию соседних органов, костей или спинного мозга. Может развиться саркоматозная дегенерация. Возможно их хирургическое удаление, однако результаты не всегда удовлетворительные.

Распространенными осложнениями являются проблемы с обучением, сколиоз, судороги и аномалии сосудов мозга. Часто опухоли, развивающиеся при НФ1, представляют собой глиомы зрительного нерва, астроцитомы головного и спинного мозга и злокачественные опухоли периферических нервов. Т2-взвешенная МРТ выявляет участки гиперинтенсивности (гамартомы) в зрительных путях, внутренней капсуле, таламусе, мозжечке и стволе мозга, которые являются отличительным признаком болезни. Опухоли доброкачественные и исчезают во взрослом возрасте.

Средняя продолжительность жизни у пациентов с НФ1 может быть снижена на 10–15 лет. Самой распространенной причиной смерти являются злокачественные опухоли. Важными составляющими лечения являются генетические и психологические консультации. Хотя болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу, спонтанные мутации ответственны за 30–50% случаев.

Нейрофиброматоз II типа

Нейрофиброматоз II типа (НФ2) является аутосомно-доминантным заболеванием и встречается с частотой 1 : 25 000. В половине случаев семейный анамнез отрицательный. Ген *NF1* является супрессором опухолей, и болезнь приводит к неврологическим зрительным и кожным повреждениям. НФ2 связан с предрасположенностью к множественным внутричерепным и спинальным опухолям, включая двусторонние акустические шванномы, шванномы других черепных и спинальных нервов, менингиомы и глиомы. Часто встречаются заднекапсулярные и кортикальные катаракты и кожные повреждения в виде бляшек, подкожных узелков, а также кожные шванномы. Признаки НФ1, такие как узелки Лиша, пятна «кофе с молоком» и веснушки в подмышечных впадинах, для НФ2 не характерны.

КОМПЛЕКС ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Этиология

Комплекс туберозного склероза (КТС) является аутосомно-доминантным заболеванием, которое характеризуется гамартомами во многих органах, особенно в головном мозге, глазах, коже, почках и сердце. Частота составляет 1 : 10 000 новорожденных. Две трети случаев являются спорадическими и представляют собой новые мутации. Мозаицизм зародышевой линии не характерен, однако может объяснить, почему у здоровых родителей рождаются дети с туберозным склерозом. Туберозный склероз вызывается мутациями в генах *TSC1* или *TSC2*, предположительных супрессорах опухолей. Гены *TSC1* и *TSC2* кодируют белки гамартин и туберин, которые широко экспрессируются в мозге и вызывают конститутивную активацию протеинкиназы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих), приводя к образованию многочисленных доброкачественных опухолей (гамартом).

Клинические проявления

КТС является чрезвычайно разнородным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, от нормально развитого интеллекта и отсутствия судорог до тяжелой умственной отсталости, рефрактерных судорог и аутизма, часто в одной и той же семье. У пациентов с КТС могут присутствовать повреждения сетчатки глаза (ретинальные гамартомы, белые, лишенные пигмента бляшки) и повреждения мозга (кортикальные бугры [туберы], субэпендимальные узлы, гидроцефалия). **Туберы** в коре головного мозга являются участками дисплазии, которые в сочетании с другими микроскопическими участками аномального развития, ответственны за снижение умственных способностей и эпилепсию. КТС является одной из основных причин младенческих спазмов, поэтому младенческие спазмы часто отвечают на лечение вигабатрином. **Субэпендимальные узлы** представляют собой гамартомы, которые в процессе роста могут трансформироваться в **субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы** (СГКА), вызывающие обструкцию оттока ЦСЖ и развитие гидроцефалии. СГКА могут лечиться эверолимусом, ингибитором mTOR, и данные предварительных исследований также указывают на то, что этот препарат может снизить число судорожных приступов у пациентов с КТС.

Экстрацеребральные проявления включают типичные кожные симптомы в виде гипопигментных пятен (**пепельные листовидные пятна**), которые легко визуализируются под ультрафиолетовой лампой Вуда и заметны в младенчестве. Ангиофибромы на лице (аденомы сальных желез) выглядят как маленькие красные узелки на носу и щеках; их часто принимают за акне. **Шагреневая кожа** — приподнятые участки грубой кожи, преимущественно в области поясницы и ягодиц, которые появляются в позднем детском и подростковом возрасте. Рабдомиомы сердца являются самыми крупными во время внутриутробной жизни и младенческом возрасте и редко вызывают симптомы. В редких случаях они могут провоцировать аритмии или создавать препятствия току крови из сердца. Почечные ангиомиолипомы могут трансформироваться в злокачественные и являются наиболее частой причиной смерти взрослых пациентов с туберозным склерозом. У взрослых пациентов также встречается интерстициальная болезнь легких (лимфангиолейомиоматоз).

СИНДРОМ СТЕРДЖА — ВЕБЕРА

Синдром Стерджа — Вебера является спорадическим (не наследственным) заболеванием, вызванным соматический мозаичной мутацией гена *GNAQ*. Он характеризуется аномалиями кровеносных сосудов (**ангиомами**) лептоменинкса над корой мозга в сочетании с инсилатеральными **«винными» пятнами** на лице вдоль глазного отдела тройничного нерва (лоб и верхнее веко) и, часто, с глаукомой. «Винные» пятна, также известные как пламенеющий невус, вызваны расширением поверхностных венул и могут иметь более обширное и двустороннее распространение. Не все дети с «винными» пятнами имеют синдром Стерджа — Вебера.

МРТ с контрастом демонстрирует ангиомы мягкой мозговой оболочки (лептоменинкса) и аномалии белого вещества, как полагают, вызванные хронической гипоксией и атрофией. Ангиомы провоцируют набухание вен и застой крови в соседних областях, что, вероятно, и приводит к гипоксии. Судороги являются самым частым неврологическим проявлением и встречаются у 75% пациентов. У детей также иногда наблюдаются гемипарез и инсультоподобные эпизоды, головные боли, задержка развития, плохая обучаемость. Многие дети с синдромом Стерджа — Вебера имеют нормальный интеллект, а судороги хорошо контролируются стандартными противосудорожными препаратами. Тем не менее у некоторых детей развивается прогрессирующая ишемия мозга, приводя к гемипарезу, гемианопсии, стойким фокальным судорогам и когнитивным нарушениям. В случае одностороннего заболевания с трудно контролируемыми судорогами была предложена гемисферэктомия, как для устранения эпилептических приступов, так и для сохранения возможности когнитивного и моторного развития. Низкие дозы аспирина могут привести к улучшению перфузии и снижают частоту инсультоподобных эпизодов и судорог. Для хирургического удаления пламенеющих невусов на лице наиболее перспективным методом является применение импульсных лазеров на красителях. Необходимо также квалифицированное лечение глаукомы. Кроме того, требуется консультация эндокринолога, так как у пациентов часто присутствует дефицит гормона роста и/или гипотиреоз.

ГЛАВА 187

Врожденные мальформации центральной нервной системы

Мальформации центральной нервной системы включают нарушения образования нервной трубки и спинного мозга, дифференцировки структур (миграции нейронов, серого вещества), аномалии роста и размера головного мозга и черепа.

Предшественником нервной системы является нервная пластинка эмбриональной эктодермы, которая развивается на 18-й день гестации. Из нервной пластинки развивается нервная трубка, которая образует головной и спинной мозг и клетки нервного гребня, которые, в свою очередь, образуют периферическую нервную систему, мозговые оболочки, меланоциты и мозговое вещество надпочечников. Нервная трубка начинает формироваться на 22-й день гестации. Ростральный (головной) конец образует головной мозг, каудальная область — спинной мозг. Просвет нервной трубки дает начало желудочкам мозга и центральному каналу спинного мозга. Большинство мальформаций мозга вызываются разнообразными повреждениями, которые могут произойти на уязвимой стадии гестационного развития. Предрасполагающие факторы включают хромосомные, генетические и метаболические аномалии, инфекции (токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирус, герпесвирус), радиацию, некоторые препараты и болезни матери во время беременности.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ СПИННОГО МОЗГА

Этиология и клинические проявления

Дефекты закрытия каудальной нервной трубки к концу 4-й недели гестации приводит к аномалиям поясничных и крестцовых позвонков и спинного мозга, которые называются **расщепление позвоночника** (**spina bifida**). Эти аномалии различаются по степени тяжести от клинически незначимых дефектов позвоночных дуг L5 или S1 до крупных повреждений, в результате которых спинной мозг оказывается не закрытым кожей или костной тканью. Последний дефект, называемый «**миеломенингоцеле**», приводит к вялому параличу, потере чувствительности в ногах и недержанию мочи и кала; степень неврологического дефицита зависит от локализации миеломенингоцеле. Кроме того, у таких детей часто присутствует ассоциированная **мальформация Киари II типа** (смещение вниз миндалин мозжечка и продолговатого мозга), приводящая к гидроцефалии и слабости лицевых и глотательных мышц. При **менингоцеле** позвоночный канал и кистозные мозговые оболочки оказывают открытыми, однако расположенный ниже спинной мозг является анатомически и функционально интактным. При скрытом расщеплении позвоночника (**spina bifida occulta**) кожа на спине не затронута, но под ней скрыты дефекты костей и позвоночного канала. Менингоцеле и скрытое расщепление позвоночника могут ассоциироваться с липомой, дермоидной кистой или фиксацией спинного мозга к утолщенной конечной нити. Над пораженной областью может наблюдаться углубление или пучок волос. Кроме того, у пациентов может присутствовать ассоциированный дермальный синус — свищевой ход, распространяющийся от поверхности кожи до мозговых оболочек, который повышает риск развития менингита. У пациентов со скрытым расщеплением позвоночника или менингоцеле наблюдаются слабость и онемение стоп, которые приводят к образованию язв, или затрудненный контроль мочеиспускания и дефекации, результатом чего являются рецидивирующие инфекции мочевого тракта, рефлюксная нефропатия и почечная недостаточность. При диастематомиелии костный вырост или фиброзный тяж разделяют спинной мозг на две продольные секции. Может присутствовать ассоциированная липома, которая инфильтрирует спинной мозг и прижимает его к позвонкам. Симптомы включают слабость и онемение стоп и недержание мочи.

Диагностические исследования

На присутствие миеломенингоцеле у плода может указывать повышенный уровень альфа-фетопротеина в крови матери; диагноз подтверждается ультразвуковым исследованием (УЗИ) и высокими концентрациями альфа-фетопротеина и ацетилхолинэстеразы в амниотической жидкости. После рождения скрининговое УЗИ и МРТ могут использоваться для подтверждения менее серьезных спинальных аномалий.

Лечение и профилактика

Новорожденным с миеломенингоцеле выполняется хирургическое закрытие спинальных дефектов (фетальная или постнатальная операция); лечение гидроцефалии требует установки вентрикуло-перитонеального шунта. По сравнению с постнатальной фетальная операция по закрытию миеломенингоцеле, проведенная до 26-й недели гестации, снижает необходимость шунтирования ЦСЖ и улучшает результаты психомоторного развития. Маленькие дети с дисфункцией нижних отделов спинного мозга нуждаются в физиотерапии, ношении фиксирующих скоб на нижних конечностях и периодической катетеризации мочевого пузыря. В отсутствие ассоциированных аномалий головного мозга, у большинства детей нормально развит интеллект, однако проблемы с обучением и эпилепсия встречаются у них чаще, чем в популяции в целом.

Расщепление позвоночника во многих случаях можно предотвратить приемом **фолатов** во время беременности. Поскольку этот дефект развивается на раннем сроке беременности, женщинам детородного возраста рекомендуется ежедневный прием фолиевой кислоты.

ВРОЖДЕННЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ МОЗГА

Дефекты закрытия ростральной нервной трубки приводят к анэнцефалии или энцефалоцеле. Новорожденные с **анэнцефалией** имеют рудиментарный ствол мозга и средний мозг, однако у них отсутствует кора и кости свода черепа. Порок приводит к быстрой смерти после родов. Пациенты с энцефалоцеле обычно имеют дефект черепа, через который выступают только мозговые оболочки или мозговые оболочки и мозговое вещество. Риск дефектов нервной трубки для последующих беременностей составляет 3–4%. В одной семье за рождением ребенка с анэнцефалией может последовать рождение второго ребенка с пояснично-крестцовым миеломенингоцеле. Наследование дефектов нервной трубки является полигенным.

Агенезия мозолистого тела может быть частичной или полной и может быть изолированной или ассоциирован-

ной с другими аномалиями клеточной миграции. **Мальформация Денди — Уокера** диагностируется на основе классической триады: полная или частичная агенезия червя мозжечка, кистозное расширение четвертого желудочка и увеличение задней ямки. Сопутствующие проявления включают гидроцефалию, отсутствие мозолистого тела и аномалии миграции нейронов. Интеллект может быть нормальным или нарушенным в зависимости от степени ассоциированной дисгенезии мозга.

Голопрозэнцефалия представляет собой различную степень неразделения переднего мозга на два полушария. Она часто ассоциируется с дефектами средней линии (гипертелоризм, расщепление верхней губы и нёба). Эта аномалия может быть изолированной или связанной с хромосомным или генетическим нарушением. Прогноз для младенцев с тяжелой (*алобарной*) голопрозэнцефалией однозначно неблагоприятный, но более мягкие формы (*семилобарная, лобарная*) приводят к менее тяжелым неврологическим последствиям. Дети с трисомией по 13-й и 18-й хромосоме, как правило, имеют различную степень голопрозэнцефалии.

Гидранэнцефалия представляет собой патологию, при которой мозг, вероятно, первоначально развивается нормально, но затем разрушается в результате некоторого внутриутробного (предположительно — сосудистого) события. Результатом является фактическое отсутствие полушарий при сохраненном черепе. Таламус, ствол мозга и некоторая часть затылочной коры обычно сохранены. Ребенок при рождении может иметь нормальный внешний вид, но не достигает основных вех развития.

Макроцефалия и микроцефалия

Макроцефалией считается окружность головы выше 97 процентиля; она может быть следствием **макрокрании** (утолщения костей черепа), **гидроцефалии** (увеличения размера желудочков (см. главу 184) или **мегалэнцефалии** (увеличения мозга). Причинами макрокрании являются нарушения костного метаболизма или гипертрофия костного мозга. Мегалэнцефалия может быть результатом серьезного нарушения развития мозга или аномального накопления метаболитов (таблица 187.1). Однако чаще всего макроцефалия является фамильной чертой, не имеющей клинического значения. Если ребенок с макроцефалией развивается нормально, сравнение окружности головы родителей со стандартной может быть достаточным, и ребенку не требуется дальнейшая неврологическая оценка.

Микроцефалия — это окружность головы ниже 3-го процентиля. Причинами могут быть многочисленные синдромы и метаболические нарушения, некоторые из которых являются наследственными (таблица 187.2). В большинстве случаев маленькая окружность головы соответствует маленькому мозгу. В перинатальный период рост мозга идет быстро, и любое повреждение (инфекционное, метаболическое, токсическое, сосудистое) в этот период или в раннем младенчестве может нарушить рост мозга и привести к микроцефалии. Редко маленькая голова является следствием преждевременного закрытия одного или более черепных швов, называемого **краниосиностозом**. Диагноз уверенно ставится на основе аномальной формы черепа. Как правило, микро- и макроцефалия вызывают беспокойство по поводу когнитивных способностей, однако только на основании окружности головы нельзя делать прогнозы по поводу интеллектуального развития ребенка.

ТАБЛИЦА 187.1 Причины макроцефалии

Макрокрания (утолщение костей черепа)
Ахондроплазия
Гипохондроплазия
Синдром ломкой Х-хромосомы
Остеопетроз
Хроническая тяжелая анемия
Гидроцефалия (увеличение желудочков; см. главу 184)
Объемные массы
Кисты
Артериовенозные мальформации
Субдуральное скопление жидкости/гематома
Новообразование
Мегалэнцефалия (увеличение мозга)
Эмбриональные нарушения, вызывающие аномальную пролиферацию ткани мозга)
• Нейрофиброматоз
• Туберозный склероз
• Синдром Стерджа — Вебера
• Синдром Сотоса
• Синдром Райли — Смита
• Гемимегалэнцефалия
Накопление аномальных метаболитов
• Болезнь Александера
• Болезнь Канаван
• Ганглиозидозы
• Мукополисахаридозы
Доброкачественные причины
Доброкачественные внемозговые скопления [жидкости] у младенцев
Семейная макроцефалия

Нарушения миграции нейронов

Многие мальформации являются результатом нарушения нормальной миграции нейронов из перивентрикулярной герминальной матричной зоны к поверхности коры больших полушарий на 1–5-м месяце беременности. У одного и того же пациента могут присутствовать множественные аномалии. Неврологическое развитие с этими аномалиями различно и зависит от типа и степени мальформации. Многие дети с нарушениями нейрональной миграции имеют резистентную к медикаментозному лечению эпилепсию.

Шизэнцефалия характеризуется формированием расщелин в больших полушариях, распространяющихся от поверхности коры до полостей желудочков. Односторонние

ТАБЛИЦА 187.2 Причины микроцефалии

ПЕРВИЧНАЯ МИКРОЦЕФАЛИЯ	ВТОРИЧНАЯ (ПРИОБРЕТЕННАЯ МИКРОЦЕФАЛИЯ
Истинная микроцефалия	Инфекции (врожденные)
Хромосомные нарушения	Краснуха
Трисомия 21	Цитомегаловирус
Трисомия 13	Токсоплазмоз
Трисомия 18	Сифилис
5p микроделеция	Вирус иммунодефицита человека
Синдром Ангельмана	Вирус Зика
Синдром Прадера — Вилли	Инфекции (не врожденные)
Мальформации центральной нервной системы	Менингит
Голопрозэнцефалия	Энцефалит
Энцефалоцеле	Инсульт
Гидранэнцефалия	Токсические агенты
Нарушения миграции нейронов	Воздействие радиации на плод
Лиссэнцефалия	Фетальный алкогольный синдром
Шизэнцефалия	Фенилкетонурия матери
Пахигирия	Гипоксическое-ишемическое или другие тяжелые повреждения мозга
Полимикрогирия	Перивентрикулярная лейкомаляция
Агенезия мозолистого тела	Системные заболевания
Синдромы микроцефалии, сцепленные с полом	Хронические заболевания сердца и легких
Синдром Смита — Лемли — Опитца	Хроническая болезнь почек
Синдром Корнелии де Ланге	Недоедание
Синдром карликовости Секкеля	Тотальный краниосиностоз
Синдром Коккейна	
Синдром Рубинштейна — Тейби	
Синдром Халлерманна — Штрайфа	

расщелины могут вызвать изолированный врожденный гемипарез, а двусторонние — спастический тетрапарез и связаны с умственной отсталостью. Больные имеют высокий риск фокальной эпилепсии.

Серьезный дефект кортикальной миграции нейронов, **лиссэнцефалия**, приводит к гладкости поверхности больших полушарий без образования извилин (агирии); нормальная кора, состоящая из шести слоев, не развивается. Больные дети имеют трудно контролируемые судорожные приступы и глубокую умственную отсталость. Эта аномалия иногда является частью генетического нарушения, которое может быть Х-сцепленным (мутация *DCX*) или вызванным новыми аутосомно-доминантными генными мутациями (мутации *Lis-1*). При **пахигирии** извилины малочисленны и слишком широкие. При **полимикрогирии** извилины многочисленные и слишком маленькие. Иногда пахигирия и полимикрогирия поражают все полушарие, вызывая его увеличение и клинический синдром с тяжелыми резистентными судорогами, которые начинаются в раннем младенческом возрасте. **Гетеротопия серого вещества** представляет собой аномальные островки внутри белого вещества, состоящие из нейронов, не закончивших процесс миграции.

Рекомендуемая литература

Blume HK. Pediatric headache: a review. *Pediatr Rev*. 2012; 33: 562–576.

Fenichel GM. *Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2013.

Gillam-Krakauer M, Carter BS. Neonatal hypoxia and seizures. *Pediatr Rev*. 2012; 33: 387–397.

Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016; 16: 48–61.

Jacobs H, Gladstein J. Pediatric headache: a clinical review. *Headache*. 2012; 52: 333–339.

Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Kruer MC. Pediatric movement disorders. *Pediatr Rev*. 2015; 36: 104–116.

Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev*. 2009; 30: e66–e76.

Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (4): CD005220.

Schunk JE, Schutzman SA. Pediatric head injury. *Pediatr Rev*. 2012; 33: 398–411.

Tsao CY. Muscle disease. *Pediatr Rev*. 2014; 35: 49–59.

www.epilepsydiagnosis.org.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 179

Неврологическая оценка

- Педиатрический неврологический осмотр варьирует с возрастом; осмотр новорожденных уникален, поскольку включает примитивные рефлексы, которые позволяют оценить функциональную целостность ствола мозга и базальных ганглиев.
- Тщательная оценка социальных, когнитивных, языковых, мелких и крупных моторных навыков и их соответствия возрасту составляет основу неврологического осмотра ребенка.
- Наблюдение за тем, как ребенок ползает, огибает препятствия, ходит, дает оптимальную возможность оценить двигательную и координационную систему.

ГЛАВА 180

Головная боль и мигрень

- Существует четыре паттерна головной боли у детей: острая; острая рецидивирующая; хроническая прогрессирующая; и хроническая непрогрессирующая или хроническая ежедневная.
- Дополнительные диагностические исследования оправданы, если головная боль сопровождается аномальными результатами неврологического осмотра (особенно отеком диска зрительного нерва), симптомами повышенного внутричерепного давления; если головная боль является атипичной, прогрессирующей или «худшей в жизни».
- Симптомы повышенного внутричерепного давления включают рвоту по утрам или головную боль, которая будит ребенка ночью.

ГЛАВА 181

Судороги

- Фокальные судороги с сохранением сознания (ранее называвшиеся простыми парциальными приступами) развиваются из определенного анатомического очага.
  - Клинические симптомы включают двигательные (тонические, клонические, миоклонические), сенсорные, психические и вегетативные аномалии, однако сознание сохраняется.
- Фокальные судороги с измененным сознанием (ранее называвшиеся комплексными парциальными приступами) имеют аналогичные сенсорно-моторные признаки, но сопровождающиеся изменением сознания.
- Клиническим признаком абсансных приступов является кратковременная потеря сознания, сопровождающаяся трепетанием век или простыми автоматизмами, например движениями пальцев или причмокиванием губами. Абсансные приступы обычно начинаются в возрасте от 4 до 6 лет.
- Дети с фебрильными судорогами имеют отличный прогноз, поэтому ежедневный прием противосудорожных препаратов для предотвращения фебрильных судорог не рекомендуется.
- Младенческие спазмы представляют собой кластеры коротких сокращений мышц шеи, туловища и рук, за которыми следует фаза непрерывного мышечного сокращения, длящаяся менее 2 секунд. Быстрое начало эффективной терапии дает хорошие шансы на нормальное психомоторное развитие.
- Первоначальное лечение эпилептического статуса включает бензодиазепин и должно начинаться, если судорога продолжается более 5 минут.
  - Если судорога не прекращается после двух доз бензодиазепина, следует назначить препарат второй линии, обычно фенобарбитал для новорожденных и младенцев, и внутривенный фосфенитоин, вальпроевую кислоту или леветирацетам для более старших детей.
- Психогенные неэпилептические судороги (ПНЭС) могут быть проявлением конверсионных нарушений или симуляции.
  - Дети с эпилепсией могут сознательно или неосознанно демонстрировать ПНЭС.
  - Тщательная оценка возможного жестокого обращения, а также других социальных стрессоров является важнейшим компонентом лечения детей с ПНЭС.

ГЛАВА 182

Слабость и гипотония

- Слабость — это сниженная способность к выполнению произвольных активных движений мышц. Гипотония представляет собой сниженное мышечное сопротивление движениям.
- Слабость, связанная с дисфункцией высших моторных нейронов, характеризуется повышенными глубокими сухожильными рефлексами, спастичностью и экстензорной подошвенной реакцией и может быть вызвана опухолями, травматическим повреждением мозга, инфекциями, инсультом, демиелинизирующими синдромами, травмой или объемной массой спинного мозга, метаболическими нарушениями или нейродегенеративными заболеваниями.
- Острые повреждения спинного мозга, такие как инфаркт или компрессия, могут вызвать вялый арефлекторный паралич, который напоминает поражение низших мотонейронов. Повреждения спинного мозга лучше всего выявляются с помощью магнитно-резонансной томографии.
- Спинальная мышечная атрофия является генетическим заболеванием, которое характеризуется прогрессивной

дегенерацией клеток передних рогов, приводящей к слабости.
- Синдром Гийена — Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия) является постинфекционной аутоиммунной периферической нейропатией, которая может развиться после инфекции и является самой частой причиной вялого паралича у детей. Синдром проявляется арефлексией, вялостью и симметричной восходящей слабостью.
- Мышечные дистрофии характеризуются прогрессирующей дегенерацией мышечных волокон и постепенным замещением мышц фиброзной тканью. Самой распространенной мышечной дистрофией является дистрофия Дюшенна.
- Острое начало фокальных неврологических дефицитов у детей является инсультом, если не установлено иное.
  - Самыми частыми причинами педиатрических инсультов являются васкулиты, инфекции, кардиоэмболические инфаркты из-за врожденных пороков сердца, серповидноклеточной анемии или нарушения коагуляции; обезвоживание, сосудистые мальформации и травмы головы.

ГЛАВА 183

Атаксия и аномальные движения

- Самыми распространенными причинами острой атаксии в детстве являются постинфекционная острая мозжечковая атаксия и лекарственная интоксикация.
- Аномальные движения у детей обычно являются гиперкинетическими.
- Тики представляют собой быстрые бесцельные непроизвольные стереотипные движения, в которые обычно вовлечены мышцы лица, глаз, шеи, плеч и рук. Примерно у 25% детей наблюдаются преходящие тики.
- Ребенок с неустойчивостью и беспорядочными движениями глаз может иметь опсоклонус-миоклонус и должен пройти обследование на наличие скрытой нейробластомы.

ГЛАВА 184

Измененный ментальный статус

- В детстве самыми частыми причинами комы являются токсины, инфекции, травмы головы, гипоксия-ишемия (остановка сердца, неполное утопление) и судороги.
- Компьютерная томография является предпочтительным методом исследования в неотложных ситуациях, поскольку выполняется быстро, не требует седации и хорошо выявляет острые кровоизлияния и объемные образования.
- Мозговая грыжа является неотложной медицинской ситуацией. Признаки включают изменения сознания, симптомы повышенного внутричерепного давления (ВЧД) с расширенными зрачками или миозом, гемипарез, декортикационную или децеребрационную позу и нерегулярное дыхание.
- Люмбальная пункция противопоказана при внутричерепных объемных образованиях или гидроцефалии, поскольку удаление некоторого количества ликвора может изменить давление между внутричерепными компартментами и привести к сдвигу мозга и грыжеобразованию.
- Травмы головы приводят к сотрясениям, внутричерепным кровоизлияниям, переломам черепа или повреждениям черепных нервов и нервов шейного отдела позвоночника.
  - Сотрясение мозга — это кратковременное неврологическое нарушение с быстрым началом, которое обычно разрешается спонтанно.
    - Симптомы могут включать головную боль, замедленные реакции, эмоциональную лабильность, сонливость, потерю сознания или амнезию.
- Травма головы может привести к эпидуральному, субдуральному, паренхиматозному и субарахноидальному внутричерепному кровоизлиянию.
  - Внутричерепное кровоизлияние, сопровождающееся ухудшением неврологического статуса, требует быстрой оценки для возможной эвакуации крови.
- Линейные, диастатические и минимально вдавленные переломы черепа не требуют специального лечения; переломы с вдавлением более 0,5–1 см обычно требуют хирургической коррекции.

ГЛАВА 185

Нейродегенеративные заболевания

- Нейродегенеративные заболевания охватывают большую гетерогенную группу болезней, которые являются результатом генетических и биохимических дефектов или различных неизвестных причин.
  - Нейрональные дегенеративные заболевания поражают серое вещество.
    - Ранними признаками являются судороги и интеллектуальные нарушения.
  - Лейкодистрофия поражает белое вещество.
    - Ранние признаки включают признаки нарушений высших мотонейронов и прогрессирующую спастичность.
- Митохондриальные заболевания — это группа клинически разнородных нарушений окислительного фосфорилирования.
  - Симптомы могут внезапно появиться во время физиологического стресса (фебрильные заболевания, голодание).

ГЛАВА 186

Нейрокожные заболевания

- Аномалии кожи, зубов, волос и ногтей могут указывать на аномалии развития мозга, поскольку все эти структуры развиваются из эктодермы.

ГЛАВА 187

Врожденные мальформации центральной нервной системы

- Мальформации центральной нервной системы включают нарушения образования нервной трубки и спинного мозга, специализации структур (миграции нейронов), роста и размера головного мозга и черепа.
  - Расщепление позвоночника является дефектом закрытия каудальной нервной трубки и варьирует по степени тяжести от незначительных дефектов позвоночных дуг до менингомиелоцеле.
    - Повышенный уровень альфа-фетопротеина в крови матери указывает на менингомиелоцеле у плода.
    - Дети с менингомиелоцеле часто имеют ассоциированную мальформацию Киари II типа.
- Дефект закрытия головного отдела нервной трубки приводит к анэнцефалии или энцефалоцеле.
  - Голопрозэнцефалия представляет собой различную степень неразделения переднего мозга на два отдельных полушария.
- Гидранэнцефалия является состоянием, при котором мозг первоначально развивается нормально, но разрушается вследствие внутриутробного, вероятно, сосудистого повреждения.
- Шизэнцефалия и лиссэнцефалия являются нарушениями миграции нейронов, которые приводят к аномалиям неврологического развития и часто ассоциируются с резистентной к лечению эпилепсией.

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Мэри Ким | Ивонн Э. Чу

ГЛАВА 188

Дерматологическая оценка

Примерно каждый третий американец в какой-то момент жизни имеет по крайней мере одно идентифицируемое кожное заболевание. Наиболее распространенными кожными заболеваниями являются дерматофитоз, обыкновенное акне, себорейный дерматит, атопический дерматит (экзема), бородавки, опухоли, псориаз, витилиго и инфекционные заболевания, такие как простой герпес и импетиго. Самые распространенные дерматологические диагнозы у детей включают атопический дерматит, импетиго, грибковые заболевания головы (tinea capitis), акне, обыкновенные бородавки и себорейный дерматит.

АНАМНЕЗ

Важными сведениями являются возраст пациента, время появления симптомов, длительность, прогрессирование, сопутствующие кожные проявления (боль, зуд), предшествующее лечение, а также ассоциированные системные признаки и симптомы (лихорадка, недомогание, потеря веса). Подробное описание первичного повреждения повышает точность диагноза. Пациенты часто не считают применение топических антибиотиков или противозудных средств лечением. Безрецептурные препараты могут изменить внешний вид сыпи, поэтому важно установить первичную картину повреждения. Другая важная информация включает историю аллергии, факторы окружающей среды, путешествия, предшествующее лечение, контакты с инфицированными людьми и семейный анамнез.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Тщательный осмотр кожи требует визуальной и тактильной оценки. Осмотр кожи всего тела должен выполняться системно. Слизистые оболочки, волосы, ногти и зубы имеют единое эктодермальное происхождение и могут быть также поражены при кожных заболеваниях, поэтому требуется их оценка.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Алопеция
Везикулы и буллы
Лихорадка и сыпь

Описательная номенклатура кожных повреждений помогает при дифференциальном диагнозе, а также при общении с представителями других медицинских специальностей. Определение первичного повреждения и вторичных изменений является основой дерматологического диагноза. **Первичное повреждение** определяется как основное, возникшее *de novo*, и наиболее характерное для данного патологического процесса (таблица 188.1 и рис. 188.1). Первичные

ТАБЛИЦА 188.1 Первичные повреждения кожи

ПОВРЕЖДЕНИЕ	ОПИСАНИЕ
Макула	Плоское непальпируемое повреждение < 1 см в диаметре
Пятно	Как макула, но > 1 см в диаметре
Папула	Приподнятое, твердое повреждение < 1 см в диаметре
Бляшка	Как папула, но > 1 см в диаметре; имеет плоскую широкую поверхность в отличие от узелка
Узелок	Как папула, но > 1 см в диаметре; имеет округлую поверхность, в отличие от бляшки
Опухоль	Как узелок, но обусловлена неопластическим ростом, а не воспалительным процессом
Везикула	Наполненное жидкостью (обычно прозрачной или соломенно-желтого цвета) эпидермальное повреждение < 1 см в диаметре
Булла	Как везикула, но > 1 см в диаметре
Пустула	Заполненное гноем эпидермальное повреждение, часто окруженное эритемой
Пурпура	Темно-красная макула или папула, являющаяся результатом экстравазации крови в кожу; не белеет при надавливании
Петехия	Как пурпура, но менее нескольких миллиметров в диаметре
Экхимоз	Крупное геморрагическое пятно или бляшка в результате экстравазации крови
Волдырь	Розовые эдематозные папулы или бляшки, варьирующиеся по размеру и конфигурации; носят временный характер; отдельные повреждения исчезают в течение 24 часов
Телеангиэктазия	Скопление мелких поверхностных кровеносных сосудов
Милия	Поверхностная, белая, мелкая эпидермальная киста
Комедон	Пробка из кератина и сального секрета в отверстии волосяного фолликула, которая может быть открытой (черные угри) или закрытой (белые угри); типично встречается при обыкновенном акне
Киста	Папула или узелок с эпидермальной выстилкой, наполненные твердым содержимым

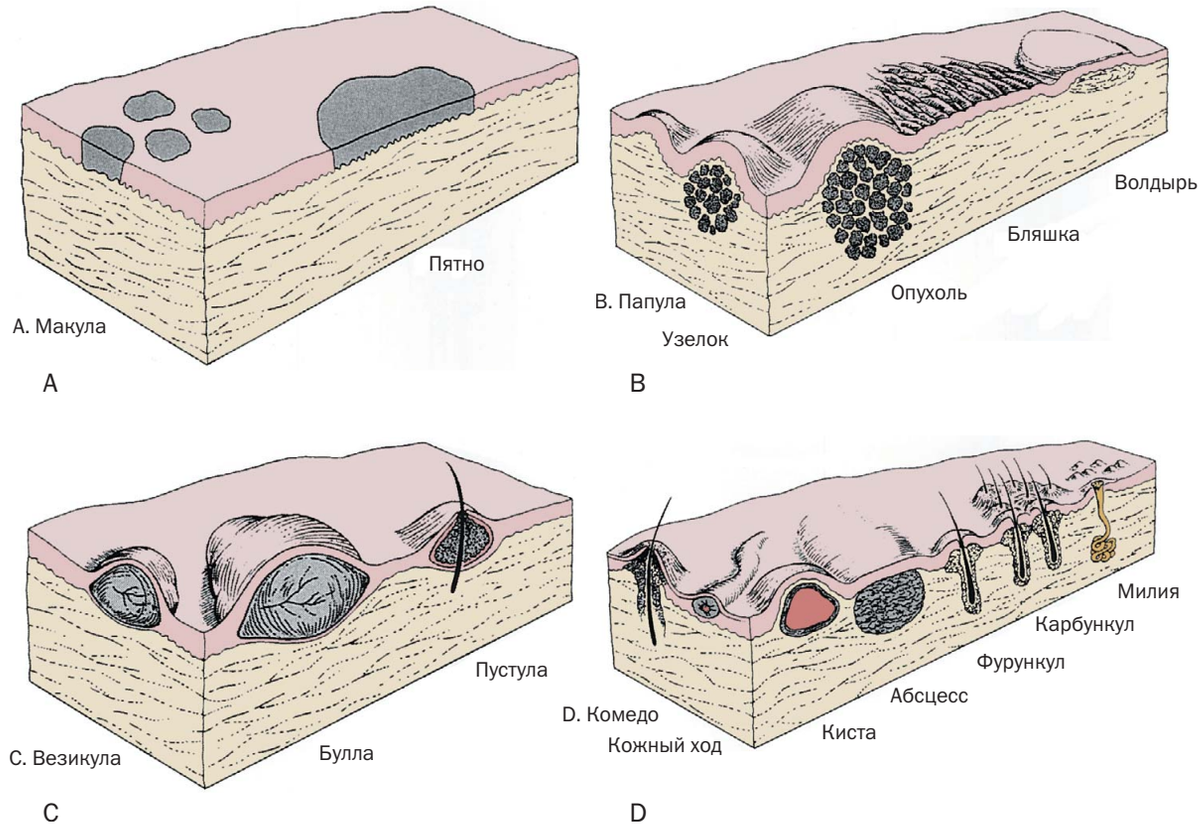


РИС. 188.1 Морфология первичных повреждений кожи. **(A)** плоские повреждения, **(B)** пальпируемые повреждения, **(C)** повреждения, заполненные жидкостью, **(D)** особые первичные повреждения. (Источник: Swartz MH. *Textbook of Physical Diagnosis: History and Examination.* Philadelphia: WB Saunders; 1989.)

повреждения часто не обнаруживаются у пациента в момент обращения к дерматологу; большинство повреждений подвергаются изменениям с течением времени или под воздействием внешних факторов, такие как лекарственные препараты, вторичные инфекции или физические манипуляции (например, расчесывание). Поиск первичного повреждения часто оказывается полезным и сужает дифференциальный диагноз до определенной категории заболеваний. Иногда могут присутствовать два типа первичных повреждений. В большинстве случаев вторичные повреждения являются результатом воздействия первичного повреждения (таблица 188.2). Они могут развиться в результате расчесывания или вторичной инфекции и могут наблюдаться в отсутствие первичных повреждений.

Следует отметить цвет, текстуру (гладкое, шероховатое), конфигурацию (кольцевое, извилистое, линейное), локализацию и распределение (локализованное, распространенное, симметричное, дерматомное) повреждений. Повреждения слизистых оболочек, как правило, кратковременные, и точный диагноз поставить труднее. Повреждения на участках с более толстой кожей (ладони и подошвы) особенно трудно охарактеризовать.

ТАБЛИЦА **188.2**	Вторичные повреждения кожи
ПОВРЕЖДЕНИЕ	**ОПИСАНИЕ**
Чешуйка	Результат аномальной кератинизации; может быть очень тонкой или более плотной
Корка	Засохший экссудат, состоящий из сыворотки и клеточных остатков
Эрозия	Мелкое углубление, вызванное потерей поверхностного эпидермиса
Язва	Более глубокая, чем эрозия, с потерей всего эпидермиса и части дермы; заживает с образованием рубца
Атрофия	Истончение эпидермиса (поверхность выглядит блестящей и прозрачной) или дермы (кожа вдавлена, хотя эпидермис не затронут)
Рубец	Утолщенное, твердое бесцветное образование из соединительной ткани на месте повреждения дермы; первоначально розового цвета, затем светлеет
Склероз	Ограниченное или диффузное затвердение кожи
Лихенификация	Усиление кожного рисунка, которое является результатом утолщения эпидермиса вследствие трения
Экскориация	Поверхностная линейная эрозия, вызванная расчесыванием
Трещина	Линейный разрыв поверхности кожи; обычно является болезненным

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ТЕСТЫ

Тщательно собранный анамнез и физикальный осмотр обычно являются достаточными для постановки диагноза,

поскольку кожа является видимым органом. Дополнительные тесты включают исследование с гидроксидом калия на грибки и дерматофиты; кожные пробы на чесотку; цитологическое исследование (проба Тцанка) на инфекции герпесвирусом и вирусом варицелла-зостер; исследование с помощью лампы Вуда, показывающей золотистое свечение, вызываемое разноцветным (отрубевидным) лишаем, депигментацию (витилиго) или гипопигментацию (например, пятна в виде пепельных листьев при туберозном склерозе). Для подтверждения диагноза может быть выполнена кожная биопсия. Образцы для исследования берутся с помощью либо скарификационной (срезание), либо пункционной биопсии. Обе процедуры могут быть выполнены амбулаторно. Иногда требуются другие лабораторные или визуализационные исследования.

ГЛАВА 189

Акне

ЭТИОЛОГИЯ

Обыкновенное акне — это хроническое воспалительное заболевание, поражающее области с высокой концентрацией сальных желез (лицо, грудь, спину). Патогенез акне многофакторный. Пол, возраст, генетические предпосылки и окружающая среда являются основными факторами, способствующими развитию заболевания. Стресс может спровоцировать акне, вероятно, действуя на гормональном уровне. Рацион с высоким содержанием сахара и молочных продуктов может ассоциироваться с акне, хотя это остается спорным.

Причиной акне является хроническое воспаление пилосебацейного комплекса (волосяной фолликул вместе с сальной железой). Первичным событием развития акне является образование микрокомедона, который является результатом закупорки волосяного фолликула кератином, повышенной продукции секрета сальной железы и быстрого роста нормальной кожной флоры, что приводит к окклюзии и увеличению пилосебацейного комплекса. Мощным стимулом повышенной продукции сального секрета являются андрогены. Последующий воспалительный компонент и образование пустулы являются результатом пролиферации *Proprionibacterium acnes (P. acnes)*, комменсального организма кожи. Таким образом, патогенез акне включает три компонента: повышенная продукция секрета сальных желез, гиперкератоз и пролиферация бактерий. Эффективное лечение основано на минимизации этих факторов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Акне — самое распространенное кожное заболевание у подростков; оно отмечается у 85% тинейджеров. Частота примерно одинакова у мальчиков и девочек, хотя у мальчиков проявления могут быть более выраженными. Акне могут появиться, начиная с 8 лет, и продолжаться до взрослого возраста.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Акне преимущественно поражает участки кожи с высокой плотностью сальных желез (лицо, верхнюю часть груди, спину). Поверхностное закупоривание пилосебацейного комплекса приводит к образованию невоспалительных мелких **открытых** (**черные угри**) или **закрытых** (**белые угри**) **комедонов**. Открытый комедон реже воспаляется, чем закрытый. Разрыв комедона в соседние участки дермы и пролиферация *P. acnes* вызывают воспалительный ответ и образование воспалительных **папул** и **пустул**. Крупные телесного или красного цвета кисты и узелки характеризуют более глубокое закупоривание и **кистозное акне**. Персистирующий воспалительный процесс, особенно сопровождаемый разрывом глубокой кисты, повышает риск образования рубца.

Диагноз акне обычно не представляет трудности из-за характерных повреждений. Лабораторные и визуализационные исследования для диагноза не требуются. Скрининговые тесты могут проводиться при наличии признаков гиперандрогенизма из-за синдрома поликистозных яичников (нерегулярные менструации, гирсутизм, инсулинорезистентность) или андроген-секретирующей опухоли (нерегулярные менструации, гирсутизм, низкий голос, клиторомегалия).

ЛЕЧЕНИЕ

Основу лечения акне составляют топические комедонолитические препараты и топические антибиотики. Они доступны в различных формах — кремы, лосьоны, гели, пенки и растворы. Обычно используют гели и растворы, поскольку кожа, пораженная акне, является жирной, а они обладают подсушивающим эффектом; однако иногда они вызывают раздражение. Кремы и лосьоны переносятся лучше, но могут быть менее эффективными.

Комедонолитические агенты (салициловая кислота, азелаиновая кислота, третиноин, адапален, тазаротен) вызывают поверхностную десквамацию и, следовательно, уменьшают возможность фолликулярной обструкции. Они являются терапией первой линии. Топические ретиноиды (ретиноин, адапален, тазаротен) основаны на молекулах витамина А. Они снижают выработку кератина и сального секрета и обладают некоторой противовоспалительной и антибактериальной активностью; таким образом, они являются наиболее эффективными в качестве монотерапии.

Топические противомикробные средства (бензоил пероксид, дапсон) и топические антибиотики (эритромицин, клиндамицин) являются противовоспалительными агентами и подавляют пролиферацию *P. acnes.* Эффективность эритромицина снизилась, поскольку *P. acnes* выработали резистентность к этому антибиотику, и его использование не рекомендуется. Топические антибиотики применяют в сочетании с противомикробными средствами, такими как бензоил пероксид, для предотвращения развития резистентности. Комбинированная терапия топическими комедонолитиками и топическими антимикробными средствами более эффективна при лечении воспалительных акне, чем каждый агент в отдельности.

Пероральные антибиотики (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) обычно используются при более глубоких

кистозных повреждениях, но должны применяться в сочетании с топическим режимом. Тетрациклины являются наиболее эффективными антибиотиками благодаря их выраженной противовоспалительной активности. Тетрациклины не назначают детям до 8 лет. Пероральный эритромицин, как и топический, больше не используют из-за бактериальной резистентности. Учитывая повышенный риск развития резистентности и сообщения об ассоциации с воспалительным заболеванием кишечника, инфекциями *Candida* и *Clostridium difficile,* системные антибиотики должны с осторожностью назначаться для лечения обыкновенного акне.

Для лечения рефрактерного или тяжелого нодулярно-кистозного акне может быть назначен пероральный изотретиноин. Изотретиноин, пероральный аналог витамина А, нормализует фолликулярную кератинизацию, снижает продукцию секрета сальных желез и уменьшает образование 5α-дигидротестостерона и связывающую способность андрогенных рецепторов. Изотретиноин (0,5–1 мг/кг/день до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг) является единственным препаратом, который может изменить течение заболевания и привести к стойкой ремиссии. Из-за высокой частоты побочных эффектов он должен назначаться только врачом, хорошо знакомым с его действием. Терапия изотретиноином требует тщательного отбора пациентов, консультации перед началом лечения и лабораторного мониторинга. Препарат является тератогенным и не должен использоваться до и во время беременности.

Женщинам для лечения акне могут подойти гормональные препараты. Они включают эстроген-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (хотя необходимо оценить противопоказания) и спиронолактон.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Акне оказывают значительный и часто разрушительный эффект на самовосприятие и самооценку подростков, причем нередко психосоциальный эффект оказывается неадекватным тяжести заболевания. Рубцы после акне могут остаться на всю жизнь.

ПРОГНОЗ

Классически длительность акне составляет 3–5 лет, хотя у некоторых заболевание может длиться 15–20 лет. Только раннее начало терапии изотретиноином может изменить естественное течение заболевания. Акне часто заживают, оставляя временное послевоспалительное покраснение и гиперпигментацию. В зависимости от тяжести, длительности и глубины поражения акне могут оставить выемки, атрофические или гипертрофические рубцы. Кистозные акне наиболее часто связаны с рубцами, поскольку разрыв глубокой кисты вызывает максимальное воспаление, хотя рубцы могут остаться и после более легких пустулезных или угревых акне.

ПРОФИЛАКТИКА

Жирные волосы и косметические средства усугубляют уже появившиеся акне, поэтому их следует избегать. Эффективных способов профилактики не существует, хотя снижение потребления молока и сахара может в какой-то степени улучшить ситуацию. Постоянное мытье водой с мылом или использование стягивающих и отшелушивающих средств способствует удалению жиров только с поверхности кожи; их применение делает кожу менее жирной на вид, но не препятствует образованию микрокомедонов и может парадоксально усугубить акне.

ГЛАВА 190

Атопический дерматит

ЭТИОЛОГИЯ

Атопический дерматит является хроническим воспалительным заболеванием, лечения от которого пока не существует. Он связан с серьезными психосоциальными осложнениями и существенно снижает качество жизни. Для многих пациентов атопический дерматит представляет собой кожные проявления атопии, сопровождающиеся астмой и аллергическим ринитом.

Атопический дерматит проявляется дефектом защитных свойств кожи, снижением врожденного иммунного ответа и повышенным иммунным ответом на аллергены и микробы. В развитии заболевания играют роль как генетическая предрасположенность, так и внешние факторы. С атопическим дерматитом связаны гены, отвечающие за защитный барьер кожи и воспаление. Воспалительные медиаторы, вовлеченные в этот процесс, включают, главным образом, Т-хелперы (T-helper; T_H); клетки T_H1 участвуют в образовании острых повреждений, а клетки T_H2 преимущественно обнаруживаются в хронических повреждениях. Клетки Лангерганса, иммуноглобулин Е (IgE), эозинофилы также играют заметную роль, как и многие другие медиаторы воспаления. Контактные аллергены из внешней среды, инфекционные возбудители, раздражающие вещества, экстремальные температуры, пот, недостаток влажности могут усугублять состояние, так же как расчесывание и растирание повреждений. Триггерами дерматита могут быть разные факторы у разных людей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атопический дерматит является самым распространенным кожным заболеванием в детском возрасте; им страдают до 20% детей, хотя только 1–2% взрослых. Помимо генетических факторов, важной является внешняя составляющая. Атопический дерматит чаще встречается среди городского населения и среди представителей обеспеченных социальных слоев. Его частота гораздо ниже в тех областях, где меньше индустриальное загрязнение среды и где опосредованные эозинофилами инфекции (например, гельминтозы) являются эндемическими.

Пациенты обычно имеют атопию в семейном анамнезе. Дети с атопическим дерматитом предрасположены к развитию аллергии и аллергического ринита; это носит название «*атопический марш*». Астма развивается у половины детей

с атопическим дерматитом, аллергический ринит — даже чаще. Кроме того, у детей с атопическим дерматитом распространена пищевая аллергия, однако она редко является причиной атопического дерматита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим кожным заболеванием, проявляющимся ксерозом, зудом и характерными кожными высыпаниями. Обычно симптомы проходят с возрастом, и у большинства взрослых наступает стойкая ремиссия, хотя у некоторых взрослых симптомы могут сохраняться.

Характерными повреждениями при атопическом дерматите являются эритематозные папулы и бляшки с нечеткими краями, покрытые чешуйками или гиперкератозом. В острый период они мокнут, а затем покрываются желтой коркой. При расчесывании образуются экскориации, которые покрываются кровянистой коркой; более старые повреждения лихенизируются. Образование трещин встречается часто как при острых, так и при хронических повреждениях. После исчезновения повреждений остаются участки временной гипо- или гиперпигментации, хотя атопический дерматит, как правило, не приводит к образованию рубцов, если только повреждения не являются слишком серьезными (инфекция или расчесывание).

Характерные локализации варьируют с возрастом. У младенцев атопический дерматит обычно поражает лицо, внутренние поверхности конечностей и часто является генерализованным. У детей поражаются места сгибов (локтевые и подколенные впадины), запястья, лодыжки, кисти и стопы (рис. 190.1). Взрослая фаза наступает после пубертата; пораженные участки включают области сгибов (в том числе шею), а также лицо, кисти рук, пальцы рук и ног, плечи и спину.

Часто заболевание осложняется вторичными бактериальными инфекциями, чаще всего возбудителем является *Staphylococcus aureus,* реже — *Streptococcus pyogenes.* У пациентов высок риск заражения кожными вирусами и развития диссеминированных кожных инфекций такими возбудителями, как вирус простого герпеса (герпетическая экзема), вирус варицелла-зостер, коксакивирус (коксакивирусная экзема), вирус осповакцины (поствакцинальная экзема [*eczema vaccinatum*]) и контагиозный моллюск. Атопическая кожа также больше подвержена грибковым инфекциям. Признаки развития сопутствующих инфекций включают резкое ухудшение заболевания у пациентов с контролируемыми симптомами, резистентность к стандартной терапии, лихорадку, а также наличие пустул, трещин, эрозий или пораженных участков, покрытых экссудатом или коркой (рис. 190.2). Герпетическая и поствакцинальная экзема могут угрожать жизни без своевременно проведенного лечения.



РИС. 190.1 Атопический дерматит (рука)



РИС. 190.2 Атопический дерматит с сопутствующей стафилококковой инфекцией

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз атопического дерматита основан на клинических признаках и симптомах. Кожная биопсия дает характерные результаты, но не позволяет исключить другие кожные заболевания со схожими симптомами. Могут обнаруживаться эозинофилия периферической крови и повышенные уровни IgE, однако они не являются специфическими, и обычно такой анализ не проводится. Кожная проба или измерение уровней специфических IgE антител могут выявить сенсибилизацию к определенным аллергенам в пище или окружающей среде, хотя нередки ложноположительные результаты.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз атопического дерматита обширен, однако частые эпизоды зуда в анамнезе при наличии

атопии и типичное распределение кожных повреждений являются характерными признаками.

При **себорейном дерматите** кожные повреждения имеют четкие границы. Чешуйки и гиперкератоз толще, жирные и желтоватые. Распределение повреждений при себорейном дерматите отличается от такового при атопическом дерматите и обычно включает волосистую часть головы, брови, область вокруг носа, верхнюю часть груди и спину. Иногда оба вида дерматита сосуществуют.

Псориаз локализуется на локтях, коленях, пояснице и волосистой части головы. Псориатические повреждения на открытых участках кожи имеют розовое основание, покрытое гиперкератозом, который гораздо толще и имеет серебристый оттенок. Обычно они представляют собой четко ограниченные овальные или круглые бляшки.

Аллергический контактный дерматит обычно ограничен одним участком тела, который контактировал с аллергеном. Повреждения четко ограниченные и могут иметь различную форму (квадратную, линейную, многоугольную или неправильную), соответствующую источнику. **Никелевый дерматит** встречается довольно часто и является результатом контакта с никелем, входящим в состав сплавов. Он имеет характерную локализацию, например в околопупочной области (где возможен контакт кожи с металлический пуговицей/кнопкой на джинсах); на мочке уха, на шее, пальцах или запястье (контакт с металлическими украшениями — серьгами, бусами, кольцами и браслетами). Пациенты с атопическим дерматитом могут иметь сопутствующий контактный дерматит.

ЛЕЧЕНИЕ

Идеальная терапия атопического дерматита включает три основных компонента: частое использование легких увлажняющих средств для восстановления защитного барьера кожи, избегание триггеров воспаления и нанесение топических противовоспалительных средств на поврежденные участки кожи при необходимости. Контроль зуда и инфекций осуществляется на индивидуальной основе. Если эти меры не приносят результата, может быть показана системная терапия иммуносупрессорами и ультрафиолетовое облучение.

Обычно рекомендуют ежедневные теплые (не горячие) ванны, хотя эта рекомендация является спорной и некоторые выступают за более редкое использование ванн. Увлажняющие кремы или мази должны наноситься на все тело немедленно после водных процедур. Применение топических препаратов также наиболее эффективно после ванны. Дополнительную информацию для пациентов и их семей можно найти на научно-образовательном сайте Национальной ассоциации экземы (http://www.nationaleczema.org).

Распространенными триггерами воспаления при атопическом дерматите являются растирание или расчесывание, контакт со слюной или кислыми продуктами, мылом, стиральным порошком, шерстью или другими шершавыми материалами; ароматические продукты, пот, купание в бассейне с хлорированной водой, низкая влажность, табачный дым, пылевые клещи, перхоть животных, пыльца растений и плесень. Воздействие этих факторов должно быть ограничено, насколько возможно. Инфекции, не связанные с кожей, например инфекции верхних дыхательных путей, могут усугубить атопический дерматит. У пациентов с атопическим дерматитом часто встречается также пищевая аллергия, но она обычно проявляется крапивницей или анафилаксией, а не усилением атопического дерматита.

Топические кортикостероиды являются основой противовоспалительной терапии при атопическом дерматите. Доступны сотни топических кортикостероидов, классифицируемых по силе действия на классы от I до VII. Класс I является наиболее сильнодействующим, класс VII — наименее. Сила действия варьирует в зависимости от стероидной молекулы (активного ингредиента), и для данного ингредиента сила определяется относительной концентрацией и основной. Усиленное впитывание происходит в областях естественной окклюзии (сгибы тела, такие как подмышечная впадина и пах), внешней окклюзии (подгузники или повязки), в областях открытой кожи (экскориации), а также при нагревании или увлажнении. Использование влажных повязок при применении топических кортикостероидов использует принцип нагревания и гидратации и усиливает проникновение препарата при стойких повреждениях. Препараты класса I и II обычно не используют у маленьких детей, на участках тонкой кожи или усиленной пенетрации.

Кортикостероиды доступны в различных формах. В целом предпочтительнее мази благодаря их повышенной эффективности, окклюзивному характеру и хорошей переносимости. Кремы чуть менее эффективны при том же стероидном ингредиенте, но косметически более приемлемы, особенно для более старших пациентов и в жарком климате. Лосьоны вызывают больше раздражения и в целом менее эффективны. Спреи, пенки, растворы и гели могут быть более удобны для волосистых участков кожи. Кремы, лосьоны, спреи, растворы и гели могут вызвать раздражение при нанесении на атопическую кожу, поэтому их следует избегать на открытых участках.

Топические кортикостероиды должны использоваться в сочетании с адекватным уходом за кожей, в том числе избеганием триггеров воспаления и частым увлажнением. Рекомендуется применение топических кортикостероидов дважды в день. Целью является сокращение необходимости в противовоспалительных препаратах и, таким образом, избегание их побочных эффектов. Локальные побочные эффекты, такие как атрофия кожи, растяжки, акне и гипопигментация, зависят от класса стероидов, участка применения и длительности использования. Системные побочные эффекты в виде угнетения надпочечников и синдрома Кушинга могут быть результатом применения сильнодействующих топических кортикостероидов на большую площадь поверхности кожи или на закрытых участках, что усиливает проникновение препарата.

Топические **ингибиторы кальциневрина** (также называемые топическими иммуномодуляторами), такие как такролимус и пимекролимус, могут быть частью режима терапии атопического дерматита. Эти препараты селективно ингибируют Т-клеточную пролиферацию, подавляя выработку кальциневрина и, соответственно, интерлейкина-2. Эти агенты не приводят к атрофии кожи, поэтому особенно полезны для применения на лице и гениталиях. Они одобрены в качестве терапии второй линии при легких и умеренных

повреждениях кожи. Сейчас проводятся длительные исследования этих препаратов в сочетании с другими опциями.

Антигистаминные препараты с седативным действием (дифенгидрамин, гидроксизин) оказывают небольшой эффект на зуд, но могут помочь при бессоннице, вызванной зудом. Наиболее эффективен прием препарата перед сном. Дополнительные дневные дозы назначаются индивидуально, по мере необходимости. Антигистаминные препараты без седативного эффекта не приносят пользы при атопическом дерматите.

Кратковременный прием системных кортикостероидов показан редко, в тех случаях, когда топическая терапия не привела к успеху или только назначена. Дозы системных кортикостероидов должны адекватно сокращаться и использоваться в сочетании с тщательным уходом за кожей. После отмены кортикостероидов возможны повторные обострения атопического дерматита; их следует предвидеть и не принимать за ухудшения естественного хода болезни. Длительные или повторные курсы не рекомендуются из-за побочных эффектов.

Ультрафиолетовая терапия (УФ-А спектра, узкополосная терапия УФ-Б, УФ-А или УФ-А1 спектра) может быть опцией при умеренных и тяжелых формах у более старших детей. Обычно светотерапия назначается два или три раза в неделю до наступления улучшения, затем сокращается или прекращается после разрешения острой вспышки болезни. Более частое использование светотерапии затруднено из-за необходимости дополнительных визитов в медицинское учреждение, требования стоять в УФ камере в защитных очках, а также риска отдаленных последствий для кожи, включая риск развития рака. Системные иммуносупрессоры, такие как циклоспорин метотрексат, азатиоприн или микофенолат мофетил могут быть эффективны в тяжелых случаях атопического дерматита.

ОСЛОЖНЕНИЯ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Лихорадка и сыпь

Повышенная тенденция к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям является следствием нарушения барьерной функции кожи и снижения содержания в коже врожденных иммунных белков, а также мальадаптивного вторичного иммунного ответа.

Вторичное импетиго (возбудитель *S. aureus*) является наиболее частой вторичной кожной инфекцией при атопическом дерматите. Также распространены инфекции стрептококками группы А. Инфекции проявляются пустулами, покраснением, образованием корки, обострением болезни и недостаточным ответом на адекватную противовоспалительную терапию. Локализованные повреждения лечатся топическим мупироцином. Распространенные и генерализованные повреждения требуют пероральной антибиотикотерапии; чаще всего используют цефалоспорин первого поколения, цефалексин. Инфекция метициллин-резистентным *S. aureus* становится все более распространенной, и антибиотикотерапия должна назначаться с учетом местных показателей резистентности и особенностей пациента. Диагноз вторичной инфекции ставится на основании клинических признаков, однако бактериальный посев может использоваться для подтверждения и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Лечение должно включать уход за атопичной кожей и продолжение использования топических кортикостероидов. Хотя инфекция *S. aureus* встречается часто, прогрессирование до целлюлита или септицемии не характерно. В редких случаях могут потребоваться внутривенные антибиотики. Детям с колонизацией и частыми инфекциями могут помочь ванны с разведенным отбеливателем два или три раза в неделю; четверть или половина колпачка бытового отбеливателя добавляется в ванну, наполненную до половины или полностью.

Герпетическая экзема (варицеллиформная сыпь Капоши) является одним из потенциально серьезных инфекционных осложнений атопического дерматита. После заражения вирусом простого герпеса появляются множественные диссеминированные везикуло-пустулезные высыпания как на коже с бляшками атопического дерматита, так и на нормальной коже. Они обычно лопаются и образуют на коже папулы с центральным углублением и геморрагические эрозии (рис. 190.3). У пациентов могут наблюдаться раздражительность, лихорадка и анорексия. Сообщалось о системных заболеваниях и заболеваниях центральной нервной системы. Часто участки эрозии затем инфицируются бактериями. Диагноз может быть быстро поставлен на основе окрашивания материала соскоба с кожи по Гимзе или Райту (**тест Тцанка**), хотя этот тест не является высокочувствительным. Окрашивание позволяет увидеть под микроскопом многоядерные гигантские клетки, указывающие на инфекцию вирусом простого герпеса или варицелла-зостер. Жидкость из везикул может быть отправлена в лабораторию для выявления с помощью полимеразной цепной реакции вирусной ДНК, прямого флуоресцентного экспресс-теста на антитела или вирусного посева. Лабораторное подтверждение инфек-



РИС. 190.3 Герпетическая экзема (кисть руки)

ции является важным, поскольку бактериальные инфекции вызывают похожие клинические симптомы.

Психологические последствия атопического дерматита могут быть серьезными. Негативный косметический эффект, недостаток сна из-за постоянного зуда могут привести к раздражительности и усталости, ограничивают спортивные занятия. Уход за ребенком с атопическим дерматитом требует значительного времени и финансовых затрат. Врач должен обратить на это внимание родителей во время профилактических консультаций.

ПРОГНОЗ

В большинстве случаев атопический дерматит проходит после детского возраста и гораздо реже встречается после пубертата. Это заболевание максимально тяжело протекает в младенчестве и раннем детстве. Рецидивы у взрослых встречаются и обычно проявляются на лице и руках. Часто у взрослых бывает сухая кожа, и они знают, что она чувствительна к некоторым безрецептурным препаратам. У пациентов с атопическим дерматитом может развиться астма и аллергический ринит. Астма обычно ассоциируется с более тяжелым поражением кожи.

ПРОФИЛАКТИКА

Отдельные обострения атопического дерматита можно предотвратить, избегая триггеров воспаления, и смягчить, часто применяя увлажняющие средства. Данные говорят о том, что грудное вскармливание до 4-месячного возраста, с добавлением смесей или без, снижает частоту и тяжесть атопического дерматита у пациентов с высоким риском (например, у тех, кто имеет родственников первой степени с этим заболеванием). Есть некоторые данные о том, что начало атопического дерматита у младенцев из группы высокого риска, не находящихся на грудном вскармливании, можно предотвратить или замедлить, используя для кормления гидролизованные молочные смеси на казеине. Нет убедительных данных, доказывающих, что избегание провоцирующих продуктов беременными и кормящими матерями предотвращает развитие атопического дерматита у детей. Раннее введение арахиса в рацион ребенка, имеющего риск развития аллергии на этот продукт (младенцы с тяжелой экземой, аллергией на яйца), значительно снижает частоту аллергии на арахис, как показало одно крупное рандомизированное исследование.

ГЛАВА 191

Контактный дерматит

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Воспаление верхних слоев кожи, вызванное непосредственным контактом с веществом, делится на два подтипа: контактный дерматит, вызванный раздражением, и аллергический контактный дерматит. **Контактный дерматит, вызванный раздражением**, развивается после воздействия на кожу раздражающего химического вещества. Контактный дерматит может развиться в любом возрасте; девочки больше подвержены заболеванию, чем мальчики. **Аллергический контактный дерматит** является клеточно-опосредованной иммунной реакцией, также называемой реакцией гиперчувствительности замедленного типа (типа IV). Антигены, или гаптены, вызывающие контактный дерматит, легко проникают в эпидермис и связываются клетками Лангерганса, антиген-презентирующими клетками кожи. Гаптен презентируется Т-лимфоцитам, и запускается иммунный каскад.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Контактный дерматит, вызванный раздражением, характеризуется чешуйчатыми розовыми или красными пятнами и бляшками, не имеющими четких границ (рис. 191.1). Высыпания локализуются на участке кожи, непосредственно контактировавшим с раздражителем. Этот вид контактного дерматита часто встречается на тыльных поверхностях кистей; причиной могут являться многократные рукопожатия или воздействие химических веществ.

Пеленочный (подгузниковый) дерматит часто встречается у младенцев и является формой контактного дерматита, вызванного раздражением. Раздражение вызывают моча или кал; обычно поражается промежность и ягодицы, закрытые области (паховые складки) остаются незатронутыми. Пеленочный дерматит может осложняться инфекцией *Candida albicans* или бактериальными инфекциями.

Аллергический контактный дерматит может быть острым (дерматит, вызываемый растениями рода сумах — *Rhus dermatitis*) или хроническим (никелевый дерматит). Острые повреждения представляют собой ярко-розовые зудящие бляшки линейной или неправильной конфигурации с четкими границами. На бляшках находятся прозрачные везикулы и буллы (рис. 191.2). Признаки и симптомы заболевания могут появиться спустя 7–14 дней после контакта, если пациент не был ранее сенсибилизирован. При повторном контакте симптомы развиваются через несколько часов и обычно более тяжелые. Высыпания могут сохраняться неделями. Хронические повреждения представляют собой розовые чешуйчатые зудящие бляшки, часто похожие на атопический дерматит. Даже непостоянный контакт с аллергеном может вызвать персистирующий дерматит.



РИС. 191.1 Пеленочный дерматит, вызванный раздражением



РИС. 191.2 Аллергический контактный дерматит (реакция на настойку бензоина)

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз ставится на основе клинической картины и истории контактов с раздражающими веществами или аллергенами. Кожная проба и определение уровня сывороточного IgE не помогают в установлении причины аллергического контактного дерматита. В сложных случаях для определения аллергена может использоваться патч-тест.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Распределение и внешний вид повреждений, а также подробный анамнез являются наиболее полезными диагностическими инструментами. Вовлечение кожи голеней и предплечий указывает на контакт с растениями рода сумах (ядовитый плющ или ядовитый дуб), особенно при линейной конфигурации повреждений. Дерматит на мочках ушей (серьги), запястьях (браслеты) или в области пупка (металлическая пуговица или пряжка ремня) указывают на никелевый дерматит. Наличие поражений на дорсальных поверхностях стоп указывает на аллергены в обуви (краски, резина, кожа). Топические антибиотики (неомицин) или пахучие вещества (мыло, духи, косметика) часто являются причинами контактного дерматита.

Подгузниковая сыпь, вызванная грибками *Candida,* является довольно распространенной. Контактный дерматит, вызванный раздражением, в первую очередь обнаруживается на выступающих открытых участках кожи, в то время как *Candida* поражает участки, подверженные опрелостям. Часто контактный дерматит и вторичная грибковая инфекция сосуществуют.

Псориаз, себорейный дерматит и гистиоцитоз клеток Лангерганса проявляются эритематозной сыпью в области подгузников. Направление к дерматологу должно рассматриваться в случае сильной сыпи или подгузниковой сыпи, не отвечающей на стандартную терапию.

ЛЕЧЕНИЕ

Топические кортикостероиды являются эффективным лечением обоих видов контактного дерматита. Сильнодействующие кортикостероиды, и даже короткие курсы пероральных кортикостероидов, могут понадобиться для лечения тяжелых аллергических реакций при контактном дерматите. Для контроля зуда могут использоваться пероральные антигистаминные препараты.

Лечение кандидозного пеленочного дерматита включает применение топического нистатина или топических азольных противогрибковых препаратов. Кортикостероиды с низкой активностью часто используются в дополнение к топической противогрибковой терапии для лечения фонового контактного дерматита, вызванного раздражением.

ОСЛОЖНЕНИЯ

В дополнение к инфекции грибками *Candida albicans* участки пеленочного дерматита могут инфицироваться бактериями. Это особенно часто встречается при разрушении кожного защитного барьера из-за образования волдырей и расчесывания.

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо установить факторы, вызывающие контактный дерматит. При аллергическом контактном дерматите повторный контакт с аллергеном может вызвать гораздо более тяжелую реакцию.

ГЛАВА 192

Себорейный дерматит

ЭТИОЛОГИЯ

Себорейный дерматит является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, которое имеет различную клиническую картину в разном возрасте. Себорейный дерматит классически проявляется у младенцев как желтоватая «корочка» на голове или дерматит в областях, подверженных опрелостям (подмышки, пах), а также на локтевых сгибах, в подколенных впадинах и пупке. У подростков он проявляется перхотью. Патогенез себорейного дерматита неясен, однако есть теория, что он может быть вызван аномальным воспалительным ответом на комменсальный организм *Malassezia* на участках кожи, богатых сальными железами. Области, на которых появляется себорейный дерматит, включают волосистую часть головы, брови, носогубные складки, наружный слуховой проход и задние ушные складки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Себорейный дерматит у младенцев начинается в первый месяц жизни и сохраняется на протяжении первого года. Его также называют «колыбельной шапочкой», поскольку плотная, жирная, похожая на воск желтоватая чешуя или



РИС. 192.1 Себорейный дерматит («колыбельная шапочка»)

корочка покрывает скальп (рис. 192.1). Она обычно заметна на макушке, но может быть диффузной. Жирные, шелушащиеся эритематозные незудящие пятня и бляшки могут распространяться на лицо и задние ушные складки, а иногда и на все тело. В подгузниковой области могут присутствовать четко ограниченные блестящие, эритематозные бляшки с минимальным шелушением. Гипопигментация может оставаться после того, как пройдет воспаление. Высыпания могут не вызывать симптомов, что помогает отличить себорейный дерматит от атопического, вызывающего зуд.

Классический себорейный дерматит в подростковый период обычно локализуется на скальпе. Легкая форма известна как **перхоть**: тонкие белые сухие чешуйки на волосистой части головы, вызывающие минимальный зуд. Дополнительные симптомы себорейного дерматита варьируют от диффузных плотных шелушащихся областей до фокальных участков, покрытых толстой маслянистой желтой коркой, под которой заметна эритема. Наружный слуховой проход, брови, веки, подмышечная и паховая области также могут быть затронуты. Зуд может быть минимальным или сильным.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для диагностики себорейного дерматита лабораторные и визуализационные исследования не требуются. Посев на грибковые инфекции и тест с гидроксидом калия могут понадобиться, чтобы отличить себорейный дерматит от грибковой инфекции скальпа (см. главу 98).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Себорейный дерматит у младенцев может быть трудно отличить от атопического дерматита; фактически в некоторых случаях заболевания могут накладываться друг на друга. У подростков себорейный дерматит и псориаз скальпа могут иметь сходные проявления, что затрудняет диагноз, особенно если нет других кожных симптомов, которые могут помочь в диагностике. Стойкий, тяжелый и генерализованный себорейный дерматит может указывать на гистиоцитоз клеток Лангерганса. Плохо поддающийся лечению себорейный дерматит, сопровождающийся хронической диареей и «неспособностью к процветанию» (*англ.* Failure to Thrive) может быть признаком десквамативной эритродермии (болезни Лейтера) или синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа).

ЛЕЧЕНИЕ

Себорейный дерматит скальпа, как правило, не имеет симптомов и не требует лечения. Небольшие количества чешуйчатой корки легко удаляются частым мытьем с шампунем. Младенцам с «колыбельной шапочкой» можно осторожно счесывать корочку перед мытьем, предварительно нанеся на кожу головы минеральное или оливковое масло и оставив его на несколько минут. Ежедневное мытье шампунями, содержащими кетоконазол, пиритион цинка, сульфид селена или салициловую кислоту, может устранить корку на скальпе. Себорейный дерматит с воспалительными повреждениями хорошо отвечает на лечение стероидами с низкой активностью дважды в день.

Ответ на лечение обычно достигается быстро. Вторичная бактериальная инфекция встречается, но является редкой. Стойкое заболевание и наличие других осложнений требуют дополнительного обследования для поиска других причин.

ПРОГНОЗ

«Колыбельная шапочка» обычно проходит без лечения в течение первого года жизни. Себорейный дерматит не приводит к необратимой потере волос. Подросткам часто требуется постоянное применение антисеборейных шампуней для контроля перхоти.

ПРОФИЛАКТИКА

Частое мытье, особенно при появлении ранних признаков себорейного дерматита, может помочь остановить его прогрессирование.

ДРУГИЕ ПАПУЛОСКВАМОЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Розовый лишай (розовый питириаз)

Розовый лишай является доброкачественным, самокупирующимся высыпанием, которое может появиться в любом возрасте; пик заболевания приходится на подростковый период. Первым проявлением является единичная розовая овальная бляшка диаметром 2–5 см с чистой центральной частью, так называемая **материнская бляшка**. Материнская бляшка обычно находится на туловище или проксимальной области бедра и может быть принята за грибковое или экзематозное поражение. Спустя 1–2 недели по всему туловищу и на проксимальных конечностях появляется генерализованная сыпь. Множественные овальные или продолговатые, красные или коричневатые пятна, покрытые тонкими чешуйками, обычно расположены параллельно линиям натяжения кожи (**рисунок «рождественской елки»**). Редко высыпания могут иметь другое распределение, локализуясь в подмышечной впадине и паховых складках, или папу-

ло-везикулезный характер. Одновременно с материнской бляшкой могут появиться легкие продромальные симптомы; зуд присутствует в 25% случаев. Длительность заболевания 4–14 недель; симптомы постепенно разрешаются. Остаточная гипер- или гипопигментация может сохраняться еще несколько месяцев. Лечения не требуется, хотя для облегчения зуда могут использоваться пероральные антигистамины, фототерапия и топические кортикостероиды с низкой активностью.

Псориаз

Псориаз является распространенным заболеванием, которое характеризуется четко ограниченными, эритематозными шелушащимися папулами и бляшками. Псориаз встречается в любом возрасте, включая младенческий; в 30% случаев болезнь дебютирует в детстве. Болезнь имеет хроническое, рецидивирующее течение, хотя случаются спонтанные ремиссии. Инфекции (особенно *Streptococcus pyogenes*), стресс, травма или прием препаратов могут вызвать обострение болезни. Существуют различные подтипы псориаза. Самым распространенным типом является **обыкновенный псориаз** (**бляшковидный, вульгарный**), который может быть локальным или генерализованным. Псориатические бляшки красные, круглой формы, с четкими границами диаметром от 1 до 7 см. Они покрыты слюдяными чешуйками, которые образуют толстый слой серебристого цвета; если их удалить, под ними видны точечные кровоизлияния (**признак Ауспитца**). Псориатические бляшки имеют характерное распределение, локализуясь на внешней поверхности локтей и коленей, задней стороне головы, в околопупочной и пояснично-крестцовой области, а также в межъягодичной складке. У детей повреждения могут присутствовать на лице, включая верхнемедиальную поверхность век. Характерно вовлечение ногтей, включающее образование ямок, онихолиз, подногтевой гиперкератоз, и «масляные» пятна (красновато-коричневые подногтевые пятна). Другие формы псориаза включают **каплевидный** (многочисленные мелкие папулы и бляшки, диффузно распределенные по туловищу), **эритродермический** (покрывающий большую площадь тела), **«обратный»** (влажные красные бляшки в складках тела) и **пустулезный** псориаз.

Основой терапии являются топические кортикостероиды. Лечение псориаза пероральными кортикостероидами может вызвать пустулезный псориаз, поэтому его следует избегать. Из-за риска атрофии, растяжек и телеангиэктазий, особенно при использовании в течение длительного времени сильнодействующих фторированных кортикостероидов, необходимо использовать наименее сильные препараты, оказывающие эффект. Топические аналоги витамина D, препараты салициловой кислоты и смолы применяются в сочетании с топическими кортикостероидами. Фототерапия ультрафиолетовым светом УФ-В спектра может использоваться как вторичная терапия у более старших детей. При обширных бляшках, а также при каплевидном, эритродермическом и пустулезном псориазе может потребоваться системная терапия иммуносупрессорами (метотрексатом, циклоспорином, антагонистами фактора некроза опухолей-альфа). Триггеры заболевания должны быть установлены и устранены.

ГЛАВА 193

Пигментные повреждения

Родимые пятна — это термин, описывающий врожденные аномалии кожи. Его не следует использовать как диагностический, поскольку врожденные аномалии кожи значительно отличаются друг от друга по внешнему виду и прогнозу. Дифференциальный диагноз различных родимых пятен представлен в таблице 193.1.

КОЖНЫЙ МЕЛАНОЗ

Наиболее часто встречающимся пигментным повреждением является **меланоз кожи**; он наблюдается у 70–90% младенцев афроамериканского, латиноамериканского, азиатского происхождения, и коренных американцев, и у 5% белых младенцев. Это врожденная аномалия, вызванная захватом меланоцитов дермой во время их миграции из нервного гребня в эпидермис. Хотя большинство таких пятен находится на коже пояснично-крестцовой области («монгольские» пятна), они могут встречаться и на других участках, например на ягодицах, боках, конечностях и, редко, на лице (рис. 193.1). Серо-голубоватые пятна могут быть единичными или множественными, с нечеткими границами, размером до 10 см. Многие пятна постепенно исчезают в течение первых лет жизни; пятна неправильной формы и необычной локализации чаще остаются на всю жизнь.



РИС. 193.1 Кожный гипермеланоз (черный)

ТАБЛИЦА 193.1 Распространенные виды родимых пятен

ЦВЕТ/ВИД	ХАРАКТЕРИСТИКА	ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ДРУГИЕ ОСОБЕННОСТИ
Коричневый/макула или пятно	Макулы «кофе с молоком»	Различная	Возможна связь с генетическими синдромами
Коричневый (< 20 см)/пятно или бляшка	Врожденный меланоцитарный невус	Различная	Низкий риск меланомы
Коричневый (> 20 см) / пятно или бляшка	Гигантский врожденный меланоцитарный невус	Чаще всего туловище	Риск меланомы и нейромеланоза
Коричневый или телесный/ бляшка	Эпидермальный невус	Различная, туловище и шея	Возможно увеличение со временем
Красный/пятно	«Винное» пятно (пламенеющий невус)	Различная, чаще всего лицо	Возможна связь с синдромом Стерджа — Вебера
Красный/пятно	«Лососевое» пятно (простой невус)	Глабелла, веки, задняя часть шеи	Уменьшается или исчезает со временем
Красный/папула или бляшка	Гемангиома	Различная	Возможна связь с гемангиомами печени, дыхательных путей или синдромом PHACE
Серо-голубой/бляшка	Кожный меланоз	Нижняя часть туловища (монгольское пятно); лицо (невус Ота); задняя поверхность плеча (невус Ито)	Невус Ота может ассоциироваться с пигментацией глаз
Сине-фиолетовый/бляшка	Венозная, лимфатическая или смешанная мальформация	Различная	Периодическое опухание и боль
Желто-оранжевый/бляшка	Невус сальных желез	Голова и шея	Внутри могут развиваться злокачественные и доброкачественные опухоли
Желто-оранжевый/папула	Юношеская ксантогранулема	Чаще всего голова и шея	Спонтанно регрессирует
Желто-коричневый/папула или бляшка	Мастоцитома	Различная	Спонтанно регрессирует
Гипертрихоз/бляшка	Гладкомышечная гамартома	Туловище	
Гипертрихоз/опухоль	Плексиформная нейрофиброма	Чаще всего туловище	Ассоциируется с нейрофиброматозом I типа
Белый/пятно	Анемичный невус	Различная	Покраснение и телеангиэктазии вокруг
Белый/пятно	Депигментированный невус	Различная	

МАКУЛЫ «КОФЕ С МОЛОКОМ»

Макулы «кофе с молоком» — это пигментные пятна, которые могут присутствовать у новорожденных, но обычно появляются в детстве (рис. 193.2). Цвет может быть разным — от светло-коричневого до темно-шоколадного. У 1,8% новорожденных и у 25–40% детей обнаруживается от одной до пяти макул, которые не имеют клинического значения. Дети с шестью или более пятнами «кофе с молоком» (до 0,5 см в диаметре до пубертата и более 1,5 см после пубертата), особенно в сочетании с веснушчатостью в подмышечной и паховой области, должны быть обследованы на другие признаки нейрофиброматоза I типа. Другие заболевания, связанные с макулами цвета «кофе с молоком», включают другие формы нейрофиброматоза, синдром Легиуса, туберозный склероз, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта, синдром Нунан и синдром Рассела — Сильвера.



РИС. 193.2 Пятна «кофе с молоком» на ноге

ВРОЖДЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Приблизительно 1–2% детей рождаются с **меланоцитарными невусами**. Мелкие невусы (в отличие от гигантских пигментных невусов) представляют собой коричневые пятна или бляшки, часто овальной или вытянутой формы. Первоначально они могут напоминать макулы «кофе с молоком», но имеют более темную, неравномерную окраску, со временем изменяется их



РИС. 193.3 Врожденный меланоцитарный невус (ягодица)



РИС. 193.4 Врожденный волосатый невус

текстура, возникает приподнятость над кожей, что позволяет отличить эти виды повреждений друг от друга (рис. 193.3). На врожденных меланоцитарных невусах часто вырастают толстые, грубые темные волосы (рис. 193.4). Эти повреждения варьируют по размеру и локализации, но чаще всего являются одиночными. Врожденные меланоцитарные невусы связаны со слегка повышенным риском развития злокачественной меланомы, обычно во взрослом возрасте. Хирургическое удаление может рассматриваться в косметических целях и для снижения риска малигнизации, хотя некоторые пациенты и врачи предпочитают наблюдение хирургическому удалению. Эксцизионная биопсия показана при подозрении на злокачественную трансформацию.

ГИГАНТСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Гигантские врожденные меланоцитарные невусы определяются как невусы, которые во взрослом возрасте достигнут примерно 20 см в длину; у новорожденных их длина составляет до 9 см на голове и шее и 6 см на остальных частях тела. Они могут быть неравномерно окрашенными (от светло-коричневого до черного цвета) пятнами или бляшками, иногда окруженными мелкими макулами или папулами (**сателлитными невусами**). Пораженная кожа может быть гладкой, узловатой или шершавой.

Часто присутствует выраженный темный гипертрихоз. С гигантскими врожденными невусами может быть связан **нейромеланоз**, присутствие меланоцитов в центральной нервной системе. Пациенты могут не иметь симптомов, однако иногда присутствуют гидроцефалия и судороги; у симптоматических пациентов смерть часто наступает в раннем детстве. **Злокачественная меланома** развивается примерно у 2–10% пациентов с гигантскими врожденными меланоцитарными невусами, либо из кожных повреждений, либо из меланоцитов нервной системы. В отличие от мелких и средних меланоцитарных невусов, меланома при гигантских невусах чаще развивается в детстве. Из-за риска злокачественного перерождения и выраженного деформирующего эффекта хирургическое удаление показано для операбельных невусов. Использование метода тканевой экспансии значительно улучшило возможности хирургического удаления крупных повреждений.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Приобретенные меланоцитарные невусы являются распространенными кожными повреждениями. Они могут появиться в любом возрасте, однако наиболее быстро развиваются в препубертатном и подростковом возрасте. Меланоцитарные невусы — круглые или овальные макулы или папулы с четкими краями. Они часто встречаются на лице, верхней части туловища и руках. Основными факторами риска считаются семейная предрасположенность, светлая кожа и воздействие солнечных лучей. Неравномерная окраска, быстрый рост и изменения конфигурации или краев указывают на злокачественную трансформацию и требуют проведения биопсии. Злокачественная меланома в детском возрасте встречается редко; однако в последнее время появилась тревожная тенденция к увеличению заболеваемости, особенно среди подростков, использующих солярии. Важным является информирование детей и их родителей о факторах риска (в частности, о риске воздействия солнечных лучей); использование солнцезащитных средств и раннее распознавание злокачественных изменений.

ГЛАВА 194

Сосудистые аномалии

Сосудистые аномалии делятся на две большие категории: опухоли и мальформации. Сосудистые опухоли характеризуются гиперцеллюлярностью, пролиферацией и ростом. Сосудистые мальформации — это дефекты развития капиллярных, венозных, артериальных и лимфатических сосудов. В отличие от гемангиом, сосудистые мальформации остаются относительно постоянными и очень медленно увеличиваются со временем. Дифференциация этих двух типов является важной, так как они имеют различный прогноз и клиническое значение.

СОСУДИСТЫЕ ОПУХОЛИ

Младенческие гемангиомы

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Объемные образования шеи
Стридор



РИС. 194.1 Гемангиома на груди

Младенческие гемангиомы являются самыми распространенными опухолями мягких тканей в этой возрастной группе и встречаются у 5–10% младенцев в возрасте до 1 года. У новорожденных гемангиомы могут выглядеть как бледные, белые пятнышки с нитевидными телеангиэктазиями. По мере роста опухоль приобретает более узнаваемую форму — ярко-красная дольчатая бляшка или узел (поверхностный тип, рис. 194.1). Гемангиомы, которые находятся глубже под кожей, представляют собой мягкие, теплые на ощупь образования голубоватого цвета (глубокий тип). Часто гемангиомы имеют и поверхностный, и глубокий компонент (смешанный тип). Размер гемангиом варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров; обычно они являются единичными, но у 20% детей обнаруживаются множественные гемангиомы. Гемангиомы преобладают у девочек (соотношение девочек и мальчиков 3 : 1) и чаще встречаются у младенцев с низким весом при рождении. Примерно 55% гемангиом присутствуют при рождении, остальные развиваются в первые недели жизни. Поверхностные гемангиомы достигают своего максимального размера к 6–8 месяцам, глубокие гемангиомы могут расти до 12–14 месяцев. После этого они подвергаются медленному регрессу и исчезают; процесс может занять 3–10 лет.

Несмотря на доброкачественную природу большинства кожных гемангиом, они несут риск функциональных нарушений или имеют уродующий эффект, в зависимости от локализации и размера. Язвы, которые являются наиболее частым осложнением, могут причинять боль и повышают риск инфекции, кровотечения и образования рубцов. Участки, часто ассоциирующиеся с осложнениями, включают область вокруг глаз, губы, кончик носа, подбородок, лицо (крупные повреждения), пах и ягодицы.

Периорбитальные гемангиомы угрожают зрению и требуют тщательного наблюдения. Амблиопия может быть результатом гемангиомы, вызывающей обструкцию зрительной оси или оказывающей давление на глазное яблоко, что приводит к астигматизму. При появлении подобных проблем необходима срочная консультация офтальмолога. Может быть назначено лечение для предотвращения слепоты. Локализация гемангиом ниже голосовых складок (**подсвязочные гемангиомы**) приводит к охриплости и стридору; прогрессирование до респираторной недостаточности может быть быстрым. Симптоматические гемангиомы дыхательных путей развиваются у более 50% младенцев с обширными гемангиомами на подбородке и нижней челюсти (гемангиомы в виде бороды); любой младенец с бородовидной гемангиомой должен быть немедленно направлен на ларингоскопию. Множественные кожные (диффузный гемангиоматоз) и крупные лицевые гемангиомы могут ассоциироваться с висцеральными гемангиомами. Обширные шейно-лицевые гемангиомы могут быть связаны со множественными аномалиями, включая мальформации задней ямки, гемангиомы и артериальные аномалии сосудов головного мозга, коарктацию аорты и пороки сердца, а также аномалии глаз. (синдром PHACE). **Пояснично-крестцовые гемангиомы** указывают на скрытый спинальный дизрафизм с аноректальными и урогенитальными аномалиями (или без таковых). МРТ позвоночника показано всем пациентам с крупными кожными гемангиомами средней линии в пояснично-крестцовой области.

Большинство гемангиом не требует лечения и регрессирует спонтанно, однако при возникновении осложнений показано лечение: пероральный пропранолол или топический тимолол являются основой терапии.

ПИОГЕННАЯ ГРАНУЛЕМА

Пиогенная гранулема является приобретенной доброкачественной сосудистой опухолью, часто наблюдаемой у детей. Первоначально эти опухоли выглядят как розово-красные папулы, которые образуются после небольших травм; в последующие недели они быстро растут, превращаясь в ярко-красные сосудистые папулы, часто на ножке, размером 2–5 мм. Эти повреждения часто имеют вид грануляционной ткани и очень хрупкие. Они могут встречаться на любом участке тела. Но чаще поражаются голова, шея и верхние конечности. При травматизации они сильно кровоточат и часто требуют неотложной медицинской помощи. Наиболее эффективным лечением является хирургическое удаление, хотя для небольших опухолей могут использоваться импульсные лазеры на красителях.

СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Винные пятна

Винные пятна (пламенеющий невус, капиллярные мальформации) являются мальформациями поверхностных капилляров кожи. Эти повреждения обычно присутствуют с рождения и должны считаться необратимыми дефектами развития. Они не увеличиваются после рождения; любой их рост является результатом роста самого ребенка. Винные пятна могут располагаться на любом участке тела, но чаще встречаются на лице. В младенчестве они представляют собой розово-красные макулы и пятна с резкими границами (рис. 194.2). Со временем они темнеют до бордового цвета (цвет портвейна) и их поверхность может утолщаться или становиться неровной. На пятне могут образовываться сосудистые пузыри, которые могут кровоточить. Наиболее эффективным лечением является импульсный лазер на красителе, который вызывает улучшение в 80–90% случаев после нескольких сеансов и может предотвратить осложнения,



РИС. 194.2 Винное пятно на лице

связанные с расширением сосудов. Лечение более эффективно, если проводится в младенческом возрасте. Может произойти избыточный рост кости, находящейся под пятном, что часто наблюдается на лице. Иногда пациентам требуется челюстно-лицевая хирургическая операция для исправления дефекта.

Большинство винных пятен существует изолированно и не указывает на системные мальформации. Редко они связаны с дефектами глаз или с некоторыми нейрокожными синдромами. **Синдром Стерджа — Вебера** (энцефалотригеминальный ангиоматоз) может иметь проявления в виде винного пятна на лице, обычно вдоль кожной траектории первой ветви тройничного нерва. Другие признаки включают лептоменингеальный ангиоматоз, умственную отсталость, судороги, гемипарез противоположной пятну стороны, ипсилатеральную интракортикальную кальцификацию и частые глазные симптомы, такие как буфтальм, глаукома, ангиома сосудистого сплетения, гемианоптические дефекты и атрофия зрительного нерва. Некоторым пациентам приносит пользу противосудорожная терапия и нейрохирургические процедуры. Глаукома может сопутствовать винному пятну на веке, даже в отсутствие синдрома Стерджа — Вебера; таким пациентам требуется пожизненный мониторинг глазного давления.

Синдром Клиппеля — Треноне — Вебера характеризуется триадой из капиллярных и венозных мальформаций, варикозных вен и гиперплазии мягких тканей — и часто костей — пораженной области. Чаще всего поражаются нижние конечности. Винное пятно на позвоночнике редко может быть маркером спинального дизрафизма или внутрипозвоночной сосудистой мальформации.

Простой невус

Простой невус (лососевое пятно, «след от клюва аиста», «поцелуй ангела») — это сосудистое родимое пятно, которое присутствует у 70% здоровых новорожденных. Он представляет собой красное неровное пятно, являющееся результатом расширения капилляров дермы, и обычно находится на задней стороне шеи, веках или глабелле. Большинство невусов исчезают к концу первого года жизни, однако невусы на шее могут сохраняться на всю жизнь. Осмотры взрослого населения подтверждают наличие простых невусов на шее у 25% людей.

ГЛАВА 195

Мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

Мультиформная эритема (МЭ), синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются острыми реакциями гиперчувствительности, которые характеризуются некрозом кожи и слизистых оболочек. Эти синдромы являются реакцией на провоцирующие факторы, обычно инфекционные возбудители или лекарственные препараты. Традиционно считалось, что эти заболевания представляют собой один и тот же патологический процесс, и непоследовательное употребление названий способствует внесению путаницы. Консенсусное определение было опубликовано в 1993 году, и в современной литературе МЭ считается заболеванием, отличным от спектра ССД/ТЭН. Дифференциальный диагноз везикуло-буллезных высыпаний приведен в таблице 195.1.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Везикулы и буллы

МУЛЬТИФОРМНАЯ ЭРИТЕМА

МЭ является распространенным, самокупирующимся синдромом острой гиперчувствительности, который характеризуется резким появлением округлых, темно-красных, четко ограниченных макул и папул с тускло-серым или буллезным центром. Размер варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, но большинство имеет диаметр около 1 см. Классические повреждения при МЭ имеют **форму мишени**, состоящей из трех концентрических колец, из которых наружное — красного цвета, среднее белого, а внутреннее — тускло-красного или фиолетового. Они могут прогрессировать, превращаясь в эдематозные бляшки или волдыри. Образование волдырей имеет ограниченный характер, они занимают не более 10% поверхности тела. Кожные повреждения распределены симметрично и обычно располагаются на кистях, стопах, локтях и коленях. В некоторых случаях наблюдается вовлечение слизистой оболочки глаз, ротовой полости и гениталий.

Большинство случаев МЭ у детей провоцируются инфекцией вирусом простого герпеса, хотя к моменту появления МЭ признаки герпетической инфекции могут уже

ТАБЛИЦА 195.1 Везикуло-буллезные высыпания

ХАРАКТЕР	КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ИНФЕКЦИОННЫЕ	
Бактериальные	
Стафилококковый синдром ошпаренной кожи	Генерализованная, болезненная эритема Признак Никольского Иногда связан с другими инфекциями: остеомиелитом, септический артритом, пневмонией Шелушение и влажная эрозия, особенно на закрытых участках Чаще встречается у детей младше 5 лет
Буллезное импетиго	Локализованные волдыри в результате стафилококковой инфекции
Вирусные	
Простой герпес	Сгруппированные пузырьки на эритематозном основании Рецидивируют на тех же участках — губы, веки, щеки, кисти рук Реактивируется лихорадкой, солнечными лучами, травмой, стрессом
Ветряная оспа	Группы везикул на эритематозном основании («капли росы на лепестках розы») Высококонтагиозна Одновременно присутствуют везикулы на разных стадиях зрелости Связана с лихорадкой
Опоясывающий лишай	Сгруппированные пузырьки на эритематозном основании, ограниченные одним или несколькими соседними дерматомами У детей чаще всего вовлечены грудные дерматомы Обычно одностороннее поражение Жжение, зуд
Инфекция коксакивирусом (синдром рука — нога — рот, вирусная пузырчатка кистей, подошв и полости рта)	Продромы: лихорадка, анорексия, больное горло Овальные волдыри на конечностях, обычно немногочисленные Мелкие овальные эрозии на эритематозном основании на слизистой оболочке рта Высококонтагиозна Пик заболеваемости: конец лета — осень
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	
Мультиформная эритема	Повреждения в форме мишени на конечностях Возможно вовлечение слизистых оболочек Ассоциируется с инфекцией вирусом простого герпеса
Синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	Продромы: лихорадка, головная боль, недомогание, больное горло, кашель, рвота, диарея Обширный эпидермальный некроз с вовлечением слизистых оболочек Часто связан с приемом лекарств (сульфаниламиды, противосудорожные препараты) Симптом Никольского
ВНЕШНИЕ	
Контактный дерматит	Раздражение или аллергия Локализация зависит от раздражителя или аллергена Распределение повреждений помогает определить причину
Укусы насекомых	Иногда после укусов блох или комаров Могут присутствовать геморрагические буллы Часто располагаются линейными или неправильными кластерами Сильный зуд
Ожоги	Неправильной формы и конфигурации Могут быть признаком жестокого обращения Буллы при ожогах второй и третьей степени
Потертости/мозоли	Обычно на конечностях Могут быть связаны с обувью Часто связаны с физической активностью
РАЗНЫЕ	
Пигментная крапивница	Красно-коричневые макулы и папулы, буллезные повреждения встречаются редко Признак Дарье Появляется в младенчестве и спонтанно разрешается в детстве
Кристаллическая потница	Прозрачные, 1–2 мм поверхностные везикулы, расположенные группами Лопаются спонтанно На закрытых участках, преимущественно на шее и в подмышках
Наследственные: буллезный эпидермолиз, недержание пигмента, эпидермолитический гиперкератоз	
Аутоиммунные: линейный IgA дерматоз, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит	

(Модифицировано из: Nopper AJ, Rabinowitz RG. *Rashes and Skin Lesions*. In: Kliegman RM, ed. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. Philadelphia: WB Saunders; 1996.)

исчезнуть. МЭ может также провоцироваться другими инфекционными возбудителями. Обычно достаточно симптоматического лечения. Пероральные антигистаминные препараты могут использоваться для подавления зуда и жжения. Использование системных кортикостероидов является спорным, однако они могут назначаться в тяжелых случаях, когда поражены слизистые оболочки. Противогерпетические препараты не влияют на течение МЭ, хотя дети с рецидивирующим заболеванием могут получать противовирусные средства в качестве профилактики. Прогноз благоприятный, большинство повреждений заживает в течение 2 недель без образования шрамов.

СИНДРОМ СТИВЕНСА — ДЖОНСОНА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ

ССД, ТЭН и их взаимное наложение (ССД/ТЭН) являются тяжелыми, угрожающими жизни состояниями, которые, как считают, представляют собой один патологический континуум. Обычно им предшествуют продромальные признаки: лихорадка, недомогание, респираторные симптомы за 1–14 дней до появления кожных повреждений. Красные макулы возникают внезапно, сливаются в крупные пятна, в основном покрывающие лицо и туловище. Могут присут-

ствовать атипичные кожные повреждения в виде мишеней, поэтому заболевание можно принять за мультиформную эритему, хотя атипичные мишени обычно не имеют характерных трех зон. Кожные повреждения быстро эволюционируют, превращаясь в буллы и области некроза. ССД определяется как отслоение эпидермиса на площади, составляющей менее 10% поверхности кожи, в то время как ССД/ТЭН может захватывать от 10 до 30%, а ТЕН — более 30%. Могут быть поражены любые слизистые оболочки. Верхняя и нижняя губа обычно опухают, покрываются эрозиями и геморрагической коркой. Оставшаяся часть слизистой также может быть вовлечена. На ранней стадии болезни появляются двусторонние инъекции конъюнктивы, которые обычно прогрессируют до эрозий. Эрозии могут появиться также на половых органах (половом члене, влагалище) и в перианальной области. В наиболее тяжелых случаях могут быть вовлечены слизистые оболочки урогенитального тракта, пищевода и трахеи.

Лекарственные препараты являются самой частой причиной ССД/ТЭН у детей. Чаще всего это нестероидные противовоспалительные препараты, сульфонамиды, противосудорожные препараты и антибиотики. Другими провоцирующими факторами являются вирусные инфекции, бактериальные инфекции, сифилис и глубокие грибковые инфекции.

ССД/ТЭН развивается в любом возрасте. Диагноз ставится на основе клинической картины, диагностические тесты отсутствуют. Дифференциальный диагноз включает мультиформную эритему, болезнь Кавасаки и бактериальные заболевания, вызванные токсинами (скарлатину, синдром токсического шока и стафилококковый синдром ошпаренной кожи). У пациентов с болезнью Кавасаки присутствуют инъекции конъюнктивы и гиперемия слизистых оболочек. Некроз слизистых поверхностей не развивается; отсутствуют волдыри, эрозии и корка. При стафилококковом синдроме ошпаренной кожи изменения слизистой оболочки минимальные, боковые эрозии отсутствуют. Волдыри более поверхностные, преимущественно на закрытых участках, подверженных трению. Заболевание, похожее на ССД/ТЭН, может быть вызвано *Mycoplasma pneumoniae*; оно называется «слизисто-кожная болезнь», ассоциированная с *Mycoplasma pneumoniae.*

ССД/ТЭН — серьезное заболевание; в тяжелых случаях ТЭН смертность составляет до 35%. Отмена провоцирующего лекарственного препарата является неотложной мерой. Клинические исследования по использованию медикаментозной терапии не проводились, хотя было предложено использование внутривенного иммуноглобулина на раннем этапе болезни. Вторым существенным компонентом терапии является поддерживающее лечение. Часто требуется мультидисциплинарный подход. Сепсис является основной причиной смертности и осложнений, поэтому важен тщательный уход за ранами, строжайший контроль кожных инфекций и использование антибиотиков по показаниям. Для ускорения процесса заживления вводится парентеральное или назогастральное питание. Необходимы жидкостная поддержка и контроль электролитов. Длительные осложнения связаны в основном со зрительными нарушениями, поэтому важно участие офтальмолога.

ГЛАВА 196

Кожные инфестации

Артроподы распространены в окружающей среде. Хотя многие из них могут укусить или ужалить человека, только некоторые поселяются на человеческой коже. Арахниды (клещи) являются наиболее распространенными паразитами человека и животных; они прорывают в коже ходы и откладывают яйца.

ЧЕСОТКА



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Везикулы и буллы

Чесотка вызывается клещом *Sarcoptes scabiei*. Самка клеща прорывает в эпидермисе ходы и откладывает яйца, которые созревают в течение 10–14 дней. Заболевание является высококонтагиозным; отсутствие симптомов в течение первых 3–4 недель облегчает трансмиссию. У иммунокомпетентных пациентов количество клещей обычно не превышает 10–20 штук.

Клиническая картина варьирует в зависимости от возраста пациента, длительности инфестации и иммунного статуса. Сильный пароксизмальный зуд является характерным признаком, особенно если зуд бывает более сильным, чем можно предположить, исходя из высыпания. У большинства детей высыпания экзематозные, состоящие из красных, покрытых коркой папул и узелков. Классические линейные папулы или ходы часто трудно обнаружить. Распределение повреждений является наиболее надежным диагностическим признаком: папулы находятся в подмышечных впадинах, пупке, паховых складках, на половом члене, подошве и между пальцами рук и ног (рис. 196.1). Младенцы с инфестацией имеют диффузную эритему, шелушение и точечные папулы. Пустулы, везикулы и узелки встречаются у младенцев чаще, чем у более старших детей, и могут быть распределены диффузно. У детей более старшего возраста и взрос-



РИС. 196.1 Чесотка на руке

лых на лице и волосистой части головы инфестации обычно отсутствуют, однако у младенцев эти части тела могут быть поражены. Нодулярные повреждения могут представлять собой активную инфекцию или длительную гиперчувствительную реакцию после излечения. У лиц с иммунодефицитом или неврологическими нарушениями иногда развивается тяжелая форма заболевания, известная как **норвежская,** или **крустозная, чесотка** с инфестацией до 2 миллионов живых клещей одновременно.

Диагноз чесотки подтверждается микроскопической визуализацией клещей, их яиц, личинок или экскрементов в соскобах с пораженной кожи, предварительно обработанной парафином. Биопсия выполняется редко, однако может быть полезной, если повреждения становятся нодулярными.

Излечение достигается путем нанесения на 12 часов (на ночь) крема с 5%-ным перметрином на все тело. Перметрин неэффективен против яиц, поэтому лечение необходимо повторить через неделю для уничтожения любых вылупившихся особей. Все члены семьи и лица, находившиеся в контакте с больным, должны пройти аналогичное лечение, даже если у них отсутствуют симптомы. Постельное белье, полотенца, одежда, использовавшиеся в течение двух дней, предшествующих лечению, должны быть выстираны в машине в горячей воде и подвергнуты машинной сушке при высокой температуре; высокая температура наиболее эффективно уничтожает клещей. Вещи, которые нельзя простирать в машине, необходимо хорошо просушить или поместить в запечатанный пластиковый пакет на 7 дней.

Редко пораженная кожа может быть вторично инфицирована бактериями. В отличие от педикулеза, чесоточные клещи не являются векторами инфекций. Зуд может сохраняться в течение 7–14 дней после успешной терапии из-за длительной реакции гиперчувствительности, которая не будет показателем неэффективности терапии. Признаком неадекватного лечения является появление новых повреждений кожи.

ПЕДИКУЛЕЗ

Существует три вида человеческих вшей: *Pediculus humanus capitis,* **головная вошь**; *Phthirus pubis,* **лобковая вошь**; *Pediculus humanus humanus (*также известная как *Pediculus humanus corporis)*, **платяная вошь**. Вши являются бескрылыми насекомыми размером 2–4 мм, не умеющими летать и прыгать. Трансмиссия осуществляется при непосредственном контакте с зараженным лицом. Реже заражение происходит через фомиты или персональные принадлежности, такие как щетки для волос, расчески или головные уборы.

Педикулез отличается от чесотки тем, что вошь поселяется в волосах или в одежде и периодически питается кровью хозяина, прокалывая кожу. Укус вызывает образование маленькой уртикарной папулы и зуд. Головная вошь живет близко к коже; продолжительность жизни около 30 дней. Самка откладывает 100–400 яиц (гнид), прикрепляя их к стволу волоса на расстоянии примерно 6 мм от кожи.

Головная вошь является наиболее распространенным видом у младших школьников. Инфестация не зависит от гигиены и не является более распространенной у детей с длинными или жирными волосами. По оценкам, от 6 до 12 миллионов американцев и 1–3% населения в развитых странах ежегодно заражаются головным педикулезом. В США головной педикулез редко встречается у афроамериканцев и более распространен у девочек, вероятно, из-за того, что они играют в более тесном контакте друг с другом, чем мальчики.

Лобковая вошь передается при половом контакте. Наличие лобковых вшей у детей может быть признаком сексуального насилия. Наличие платяных вшей является признаком плохой гигиены: редкого мытья и нечастой смены одежды.

Зуд, если он присутствует, является основным симптомом. Головной педикулез обычно вызывает зуд за ушами или на задней стороне шеи или ощущение «ползания» по скальпу. Лобковый педикулез вызывает зуд в паху. Вовлечение ресниц у детей может вызвать образование корки и блефарит. Педикулез, вызываемый платяными вшами, вызывает зуд, который из-за постоянного расчесывания может привести к лихенизации или вторичной бактериальной инфекции. Могут присутствовать экскориации и корка с или без ассоциированной регионарной лимфаденопатии.

Инфестация головными вшами может быть бессимптомной и редко вызывает осложнения. Диагноз подтверждается визуализацией живых организмов. Расческа с тонкими зубьями более эффективно позволяет поймать вошь, чем рассматривание волос.

Влажное расчесывание занимает больше времени, но сухое может вызвать образование статического электричества, которое может сбросить вошь с расчески.

Гниды представляют собой отложенные яйца вшей. Жизнеспособные гниды имеют целостную оболочку, закрывающую неприкрепленный конец и развивающуюся вошь внутри. **Коричневые гниды**, расположенные близко к основанию волоса, указывают на активную инфестацию. **Белые гниды**, расположенные дальше от основания волоса (4 см и более), свидетельствуют о перенесенной инфестации. Поскольку нежизнеспособные гниды могут оставаться прикрепленными к волосам в течение недель или месяцев после лечения, у многих детей с гнидами на волосах нет активной инфестации.

Лечение головных вшей является противоречивым, поскольку паразиты выработали резистентность ко многим известным средствам. Перметрин (1%) и продукты на основе пиретрина (0,17–0,33%) (пиретроиды) являются безрецептурными препаратами. Поскольку 20–30% яиц могут выжить после одного лечения, второе должно последовать через 9–10 дней. Резистентность к пиретроидам сейчас на подъеме. Лосьон с малатионом (0,5%), лосьон с бензиловым спиртом (5%), топическая суспензия со спиносадом (0,9%) и лосьон с ивермектином (0,5%) могут использоваться как альтернатива в резистентных случаях.

Все члены семьи должны пройти проверку на педикулез и лечение (если обнаружены живые вши) для снижения риска повторной инфестации. Постельное белье, полотенца, одежда, использовавшиеся в течение двух дней, предшествующих лечению, должны быть выстираны в машине в горячей воде и подвергнуты машинной сушке при высокой температуре. Вещи, не подлежащие машинной стирке, необходимо хорошо просушить, или поместить в запечатанный пластиковый пакет на две недели. Щетки для волос и расчески следует залить средством для мытья посуды или

медицинским спиртом и оставить на 1 час. Ковры, мебель, матрасы и автомобильные сиденья необходимо тщательно пропылесосить.

Удаление вручную гнид, оставшихся после лечения, не обязательно, чтобы предотвратить распространение. Дети, прошедшие лечение от головного педикулеза, могут вернуться в школу сразу же после завершения первого эффективного курса терапии или первого влажного расчесывания независимо от присутствия оставшихся гнид. Нет данных о том, что требование возвращения в школу без гнид (nit-free policy) снижает трансмиссию. Если такое требование существует, лучше всего вычесывать гниды из влажных волос металлической расческой с тонкими зубьями.

Экскориации могут вторично инфицироваться кожными бактериями, обычно *Staphylococcus* и *Streptococcus.* Платяная вошь является переносчиком потенциально серьезных инфекций, включая **эпидемический тиф**, вызываемый *Rickettsia prowazekii*; **переносимую вшами возвратную лихорадку**, вызываемую *Borrelia recurrentis*; и **окопную лихорадку**, вызываемую *Bartonella quintana*. Эти инфекции в США являются редкими. В отличие от платяных вшей, головные и лобковые вши не связаны с переносом инфекций.

Рекомендуемая литература

Eichenfield LF, Frieden IJ. *Neonatal and Infant Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2015.

Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013; 131: S163–S186.

Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 116–132.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 338–351.

Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 1069–1083.

Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.

Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 945–973.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 188

Дерматологическая оценка

- Распространенные кожные заболевания в педиатрии включают атопический дерматит, импетиго, грибковое поражение кожи головы, обыкновенное акне, обыкновенные бородавки и себорейный дерматит.
- Для постановки диагноза важным является сбор анамнеза, включая возраст пациента, время появления симптомов, длительность, прогрессирование, ассоциированные кожные симптомы (боль, зуд), предыдущее лечение и сопровождающие системные проявления (лихорадка, недомогание, потеря веса).
- Характеристика и описание первичных и вторичных кожных повреждений важны для постановки диагноза и коммуникации с врачами других специальностей.

ГЛАВА 189

Акне

- Обыкновенное акне является самым распространенным кожным заболеванием среди подростков.
- Патогенез акне включает повышенную продукцию сального секрета, гиперкератоз и бактериальную пролиферацию. Лечение направлено на сокращение этих факторов.

ГЛАВА 190

Атопический дерматит

- Атопический дерматит является самым распространенным кожным заболеванием у детей и ассоциируется с аллергическим ринитом, астмой и пищевой аллергией. В развитии атопического дерматита играют роль как генетические, так и внешние факторы.
- Лечение атопического дерматита направлено на уменьшение воспаления.
- Осложнения атопического дерматита включают вторичное импетиго и герпетическую экзему.

ГЛАВА 191

Контактный дерматит

- Контактный дерматит является реакцией гиперчувствительности замедленного типа (тип IV), которая развивается после непосредственного контакта с раздражающим веществом (контактный дерматит, вызванный раздражением) или аллергеном у лиц, имеющих предрасположенность.
- Пеленочный дерматит представляет собой контактный дерматит, вызванный раздражением от контакта с мочой и фекалиями; он часто осложняется вторичным кандидозом или бактериальной инфекцией.
  - Дифференциальный диагноз пеленочного дерматита включает псориаз, себорейный дерматит и гистиоцитоз клеток Лангерганса. В тяжелых, рефрактерных случаях необходимо направление к детскому дерматологу.
- Лечение контактного дерматита состоит в избегании контакта с раздражающими веществами и аллергенами и использовании топических кортикостероидов.

ГЛАВА 192

Себорейный дерматит

- Себорейный дерматит является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, которое про-

является в виде «колыбельной шапочки» или дерматита в складках кожи, подверженных опрелостям, у младенцев и в виде перхоти у подростков.
- Патогенез себорейного дерматита неясен, но есть теория, что это аномальный воспалительный ответ на комменсальный организм *Malassezia* на участках кожи с повышенной плотностью сальных желез.
- Лечение себорейного дерматита обычно не требуется, но при необходимости могут использоваться масла, шампуни и топические стероиды.
- Розовый лишай (питириаз) представляет собой доброкачественные, самокупирующиеся высыпания, начинающиеся с материнской бляшки, которая предшествует генерализованным высыпаниям на туловище и конечностях.
- Псориаз является распространенным папулосквамозным заболеванием с различными подтипами, включая обыкновенный (бляшковидный), каплевидный эритродермический и пустулезный псориаз.
  - Лечение псориаза включает топические кортикостероиды, топические аналоги витамина D, салициловую кислоту; препараты, содержащие смолы; фототерапию и системные иммуносупрессоры.

ГЛАВА 193
Пигментные повреждения

- Кожный меланоз является самым частым пигментным повреждением кожи. Серо-голубоватые повреждения обычно располагаются на пояснично-крестцовой области, ягодицах, боках, конечностях и, редко, на лице.
- Макулы «кофе с молоком» представляют собой пятна, имеющие цвет от светло-коричневого до темно-шоколадного и встречающиеся у здоровых новорожденных и детей.
  - Дети с шестью и более пятнами (0,5 см до пубертата и свыше 1,5 см после пубертата), особенно в сочетании с веснушчатостью в подмышках и в паху, должны быть обследованы на дополнительные признаки нейрофиброматоза I типа.
  - Другие заболевания, связанные с пятнами «кофе с молоком» включают другие формы нейрофиброматоза, синдром Легиуса, туберозный склероз, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта, синдром Нунан и синдром Рассела — Сильвера.
- Врожденные меланоцитарные невусы, особенно гигантские, несут повышенный риск нейромеланоза и злокачественной меланомы. Гигантские меланоцитарные невусы имеют длину более 20 см у взрослых, а у новорожденных — 9 см на голове и шее и 6 см — на остальных частях тела.

ГЛАВА 194
Сосудистые аномалии

- Младенческие гемангиомы являются самым распространенным видом опухолей мягких тканей у младенцев и могут быть поверхностными, глубокими и смешанными.
  - Они спонтанно регрессируют после быстрой фазы роста.
  - Они не требуют лечения, если не вызывают симптомов, не связаны с риском функциональных нарушений и не приводят к косметическим дефектам. При симптоматических гемангиомах основой лечения является пропранолол.
- Младенческие гемангиомы могут быть связаны с вовлечением висцеральных органов и ассоциироваться с другими аномалиями.
  - При бородовидной гемангиоме необходимо обследование на наличие гемангиомы дыхательных путей.
  - Крупные пояснично-крестцовые гемангиомы должны быть обследованы с помощью магнитно-резонансной томографии позвоночника.

ГЛАВА 195
Мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

- Мультиформная эритема (МЭ) является распространенным самокупирующимся острым синдромом гиперчувствительности, который характеризуется резким появлением округлых, темно-красных макул и папул, имеющих четкие границы и тускло-серый или буллезный центр (таргетоидов).
  - МЭ может быть спровоцирована инфекцией (чаще всего вирусом простого герпеса) или приемом лекарственных препаратов.
- Синдром Стивенса — Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и их взаимное наложение (ССД/ТЭН) являются тяжелыми, угрожающими жизни заболеваниями, которые, как полагают, относятся к одному патологическому континууму. Они провоцируются приемом лекарственных препаратов.
  - ССД определяется как отслоение эпидермиса на площади, составляющей менее 10% поверхности кожи, в то время как ССД/ТЭН может захватывать от 10 до 30%, а ТЭН — более 30% поверхности кожи.

ГЛАВА 196
Кожные инфестации

- Чесотка вызывается чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei.*
  - Излечение достигается путем нанесения на 12 часов (на ночь) крема с 5%-ным перметрином на все тело. Процедуру повторяют через одну неделю. Все члены семьи и лица, контактировавшие с больным, должны пройти аналогичное лечение, даже если у них нет симптомов.
- Лечение чесотки и педикулеза включает обработку бытовых предметов: машинную стирку (в горячей воде) и машинную сушку (при высокой температуре) постельного белья, полотенец и одежды, использовавшихся в течение двух дней, предшествовавших лечению. Вещи, которые нельзя постирать в машине, должны быть высушены насухо и помещены в запечатанный пластиковый пакет на 7 дней (при чесотке) или на 14 дней (при педикулезе).

ОРТОПЕДИЯ

Кевин Д. Уолтер | Дж. Ченинг Тассон

ГЛАВА 197

Ортопедическая оценка

Врач-педиатр должен понимать особенности роста и развития опорно-двигательной системы, а также распространенные ортопедические термины (таблица 197.1). Врач должен уметь распознавать механизмы врожденных и приобретенных ортопедических нарушений (таблица 197.2).

ТАБЛИЦА 197.1	Распространенные ортопедические термины
Абдукция (отведение)	Движение от средней линии
Аддукция (приведение)	Движение по направлению к средней линии или с пересечением средней линии
Апофиз	Центр роста кости, имеющий мышечное прикрепление, но не считающийся ростовой пластинкой (например, бугорок большеберцовой кости)
Артроскопия	Хирургическое исследование сустава с использованием артроскопа
Артропластика	Хирургическая реконструкция сустава
Артротомия	Хирургическое рассечение сустава (открытая процедура)
Деформация	Изменение конечности, туловища или головы вследствие воздействия механической силы
Вывих	Смещение кости в суставе
Эквинус	Изгиб в сторону подошвы передней, задней части стопы или всей стопы
Антеверсия бедра	Увеличение угла головки и шейки бедра по отношению к фронтальной плоскости
Мальформация	Дефект развития, образовавшийся во время фетальной жизни (например, синдактилия)
Остеотомия	Хирургическое разделение кости
Полая стопа (pes cavus)	Чрезмерно приподнятая средняя часть свода стопы
Плоская стопа (pes planus)	Чрезмерно уплощенная стопа
Ротация внутренняя	Поворот внутрь (к средней линии)
Ротация наружная	Поворот наружу (от средней линии)
Подвывих	Неполная потеря контакта между двумя суставными поверхностями
Торсия большеберцовой кости	Поворот большеберцовой кости внутрь или наружу
Вальгус	Наклон кости или сустава по направлению к средней линии
Варус	Наклон кости или сустава в направлении от средней линии

РОСТ И РАЗВИТИЕ

Концы длинных костей у ребенка с незрелым скелетом содержат более высокую пропорцию хрящевой ткани, чем у взрослого (рис. 197.1 и 197.2). Высокое содержание хряща делает кость чрезвычайно уязвимой для травм и инфекций (особенно метафиз).

Ростовая пластинка ответственна за рост длинных костей в длину. Суставной хрящ позволяет концам длинных костей увеличиваться и отвечает за рост более мелких костей, таких как кости предплюсны. Надкостница (периост) обеспечивает рост кости в толщину. Травмы, инфекции, дефицит питательных веществ (рахит), врожденные ошибки метаболизма (мукополисахаридозы) и другие заболевания (почечный канальцевый ацидоз, гипотиреоз) влияют на каждый из процессов роста и вызывают определенные дефекты.

ТАБЛИЦА 197.2	Механизмы распространенных педиатрических ортопедических проблем	
КАТЕГОРИЯ	**МЕХАНИЗМ**	**ПРИМЕРЫ**
ВРОЖДЕННЫЕ		
Мальформация	Тератогенез до 12 недель гестации	Расщелина позвоночника (spina bifida)
Разрушение	Пережатие амниотическим тяжем Инфекция плода вирусом ветряной оспы	Ампутация конечности Шрам/атрофия конечности
Деформация	Компрессия шеи	Кривошея
Дисплазия	Аномальный клеточный рост или метаболизм	Несовершенный остеогенез Дисплазия скелета
ПРИОБРЕТЕННЫЕ		
Инфекции	Пиогенно-гематогенное распространение	Септический артрит, остеомиелит
Воспаление	Реакция «антиген — антитело» Иммуно-опосредованное	Системная красная волчанка Ювенильный идиопатический артрит
Травмы	Механическое воздействие, чрезмерное использование	Жестокое обращение, спортивные травмы, непреднамеренные травмы, переломы, вывихи, тендинит
Опухоли	Первичные опухоли костей Метастазы других опухолей Опухоли костного мозга	Остеосаркома Нейробластома Лейкоз, лимфома

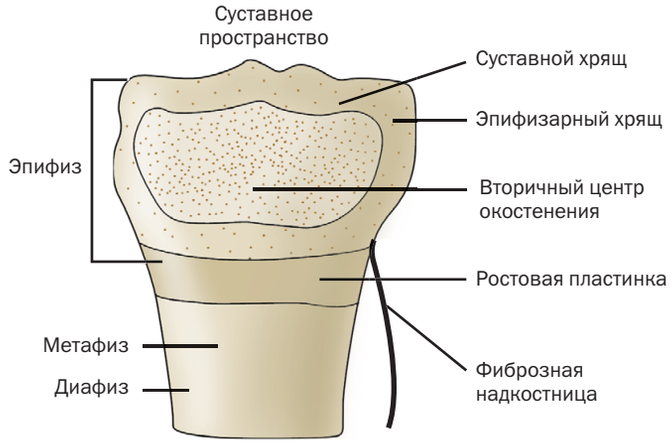


РИС. 197.1 Схема строения длинной кости

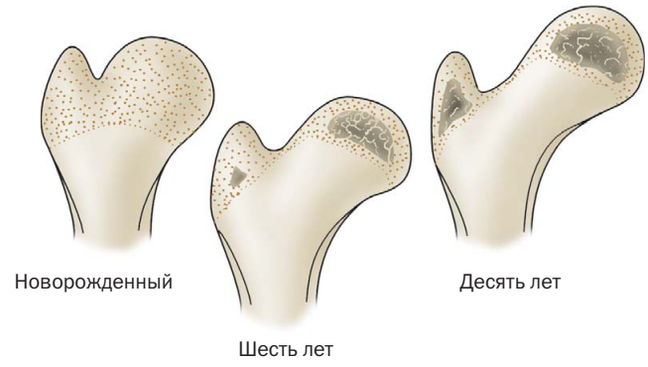


РИС. 197.2 Концы длинных костей в разном возрасте. Область мелких точек представляет хрящевую ткань, затемненные области — зоны окостенения. (Источник: Tachjidan MO, *Congenital Dislocation of the Hip*. New York: Churchill Livingstone; 1982: 105.)

ОСНОВНЫЕ ВЕХИ РАЗВИТИЯ

Неврологическое созревание, отмеченное формированием определенных двигательных навыков, является важным для развития мышечно-скелетной системы (см. раздел 2). Неврологические нарушения могут вызвать вторичные мышечно-скелетные аномалии (например, контрактуры конечностей при мышечной атрофии Дюшенна). Таким образом, нормальное моторное развитие должно быть включено в определение нормальной мышечно-скелетной системы.

Младенцы

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках, О-образные ноги, Х-образные ноги

Внутриутробное положение плода может повлиять (временно или необратимо) на углы и торсии костей скелета, особенно нижних конечностей (рис. 197.3). Бедра новорожденного повернуты кнаружи. Часто встречаются плоскостопие (pes planus) и варусное колено. Младенцы обычно рождаются в согнутом положении, которое переходит в нейтральное в первые 4–6 месяцев жизни. Стопа часто плоская и при рождении подвернута; лодыжка может быть повернута внутрь, и передняя часть стопы приведена по сравнению с задней. Боковой край стопы должен быть выпрямлен, даже при дорсифлексии, чтобы считаться вторичным по отношению к внутриутробному положению.

Голова и шея также могут принять неправильное внутриутробное положение. Позвоночник и верхние конечности страдают реже. К возрасту 3–4 лет дефекты, связанные с внутриутробным положением, обычно исправляются.

Походка

Нормальная походка имеет фазу опоры и фазу переноса, при этом каждая нога должна иметь симметричное время для каждой фазы. Фаза опоры составляет 60% походки и начинается с контакта стопы (обычно пятки) с поверхностью и заканчивается отрывом носка. Во время фазы переноса (40%) стопа оторвана от поверхности. Цикл ходьбы представляет собой промежуток между фазами опоры одной ноги.

Дети обычно начинают ходить до возраста 18 месяцев. Их походка является нестабильной, характеризуется короткими быстрыми шагами; сопутствующие движения рук отсутствуют. Координация походки со временем улучшается, и нормальная походка обычно устанавливается к тому времени, когда ребенок идет в начальную школу.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках

Хромающий ребенок

Дифференциальный диагноз хромоты у ребенка зависит от возраста и наличия или отсутствия боли при ходьбе (таблица 197.3). Средняя ягодичная мышца стабилизирует таз во время фазы опоры, не позволяя ему опережать ногу во время фазы переноса. **Анталгическая походка** представляет собой болезненную хромоту; фаза опоры и шаг больной ноги укорачиваются, чтобы уменьшить дискомфорт при переносе веса на пораженную ногу. **Походка Тренделенбурга** имеет нормальную фазу опоры, но характеризуется избыточным раскачиванием туловища при ходьбе. **Походка вразвалку** вызвана двусторонней слабостью ягодичных мышц.

Ходьба на носочках часто встречается у маленьких детей, только начавших ходить. Обследование требует любой ребенок старше 3 лет, у которого сохраняется такая походка. Хотя чаще всего это просто привычка, следует рассмотреть вероятность нейромышечного заболевания (церебральный паралич, синдром фиксированного спинного мозга), контрактуры ахиллова сухожилия или разной длины ног.

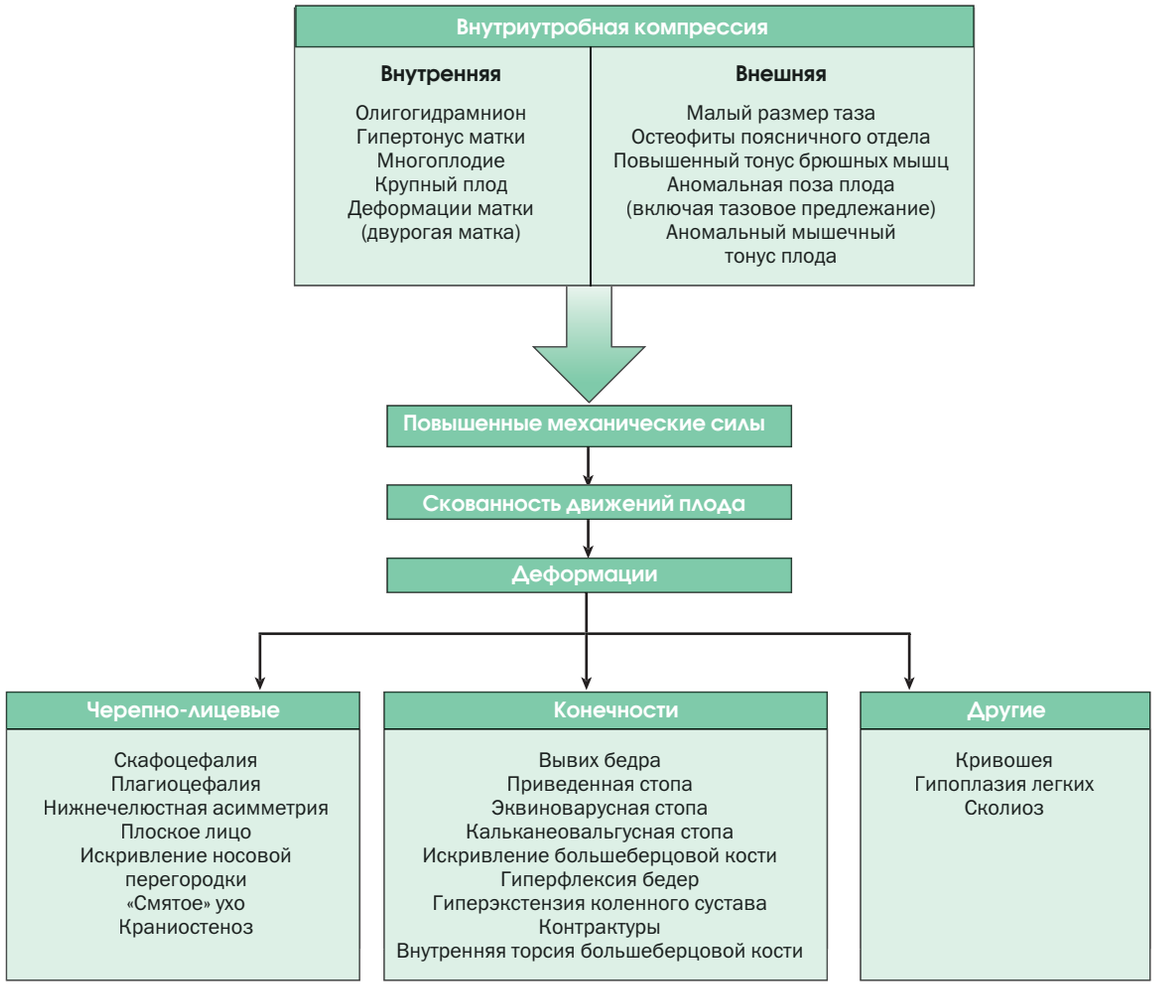


РИС. 197.3 Деформационные аномалии, являющиеся результатом внутриутробной компрессии

ТАБЛИЦА 197.3 Дифференциальный диагноз хромоты у детей

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
Дети, недавно начавшие ходить: 1–3 года	*Болезненная хромота* Септический артрит и остеомиелит Транзиторный моноартикулярный синовит Скрытая травма (перелом) Межпозвонковый дискит Злокачественная опухоль *Безболезненная хромота* Врожденная дисплазия тазобедренного сустава Нейромышечное заболевание Церебральный паралич Разная длина ног	Подростки: от 11 лет до зрелости	*Болезненная хромота* Септический артрит, остеомиелит, миозит Транзиторный моноартикулярный синовит Травма Ревматологические заболевания Эпифизеолиз головки бедренной кости: острый, нестабильный Злокачественная опухоль *Безболезненная хромота* Эпифизеолиз головки бедренной кости: хронический, стабильный Врожденная дисплазия тазобедренного сустава: дисплазия вертлужной впадины Разная длина ног Нейромышечное заболевание
Дети: 3–11 лет	*Болезненная хромота* Септический артрит, остеомиелит, миозит Транзиторный моноартикулярный синовит Травма Ревматологические заболевания Ювенильный идиопатический артрит Межпозвонковый дискит Злокачественная опухоль *Безболезненная хромота* Врожденная дисплазия тазобедренного сустава Болезнь Легга — Кальве — Пертеса Разная длина ног Нейромышечное заболевание Церебральный паралич Мышечная дистрофия (Дюшенна)		

ГЛАВА 198

Переломы

Переломы составляют 10–15% детских травм. Анатомические, биомеханические и физиологические различия между детьми объясняют уникальные особенности переломов и их лечения. Специальная терминология для описания переломов приведена в таблице 198.1.

Детский скелет имеет более высокую долю хрящевой ткани и более толстую, мощную и активную надкостницу, способную вырабатывать костную мозоль быстрее, чем у взрослых. Толстая надкостница снижает количество переломов со смещением и стабилизирует перелом после вправления. Благодаря высокому содержанию хряща незрелый детский скелет способен выдерживать бóльшую силу до того, как деформироваться или сломаться, чем кости взрослых. По мере взросления скорость заживления замедляется, приближаясь к взрослой.

ВИДЫ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Компрессионный веретенообразный перелом происходит при сдавливании кости; костная кора фактически не ломается. Эти переломы обычно происходят в метафизах и являются стабильными переломами, которые заживают примерно за 4 недели при обеспечении неподвижности. Распространенным примером является падение на вытянутые руки, которое приводит к компрессионному перелому дистального отдела лучевой кости.

Полный перелом происходит, когда костная кора сломана с обеих сторон. Это распространенный вид перелома и может классифицироваться как оскольчатый, косой, поперечный или спиральный в зависимости от направления линии перелома.

Перелом по типу «зеленой ветки» происходит, когда кость оказывается под углом, превышающим границы пластической деформации. Кость надламывается со стороны напряжения и деформируется со стороны воздействия силы; при этом сила недостаточна, чтобы вызвать полный перелом (рис. 198.1).

При **изогнутом переломе** на рентгенограмме не видна линия перелома, но кость согнута под углом, превышающим границы пластической деформации. Это не истинный перелом, но он заживает с периостальной реакцией.

ТАБЛИЦА **198.1** Полезные термины, описывающие переломы

Полный	Фрагменты кости полностью отделены друг от друга
Неполный	Фрагменты кости частично соединены
Линейный	Линия перелома параллельна оси длинной кости
Поперечный	Линия перелома расположена под прямым углом к оси длинной кости
Косой	Линия перелома расположена по диагонали к оси длинной кости
Спиральный	Скручивание кости вдоль продольной оси
Оскольчатый	Перелом, который приводит к образованию нескольких костных фрагментов
Вколоченный	Фрагменты кости входят один в другой
Ангуляция	Фрагменты кости расположены под углом друг к другу
Ротация	Фрагменты костей повернуты вдоль своей оси
Укорочение	Концы сломанной кости накладываются друг на друга
Открытый	Концы сломанной кости протыкают кожу

Переломы ростовых пластинок

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Боль в конечностях

Переломы, затрагивающие ростовую пластинку, составляют около 20% переломов у пациентов с незрелым скелетом. Эти переломы более распространены у мальчиков (соотношение мальчиков и девочек 2 : 1). Пик приходится на возраст 13–14 лет у мальчиков и 11–12 лет у девочек. Дистальный отдел лучевой, большеберцовой и малоберцовой костей являются наиболее частыми локализациями переломов.

Связки часто заходят на эпифиз. Таким образом, травматические силы, действующие на конечность, могут передаваться на ростовую пластинку, которая биомеханически не так сильна, как метафиз; это может привести к перелому по тому же механизму, который вызывает растяжение у взрослых. Ростовая пластинка наиболее подвержена торсионным и ангуляционным силам.

Переломы ростовой пластинки описываются с использованием **классификации Салтера — Харриса**, которая позволяет получить прогностическую информацию относительно преждевременного закрытия зоны роста и плохого функционального результата. Чем выше номер типа, тем больше вероятность, что у пациента разовьются осложнения. Выделяют пять основных групп (рис. 198.2).

- Тип I: поперечный перелом ростовой пластинки; нарушения роста не характерны;



РИС. 198.1 Перелом по типу «зеленой ветки» представляет собой неполный перелом. (Модифицировано из: White N, Sty R. Radiological evaluation and classification of pediatric fractures. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2002; 94–105.)

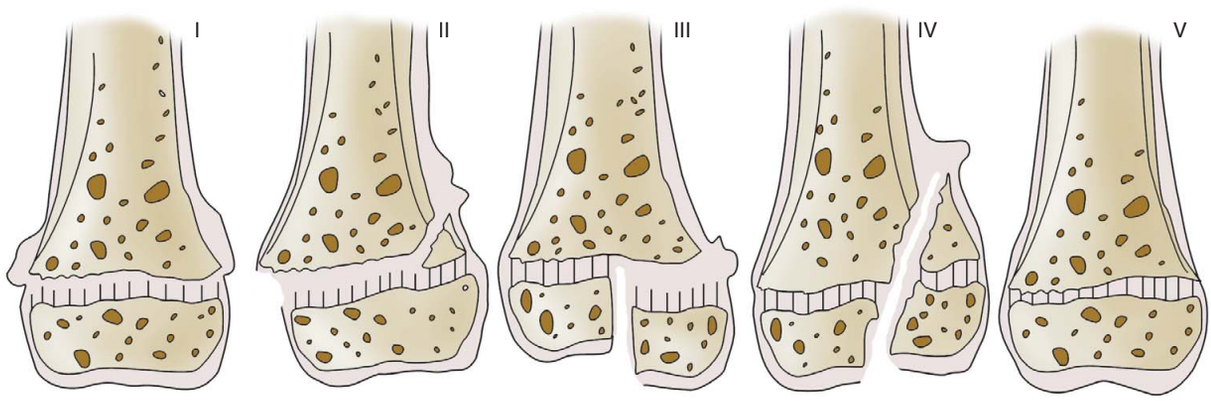


РИС. 198.2 Типы повреждения ростовой пластинки по классификации Салтера и Харриса (см. описание типов I–V в тексте). (Источник: Salter RB, Harris WR. Injuries involving the epiphyseal plate. *J Bone Surg Am*. 1963; 45: 587–622.)

- Тип II: перелом проходит через часть ростовой пластинки и метафиз; самый распространенный тип перелома Салтера — Харриса (75%);
- Тип III: перелом проходит через часть ростовой пластинки и эпифиз в сустав и может привести к осложнениям из-за внутрисуставного компонента и нарушения растущей или гипертрофированной зоны ростовой пластинки;
- Тип IV: перелом проходит через метафиз, ростовую пластинку и эпифиз с высоким риском осложнений;
- Тип V: раздробленная травма ростовой пластинки с плохим функциональным прогнозом.

Переломы типов I и II часто лечатся закрытым вправлением и не требуют идеального выравнивания концов. Главным исключением из типа II является перелом дистального отдела бедренной кости, который может быть связан с неблагоприятным исходом, если не провести точное анатомическое выравнивание концов перелома. Переломы типа III и IV требуют анатомического выравнивания для успешного лечения. Переломы типа V являются редкими и часто приводят к преждевременному закрытию зоны роста.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ У ДЕТЕЙ

Большинство педиатрических переломов лечится закрытыми методами. Некоторые переломы требуют закрытого вправления для выравнивания костных концов. Около 4% переломов требуют внутренней фиксации. Пациентам с открытыми зонами роста чаще требуется внутренняя фиксация, если у них один из следующих переломов:

- перелом эпифиза со смещением;
- внутрисуставной перелом со смещением;
- перелом у ребенка со множественными травмами;
- открытый перелом;
- нестабильный перелом.

Целью внутренней фиксации является улучшение и поддержание анатомического положения костей. Это обычно достигается использованием спиц Киршнера, стержней Штейнмана и кортикальных винтов с последующей наружной иммобилизацией с помощью гипсовой повязки до тех пор, пока перелом не срастется. После заживления фиксирующие средства обычно удаляются, чтобы предотвратить их врастание в костную мозоль и повреждение ростовой пластинки.

Наружная фиксация без гипса может потребоваться при переломах костей таза, вызывающих гемодинамическую нестабильность. Переломы, ассоциированные с потерей мягких тканей, ожогами и нейроваскулярным повреждением, лучше заживают при наружной фиксации.

ОСОБЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

Ремоделирование

Ремоделирование переломов происходит в результате сочетания реабсорбции периоста и образования новой кости. Многие педиатрические переломы не требуют точного анатомического выравнивания для адекватного заживления. Маленькие пациенты обладают более высоким потенциалом для ремоделирования. Переломы, затрагивающие метафиз рядом с ростовой пластинкой могут подвергаться большему ремоделированию. Переломы с образованием угла в плоскости движения также хорошо ремоделируются. Внутрисуставные переломы с ангуляцией, переломы диафиза со смещением, переломы с ротацией и переломы с деформацией не в плоскости движения ремоделируются хуже.

Избыточный рост

Избыточный рост происходит в длинных костях в результате увеличенного притока крови, связанного с процессом заживления. Переломы бедра у детей до 10-летнего возраста часто приводят к перерастанию кости на 1–3 см. По этой причине точное сведение концов сломанной кости не всегда показано при переломах бедра и длинных костей. У детей старше 10 лет избыточный рост не так распространен, поэтому показано точное (конец к концу) выравнивание сломанной кости.

Прогрессирующая деформация

Переломы и травмы ростовой пластинки могут привести к ее преждевременному закрытию. Если закрытие частичное, последствием может быть угловая деформация. При полном закрытии может произойти укорочение конечности. Наиболее часто это происходит при переломах дистального отдела бедренной кости и дистальной и проксимальной частей большеберцовой кости.

Нейроваскулярное повреждение

Переломы и смещения могут повредить близлежащие кровеносные сосуды и нервы. Наиболее частой локализацией является дистальная плечевая кость (**надмыщелковый перелом**) и колено (смещение и перелом ростовой пластинки). Необходимо выполнить тщательное нейроваскулярное обследование дистальнее перелома и задокументировать результаты (пульс, чувствительность, двигательная функция).

Компартмент-синдром

Компартмент-синдром является неотложной ортопедической ситуацией, которая возникает в результате кровотечения и отека мягких тканей, вызывающих сдавливание внутри фасциального пространства конечности. Это может привести к мышечной ишемии и нейроваскулярным нарушениям, если не произвести хирургическую декомпрессию. Наиболее частые локализации включают нижние конечности (перелом большеберцовой кости) и верхние конечности (надмыщелковый перелом).

У пациентов развивается сильная боль, затем потеря чувствительности в дерматомах, иннервируемых нервами, локализованными в пораженном пространстве. Симптомы включают опухание и сдавливание фасциального компартмента и боль при пассивном растяжении. Иногда это происходит под гипсовой повязкой; в частности, синдром может развиться, если гипс наложен слишком туго. Важно проинформировать всех пациентов с переломами о признаках компартмент-синдрома и убедиться, что они знают о необходимости неотложного медицинского вмешательства в такой ситуации.

Переломы у детей, начавших ходить

Переломы у детей, начавших ходить (toddler's fracture), обычно представляют собой перелом дистальной большеберцовой кости без перелома малоберцовой. Часто при этом отсутствуют заметная травма. Переломы обычно встречаются у детей 1–3 лет, но пациенты могут быть и старше (до 6 лет); симптомы включают хромоту и боль при переносе тяжести тела на сломанную ногу. Могут присутствовать минимальное опухание и боль. Первоначальная рентгенограмма не всегда показывает перелом, поэтому, если симптомы персистируют, исследование необходимо повторить через 7–10 дней.

Жестокое обращение с ребенком



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Боль в конечностях

Жестокое обращение должно включаться в дифференциальный диагноз перелома, особенно у детей до 3 лет (см. главу 22). Клиническая картина, которая должна повысить индекс подозрений, включает множественные переломы на разных стадиях радиографического заживления; переломы углов метафиза (скручивание и тряска); переломы, слишком тяжелые для рассказанной родителями истории их получения; или переломы у детей, еще не умеющих ходить. Хотя спиральные переломы длинных костей исторически считались признаком жестокого обращения, они могут иметь и другие причины.

При подозрениях на жестокое обращение необходимо провести полное обследование ребенка, которое может потребовать госпитализации. Тщательный физикальный осмотр должен фокусироваться на повреждениях мягких тканей, черепа и эндоскопическом обследовании на предмет кровоизлияний в сетчатку и отслоения сетчатки. Осмотр скелета или сканирование костей может помочь выявить другие переломы.

ГЛАВА 199
Тазобедренный сустав

Тазобедренный сустав состоит из шара (головки бедра) и углубления (вертлужной впадины) и важен для поддержания стабильности скелета. Правильное взаимное расположение головки бедра и вертлужной впадины необходимо для нормального роста и развития. Шейка и головка бедра, которые содержат бедренный эпифиз, располагаются в суставной полости. Кровоснабжение этой области уникально, поскольку кровеносные сосуды находятся вне кости, лежат на поверхности шейки бедра и входят в эпифиз с периферии. Таким образом, кровоснабжение головки бедра уязвимо для травм, инфекций и других причин, которые могут повысить внутрисуставное давление. Повреждение кровоснабжения ведет к **аваскулярному некрозу**.

ДИСПЛАЗИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

При дисплазии тазобедренного сустава (ДТС) головка бедра может быть вывихнута или склонна к вывиху. Головка бедра и вертлужная впадина развиваются из одних и тех же мезенхимальных клеток; к 11-й неделе гестации тазобедренный сустав сформирован. Существует два типа ДТС: тератологическая и типичная. **Тератологические вывихи** происходят в ранний период внутриутробного развития и обычно связаны нейромышечными заболеваниями (расщепление позвоночника, артрогрипоз). **Типичные вывихи** происходят у неврологически здоровых детей и могут развиться как до рождения, так и сразу после него. Настоящая частота ДТС неизвестна, но, по оценкам, она может составлять до 1,5 случая на 1000 детей.

Этиология

Связки новорожденных младенцев достаточно слабые, и эта слабость может привести к спонтанным вывихам и вправлениям головки бедра. Если это происходит регулярно, могут развиться патологические изменения, такие как уплощение вертлужной впадины, мышечные контрактуры, ограничивающие движения, и стягивание суставной капсулы. Левый тазобедренный сустав поражается в три раза чаще, чем правый, вероятно, из-за внутриутробного положения.

Физиологические факторы риска ДТС включают генерализованную слабость связок; возможной причиной являются материнские гормоны, вызывающие расслабление связок таза (эстроген и релаксин). Девочки больше подвержены ДТС (соотношение девочек и мальчиков 9 : 1); положительный семейный анамнез отмечается у 20% пациентов с ДТС.

Другие факторы риска включают тазовое предлежание, первые роды (60%), олигогидрамнион и постнатальное положение младенца. При тазовом предлежании таз плода находится у входа в малый таз матери. Это увеличивает сгиб тазобедренного сустава и ограничивает движение бедра в целом, вызывая растяжение и так слабой суставной капсулы с обнажением задней поверхности головки бедра. Изменение взаимного расположения вертлужной впадины и головки приводит к аномальному развитию вертлужной впадины. При тугом пеленании, когда бедра находятся в вытянутом и приведенном положении, может произойти вывих тазобедренного сустава.

ДТС ассоциируется с врожденной кривошеей, приведением стопы и косолапостью. Младенцу с любым из этих нарушений необходимо провести тщательный осмотр тазобедренных суставов.

Клинические проявления

Каждому новорожденному проводится скрининговое обследование тазобедренных суставов для выявления ДТС; последующая оценка выполняется в возрасте 18 месяцев и является частью профилактического осмотра детей, начавших ходить. ДТС развивается со временем, поэтому результаты осмотра могут быть разными в разном возрасте. Осмотр начинается с визуальной оценки симметричности бедер и ягодичных складок, когда бедра и колени согнуты. Относительное укорочение бедра с асимметрией ягодичных складок является положительным признаком Галеацци и указывает на ДТС. Диапазон движений в суставе оценивается после стабилизации таза, когда ребенок лежит на спине на столе для осмотра, а не на коленях родителей (рис. 199.1).

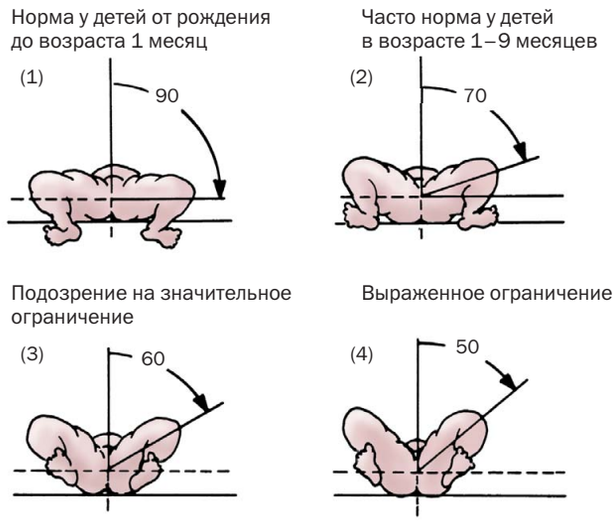


РИС. 199.1 Тест с отведением бедра. Поместив ребенка на спину, бедра сгибают на 90° и полностью отводят. Хотя нормальный диапазон отведения широк, патология тазобедренного сустава должна быть заподозрена у пациентов с дефицитом отведения более 30–45°. (Источник: Chung SMK. *Hip Disorders in Infants and Children*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981: 69.)

Отведение бедра должно легко достигать или превосходить 75°, а приведение — 30°. Ограничение движений может указывать на контрактуры, связанные с ДТС, особенно на сниженное отведение.

Тест Барлоу представляет собой попытку сместить нестабильный тазобедренный сустав (рис. 199.2). Врач должен стабилизировать таз ребенка одной рукой, а другой обхватить отведенное и согнутое бедро (большой палец на передней поверхности бедра). Бедро сгибают до 90°, затем начинают выполнять приведение, прикладывая силу сзади. Если при этом головка бедра выходит из вертлужной впадины (ощущение толчка), это означает положительный результат теста. Вывих может вправиться спонтанно при прекращении воздействия силы на сустав, в противном случае выполняется тест Ортолани.

Тест Ортолани может вправить вывихнутый сустав (рис. 199.3). Врач должен стабилизировать таз и держать ногу таким же способом, как и при тесте Барлоу. Бедро должно быть согнуто на 90°. Бедро осторожно отводят назад, обхватив ножку пальцами (большой палец на передней поверхности). Тест положительный, если при этом проис-

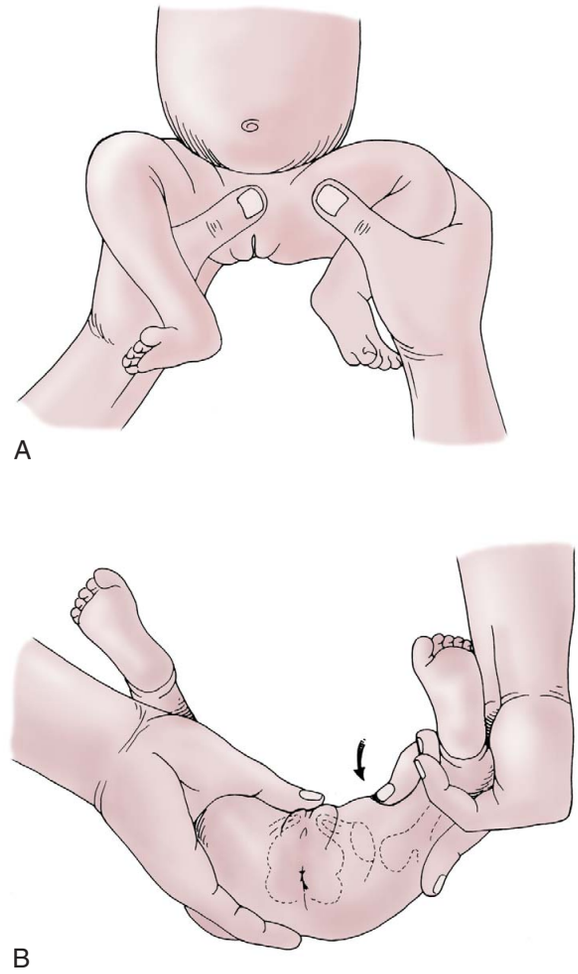


РИС. 199.2 Тест Барлоу (противоположный тесту Ортолани). Если головка бедра во время осмотра находится в вертлужной впадине, тест Барлоу выполняется для выявления нестабильности тазобедренного сустава. **(A)** Бедро младенца захватывается, как показано на рисунке, и отводится осторожным надавливанием вниз. **(B)** Вывих пальпируется, когда головка бедра выскальзывает из вертлужной впадины. Диагноз подтверждается тестом Ортолани

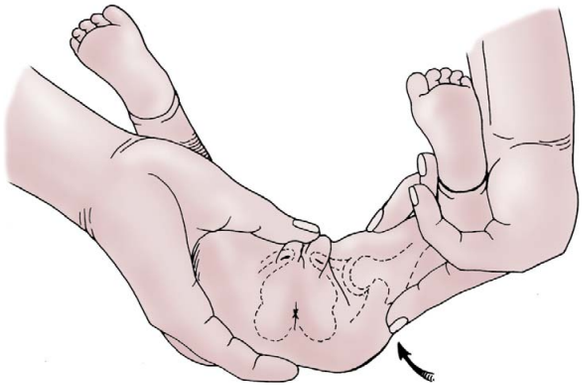


РИС. 199.3 Тест Ортолани (вправление вывиха). Ребенок расслаблен и лежит на спине на твердой поверхности, его бедра и колени согнуты на 90°. Бедра обследуют по очереди. Врач захватывает бедро младенца таким образом, чтобы средний палец лежал на большом вертеле, и приподнимает бедро, чтобы выскользнувшая головка оказалась напротив вертлужной впадины; одновременно бедро слегка отводится, при этом головка возвращается на место. При положительном тесте возвращение головки в вертлужную впадину ощущается под пальцами и может сопровождаться еле слышным звуком

ходит вправление вывиха, которое можно почувствовать (толчок). После двухмесячного возраста могут развиться мышечные контрактуры, которые не позволяют получить положительный результат теста.

При выполнении этих тестов сила должна быть небольшой и воздействовать одновременно только на одно бедро. Иногда тест необходимо повторить несколько раз, поскольку сразу результат может быть неочевиден. Толчок (глухой звук), который не является патологическим, может быть вызван нарушением поверхностного натяжения в суставе или щелчком ягодичных сухожилий.

Двусторонний фиксированный вывих представляет собой диагностическую дилемму из-за симметрии при осмотре. В такой ситуации полезен **тест Клизича**; он выполняется следующим образом: осматривающий помещает третий палец на большой вертел, а указательный — на переднюю верхнюю подвздошную ость и проводит воображаемую линию между этими точками. При нормальном состоянии тазобедренного сустава линия должна быть направлена на пупок. При вывихе линия направлена ниже (между пупком и лобком). Тест является информативным при двусторонней дисплазии тазобедренного сустава, которую иначе трудно диагностировать.

У более старших детей с невыявленной ДТС может наблюдаться хромота. Выраженный поясничный лордоз в сочетании с походкой «вразвалку» может указывать на недиагностированную двустороннюю ДТС.

Радиографическая оценка

Для первоначальной оценки ребенка с ДТС используют ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ необходимо девочкам с положительным семейным анамнезом и всем младенцам при тазовом предлежании. Исследование должно проводиться после 6-недельного возраста, чтобы исключить физиологическую подвижность тазобедренного сустава. Поскольку оссификация головки бедра начинается в возрасте 4–6 месяцев, обычная рентгенограмма может не показать отклонений до тех пор, пока ребенок не станет старше.

Лечение

Лечение ДТС индивидуально и зависит от возраста ребенка на момент постановки диагноза. Цель лечения состоит в стабильном вправлении вывиха, которое приведет к нормальному росту и развитию тазобедренного сустава. При подозрении на ДТС ребенок должен быть направлен к детскому ортопеду.

Фиксирующий бандаж (**стремена Павлика**) является эффективным методом лечения до 6-месячного возраста. Он обеспечивает сгибание бедер на 90° и ограничивает их приведение нейтральным положением. Такое положение бедер направляет головку бедра в вертлужную впадину. Вывих вправляется после 1–2 недель ношения стремян Павлика, хотя ребенок должен находиться в них еще некоторое время. Это приспособление с успехом применяется для лечения дисплазии и подвывиха тазобедренного сустава (эффективность примерно 95%) и истинного вывиха (эффективность 80%). При персистирующем вывихе ребенок не должен носить стремена Павлика дольше 2 недель из-за риска ятрогенного повреждения вертлужной впадины. Пациенты, у которых ношение этого приспособления не привело к успеху, нуждаются в лечении с применением абдукционного ортеза.

Детям старше 6 месяцев или при неэффективности консервативного лечения показано закрытое вправление вывиха с использованием кокситной гипсовой повязки. Операция проводится под общей анестезией; вправление оценивается с помощью интраоперационной артрографии, затем подтверждается послеоперационной компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией. Если закрытое вправление не дало результатов, прибегают к открытому вправлению. Пациентам старше 18 месяцев может потребоваться остеотомия бедра или таза.

Осложнения

Наиболее серьезным осложнением ДТС является ятрогенный аваскулярный некроз головки бедренной кости. Это может произойти из-за избыточного сгибания или отведения во время надевания стремян Павлика или наложения кокситной гипсовой повязки. Максимальный риск отмечается у детей старше 6 месяцев. При длительном ношении гипса могут образоваться пролежни. Могут наблюдаться повторный вывих или подвывих головки бедра и остаточная дисплазия вертлужной впадины.

ТРАНЗИТОРНЫЙ МОНОАРТИКУЛЯРНЫЙ СИНОВИТ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота

Транзиторный синовит, также известный как **токсический синовит**, является распространенной причиной хромоты у де-

тей. Это диагноз исключения, поскольку необходимо исключить **септический артрит** и **остеомиелит** (см. главы 117 и 118).

Этиология и эпидемиология

Точная этиология транзиторного синовита неизвестна, однако вероятными причинами могут быть вирусные заболевания и гиперчувствительность. Примерно 70% детей с диагностированным транзиторным синовитом имели инфекции верхних дыхательных путей за 7–14 дней до начала заболевания. Биопсия выявляет неспецифическую гипертрофию синовии. В аспиратах суставной жидкости тазобедренного сустава признаки бактериальной инфекции отсутствуют.

Средний возраст дебюта 6 лет (возрастной диапазон 3–8 лет). Заболевание вдвое чаще встречается у мальчиков, чем у девочек.

Клинические проявления и оценка

Пациент или его родители обычно описывают острое начало боли в паху, бедре или колене. Раздражение запирательного нерва может вызвать отраженную боль в бедре или колене, хотя причиной является тазобедренный сустав. У пациентов с транзиторным синовитом обычно нормальная температура, но присутствует болезненная хромота; количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов могут быть минимально повышены по сравнению с бактериальными заболеваниями тазобедренного сустава (таблица 199.1). В таблице 197.3 приведен дифференциальный диагноз хромоты у детей.

Рентгенограммы в передне-задней проекции и в положении «лягушки» обычно не показывают отклонений. Ультразвуковое исследование может выявить суставной выпот. При наличии выпота в суставе необходимо провести аспирацию и исследование жидкости для исключения септического артрита.

Лечение

Терапия основана на отдыхе и ограничении нагрузки на сустав до тех пор, пока не пройдет боль. Для купирования боли обычно достаточно нестероидных противовоспалительных препаратов. Следует также отказаться от активных физических упражнений в течение 1–2 недель после выздоровления. Последующее наблюдение позволит убедиться в отсутствии ухудшений. Если улучшения не наступает, необходимо дополнительное обследование для выявления возможных более серьезных заболеваний.

ТАБЛИЦА 199.1 Различия между бактериальной инфекцией и транзиторным синовитом

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ*	ТРАНЗИТОРНЫЙ СИНОВИТ
Повышенное содержание клеток в суставной жидкости	Отсутствие лихорадки
Лихорадка > 38ºС	
Лейкоцитоз	Нормальный уровень лейкоцитов
СОЭ > 20 мм/час	Нормальный уровень СОЭ и СРБ
Отказ ходить	Болезненная хромота
Бедро в положении наружной ротации, отведения и сгиба	Нормальное положение бедра
Сильная боль, болезненность при надавливании	Умеренная боль, незначительная болезненность

* Септический артрит, остеомиелит. *Сокращения:* СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

БОЛЕЗНЬ ЛЕГГА — КАЛЬВЕ — ПЕРТЕСА

Этиология и эпидемиология



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Боль в конечностях

Болезнь Легга — Кальве — Пертеса (БЛКП) представляет собой идиопатический **аваскулярный некроз (остеонекроз)** эпифиза головки бедра. Этиология неясна, но болезнь может быть связана с нарушением кровоснабжения эпифиза бедренной головки. Может присутствовать ассоциированное состояние гиперкоагуляции (фактор V Лейден).

БЛКП обычно диагностируется у детей 3–12 лет, средний возраст 7 лет. Болезнь в 4–5 раз чаще встречается у мальчиков, чем у девочек.

Клинические проявления

Пациенты могут не сразу обратиться к врачу, поскольку дискомфорт в течение нескольких недель может быть минимальным. Классическая картина включает болезненную хромоту в отсутствие травмы. Может присутствовать легкая или преходящая боль в паху (тазобедренном суставе), передней поверхности бедра или в колене. Другие симптомы включают снижение внутренней ротации и некоторый дискомфорт при отведении, спазм мышц бедра и атрофию мышц передней поверхности бедра. У пациентов отмечается замедленный рост костей.

Радиологическая оценка

Для диагностики и лечения обычно достаточно рентгенограмм в передне-задней проекции и в положении «лягушки». Необходимо задокументировать степень нарушений и отслеживать их прогрессирование. Для диагностики БЛКП на ранней стадии используют МРТ или сцинтиграфию костей.

Лечение и прогноз

Обычно БЛКП является самокупирующимся заболеванием, но пациент должен наблюдаться детским ортопедом. Первоначальная терапия направлена на контроль боли и восстановление диапазона движений в суставе. Целью лечения является предотвращение осложнений, таких как деформация головки бедра и вторичный остеоартрит (ОА).

Ограничение подвижности является важной частью лечения БЛКП; головка бедра находится в вертлужной впадине, которая выполняет роль матрицы для эпифиза головки

бедренной кости в процессе ее окостенения. Нехирургические методы включают использование гипсовых повязок или ортезов; хирургическое лечение выполняется с помощью остеотомии проксимального отдела бедра и таза.

Краткосрочный прогноз зависит от степени деформации головки бедра после заживления. Прогноз более благоприятный при ранней диагностике, тщательном наблюдении и соблюдении плана лечения. Более старшие дети и дети с остаточной деформацией головки бедра имеют повышенный риск развития ОА. Частота ОА у пациентов с БЛКП, диагностированной после 10-летнего возраста, близка к 100%; однако если диагноз поставлен ребенку до 5 лет, частота близка к нулю. При постановке диагноза в возрасте от 6 до 9 лет риск развития ОА составляет менее 40%.

ЭПИФИЗЕОЛИЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Боль в конечностях

Этиология и эпидемиология

Эпифизеолиз головки бедренной кости (ЭГБК) является патологией тазобедренного сустава у подростков, которая представляет собой неотложную ортопедическую ситуацию. Частота составляет 10,8 случая на 100 000; заболеваемость слегка выше среди мальчиков. Кроме того, риск повышен у афроамериканцев и латиноамериканцев. Примерно у 20% пациентов заболевание является двусторонним при обращении к врачу, еще у 20–40% оно прогрессирует до двустороннего. Возраст пациентов 10–16 лет; средний возраст у мальчиков 12 лет, у девочек — 11. Дополнительные факторы риска включают ожирение, синдром Дауна и эндокринные нарушения (гипотиреоз, опухоль гипофиза, дефицит гормона роста).

Классификация

ЭГБК классифицируется как стабильный и нестабильный. Пациенты с нестабильным ЭГБК отказываются ходить даже на костылях. Стабильные пациенты имеют анталгическую походку. ЭГБК может характеризоваться как острый (симптомы < 3 недель) или хронический (симптомы > 3 недель). Остро-хронический ЭГБК наблюдается, когда симптомы, длящиеся более 3 недель, сопровождаются периодами обострения боли и невозможности опереться на ногу.

Клинические проявления

Клиническая картина разнообразна и зависит от тяжести и типа эпифизеолиза. Пациенты часто жалуются на боль в тазобедренном или коленном суставе, хромоту или невозможность ходить, снижение диапазона движений в суставе. Симптомам может предшествовать (или не предшествовать) травма. *Любая боль в колене требует оценки состояния тазобедренного сустава, так как патология тазобедренного сустава может вызывать отраженную боль в передней поверхности бедра и в колене вдоль запирательного нерва.* Пораженная конечность обычно находится в положении наружной ротации. При сгибании бедра оно будет прогрессивно выворачиваться наружу. Внутренняя ротация обычно ограничена, но могут быть также утрачены флексия и абдукция. Если пациент может переносить вес на пораженную ногу, походка обычно является анталгической, пораженная конечность сохраняет наружную ротацию. Важно осмотреть оба тазобедренных сустава, чтобы исключить двустороннее поражение.

Радиологическая оценка

Показана рентгенография в передне-задней проекции и в положении «лягушки». Пациентам с установленным ЭГБК или с обоснованным подозрением на данное нарушение не выполняют рентгенографию в боковой проекции в положении «лягушки». Рентгенография выполняется в боковой проекции cross-table (*исследуемую конечность поворачивают внутрь на 15°, а противоположную сгибают в бедре и колене на 90°*), что снижает риск ятрогенного прогрессирования. Самым ранним признаком ЭГБК является расширение ростовой пластики без признаков ее смещения (**состояние предсмещения**). Линия Кляйна (рис. 199.4) по-

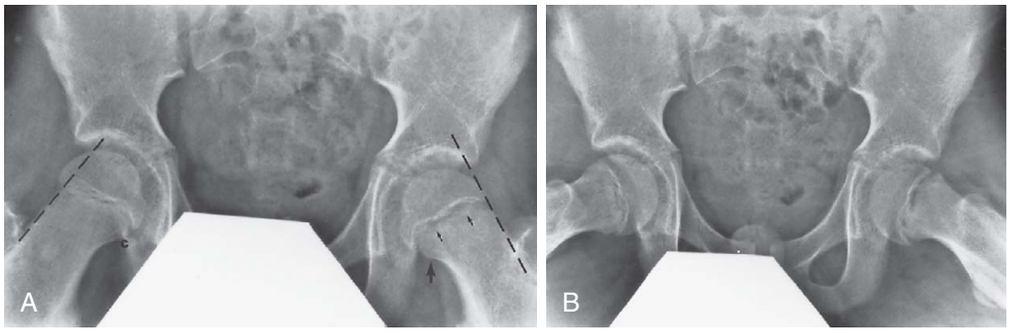


РИС. 199.4 Эпифизеолиз головки бедренной кости. **(A)** На рентгенограмме в передне-задней проекции видна расширенная ростовая пластинка (*маленькие стрелки*) и сниженная высота эпифиза *слева*. Помимо этого, отсутствует (*большая стрелка*) треугольник Капенера (с) (*в норме* — двойная плотность в области медиального метафиза, накладывающегося на заднюю губу вертлужной впадины *справа*) и видна аномальная латеральная линия шейки бедра (норма *справа*). **(B)** Положение «лягушки»; латеральная проекция подтверждает нижнемедиальное положение смещенного эпифиза головки бедра. (Источник: Blickman H. *Pediatric Radiology, the Requisites*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1998: 244.)

могает оценить наличие ЭГБК на рентгенограмме в передне-задней проекции. Эпифизеолиз радиографически классифицируется как тип I (0–33% смещения), тип II (34–50%) и тип III (> 50%). Вероятность осложнений увеличивается со степенью смещения.

Лечение

Пациенты с ЭГБК должны немедленно отказаться от нагрузки на пораженную конечность и пройти осмотр у ортопеда. Цель лечения состоит в предотвращении прогрессирования эпифизеолиза, стимулировании закрытия зоны роста и минимизации осложнений, что обычно достигается внутренней фиксацией *in situ* с помощью одного канюлированного винта. Более тяжелые случаи требуют хирургического вывиха с последующей репозицией эпифиза. Нет единого мнения относительно профилактической фиксации противоположного (не пораженного сустава). Важна также оценка эндокринных нарушений, особенно у детей, не попадающих в возрастной диапазон 10–16 лет.

Осложнения

Два наиболее серьезных осложнения ЭГБК — **хондролиз** и **аваскулярный некроз**. Хондролиз представляет собой разрушение суставного хряща. Он связан с более выраженным эпифизеолизом и проникновением в полость сустава хирургических приспособлений. Это может привести к тяжелому ОА и инвалидности. Аваскулярный некроз развивается при нарушении кровоснабжения эпифиза. Это происходит при травме, но может произойти и во время форсированных манипуляций при нестабильном эпифизеолизе. Аваскулярный некроз развивается примерно в 50% случаев нестабильного ЭГБК и может привести к ОА.

ГЛАВА 200

Нижняя конечность и колено

Торсионные (походка носками внутрь и наружу) и угловые (физиологические О-образные и Х-образные колени) вариации формы ног являются частой причиной, по которой родители обращаются к врачу. Большинство этих вариаций являются физиологическими и проходят по мере роста ребенка. Понимание естественных вариаций позволит врачу успокоить родителей и выявить нефизиологические отклонения, которые требуют медицинского вмешательства. Истинно физиологические нарушения называются вариациями, патологические — деформациями.

ТОРСИОННЫЕ ВАРИАЦИИ

При рождении бедро повернуто внутрь (антеверсия) примерно на 30°; эта ротация снижается на 10° при достижении зрелости. Степень ротации большеберцовой кости, повернутой при рождении внутрь на 30°, уменьшается на 15°.

Торсионные вариации не должны вызывать хромоты или боли. Односторонняя торсия вызывает подозрение на неврологические (гемиплегия) или нейромышечные нарушения.

Походка носками внутрь



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках

Антеверсия бедра

Внутренняя торсия бедра, или бедренная антеверсия, является самой частой причиной ходьбы носками внутрь у детей старше 2 лет (таблица 200.1). Такая походка усугубляется в возрасте от 4 до 6 лет, затем проходит. Она в два раза чаще встречается у девочек. Многие случаи связаны с генерализованной слабостью связок. Антеверсия бедра часто врожденная и распространена у людей с привычкой сидеть в необычной позе, например *с ногами в положении буквы W*.

Клинические проявления. Привычка сидеть с ногами в положении буквы W может быть семейной; часто такие же проблемы в свое время были у родителей ребенка. Из-за внутренней ротации бедра у ребенка могут соприкасаться колени. При ходьбе вся нога выглядит повернутой внутрь, а при беге ребенок отбрасывает ноги в стороны. Согнутое бедро может поворачиваться внутрь на 80–90° (вместо нормальных 60–70°), однако наружная ротация ограничена до примерно 10°. Радиографическая оценка обычно не показана.

ТАБЛИЦА 200.1 Распространенные причины ходьбы носками внутрь и наружу

ХОДЬБА НОСКАМИ ВНУТРЬ	ХОДЬБА НОСКАМИ НАРУЖУ
Внутренняя торсия бедра или антеверсия	Наружная торсия бедра или ретроверсия
Внутренняя торсия большеберцовой кости	Наружная торсия большеберцовой кости
Приведенная стопа	Пяточно-вальгусная стопа
Косолапость (эквиноварусная стопа)	Гипермобильное плоскостопие
Врожденная дисплазия	Эпифизеолиз головки бедренной кости

Внутренняя торсия большеберцовой кости



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках

Это самая распространенная причина походки носками внутрь у детей младше 2 лет. Если она является результатом неправильного внутриутробного положения, она может быть связана с приведенной стопой.

Клинические проявления. Походка носками внутрь является основной жалобой. Степень торсии большеберцовой кости может быть измерена с использованием **угла между**



РИС. 200.1 Измерение угла между стопой и бедром. Измерение угла полезно для оценки торсии большеберцовой кости. Пациент лежит на животе, колени согнуты на 90°. Длинная ось стопы сравнивается с длинной осью бедра для определения угла. Отрицательный угол ассоциируется с внутренней торсией большеберцовой кости, положительный — с наружной

бедром и стопой (рис. 200.1). Пациент лежит на животе, колени согнуты на 90°. Длинная ось стопы сравнивается с длинной осью бедра. Ротация стопы внутрь представляет собой отрицательный угол и внутреннюю торсию большеберцовой кости. Если показано последующее наблюдение, измерения должны повторяться при каждом визите к врачу.

Лечение

Прежде всего необходимо выявить пациентов с патологическими причинами ходьбы носками внутрь. Если причины не являются патологическими, показано наблюдение и документирование улучшений. Коррекция может происходить до возраста 7–8 лет, поэтому важно проинформировать семью о сроках. Брейсы (шина Дениса Брауна) не помогают при внутренней торсии большеберцовой кости. Менее 1% детей с походкой носками внутрь нуждаются в хирургической коррекции из-за функциональных проблем или по эстетическим соображениям.

Походка носками наружу

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках

Наружная торсия большеберцовой кости

Наружная торсия большеберцовой кости является самой распространенной причиной походки носками наружу и может быть связана с пяточно-вальгусной стопой (см. главу 201). Она часто обусловлена внутриутробным положением плода. Со временем она может исправиться, но по-

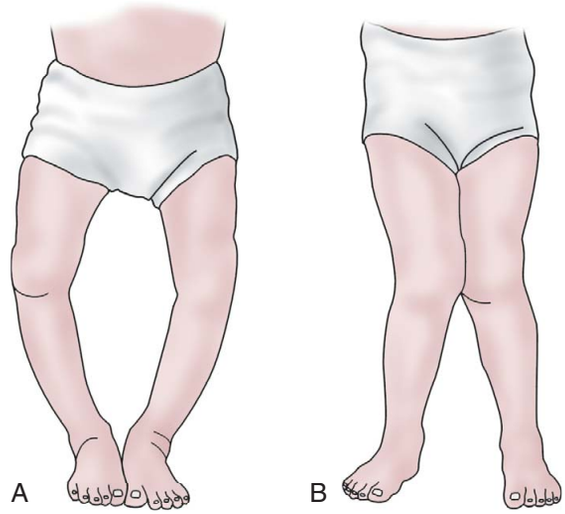


РИС. 200.2 Варусная и вальгусная деформация колена. **(A)** О-образные колени. Эта деформация называется варусной ангуляцией (*genu varum*); колени отклонены в сторону от средней линии тела. **(B)** Х-образные колени или вальгусная деформация. Колени отклонены по направлению к средней линии тела. (Источник: Scoles P. *Pediatric Orthopedics in Clinical Practice*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1982: 84.)

скольку с возрастом происходит ротация большеберцовой кости кнаружи, торсия может усугубиться. Она может быть этиологическим фактором пателлофеморального синдрома, особенно в сочетании с антеверсией бедра. Лечение включает наблюдение и ободрение, однако при наличии дисфункции или по эстетическим соображениям может потребоваться хирургическая коррекция.

УГЛОВЫЕ ДЕФОРМАЦИИ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

О-образные и Х-образные колени

У большинства пациентов с Х-образными (**вальгусными** — *genu valgum*) или О-образными (**варусными** — *genu varum*) коленями ортопедические патологии отсутствуют (рис. 200.2). Новорожденные имеют максимально варусные колени. Нижние конечности выпрямляются к возрасту 18 месяцев. Максимально вальгусное колено наблюдается у детей в возрасте примерно 4 лет. Ноги обычно выпрямляются во взрослом возрасте с сохранением небольшой Х-образности.

Важно собрать тщательный семейный анамнез и оценить общий рост. Если при угловой деформации коленей рост ребенка ниже нормы на два стандартных отклонения, это может признаком дисплазии скелета. Следует оценить питание ребенка, поскольку такие деформации могут быть вызваны рахитом (см. главу 31). Для оценки вальгусной деформации используют межлодыжечное расстояние (расстояние между медиальными лодыжками при соприкасающихся коленях). Измерение межмыщелкового расстояния (расстояния между медиальными мыщелками бедренных костей при соприкасающихся медиальных лодыжках) используется для оценки варусной деформации. Эти измерения позволяют

отслеживать улучшение или прогрессирование деформации. При выполнении радиографического исследования необходимо иметь изображение с направленным вперед надколенником, а не стопой. У детей с наружной торсией большеберцовой кости рентгенограмма при направленной вперед стопе дает ложное впечатление О-образной деформации.

Genu valgum



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

О-образные и Х-образные колени

Физиологические Х-образные колени чаще всего встречаются у детей 3–4 лет и обычно исправляются к 5–8 годам. Пациенты с асимметричными вальгусными коленями или тяжелой деформацией могут иметь заболевания, вызывающие искривление ног (почечная остеодистрофия, дисплазия скелета). Лечение состоит в поддержке и ободрении. Хирургическое вмешательство показано при тяжелой деформации, нарушениях походки, болях или по эстетическим причинам.

Genu varum



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

О-образные и Х-образные колени

Физиологические О-образные колени чаще всего встречаются у детей старше 18 месяцев с симметричной варусной деформацией, которая обычно исправляется к возрасту 2 лет. Наиболее важным диагностическим моментом является дифференциация между физиологической варусной деформацией и болезнью Блаунта (tibia vara).

Tibia vara (болезнь Блаунта)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в конечностях
О-образные и Х-образные колени

Tibia vara — самая распространенная деформация, связанная с О-образным искривлением коленей. Она характеризуется аномальным ростом медиальной поверхности проксимального эпифиза большеберцовой кости, что приводит к прогрессирующей варусной деформации. Болезнь Блаунта классифицируется по возрасту начала:

- Младенческая (1–3 года)
- Ювенильная (4–10 лет)
- Подростковая (> 11 лет)

Болезнь Блаунта с поздним началом распространена меньше, чем младенческая. Причина неизвестна, однако болезнь считают вторичной по отношению к подавлению роста из-за увеличенной компрессии медиальной части колена.

Клинические проявления

Младенческая форма болезни часто встречается у афроамериканцев, девочек и у пациентов с ожирением. Многие из пациентов рано начали ходить. Почти у 80% пациентов с младенческой формой болезнь является двусторонней. Обычно боль отсутствует. Часто наблюдается выраженная внутренняя торсия большеберцовой кости и разная длина ног. Может также пальпироваться клювовидный выступ на уровне верхнего метафиза большеберцовой кости.

Болезнь Блаунта с поздним началом более распространена среди афроамериканцев, мальчиков и пациентов с сильной степенью ожирения. Около 50% пациентов имеют двустороннюю болезнь. Первоначальным симптомом являются О-образная болезненная деформация. Эта форма не связана с клювовидным выступом метафиза, выраженной внутренней торсией большеберцовой кости или разной длиной ног.

Радиологическая оценка

Рентгенограммы обеих ног в передне-задней и боковой проекциях в условиях нагрузки обычно необходимы для постановки диагноза. Основными радиологическими признаками младенческой болезни Блаунта являются фрагментация метафиза, клиновидная и клювовидная деформации в проксимальном отделе медиальной части большеберцовой кости. При болезни с поздним дебютом медиальная деформация может быть незаметна. У детей до 2-летнего возраста при радиографическом исследовании бывает трудно отличить физиологическое варусное колено от болезни Блаунта.

Лечение

После подтверждения диагноза лечение должно быть начато немедленно. У детей до 3 лет с небольшой деформацией можно использовать ортезы, чтобы уменьшить компрессионные силы, действующие на пораженную кость, однако соблюдать правила ношения ортезов может быть трудно. Неоперативное лечение более тяжелых форм болезни Блаунта противопоказано. Любому пациенту старше 4 лет должно быть проведено хирургическое лечение. Пациентам с умеренной или тяжелой деформацией или при неэффективности применения ортезов также требуется хирургическое вмешательство. Обычно выполняется вальгусная остеотомия проксимального отдела большеберцовой кости с остеотомией диафиза малоберцовой кости.

РАЗНАЯ ДЛИНА НОГ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь,
походка носками наружу, ходьба на носках

Разная длина ног (*англ.* leg-length discrepancy — LLD) является распространенной проблемой и может быть обусловлена разной длиной бедренной или большеберцовой кости или обеих. Дифференциальный диагноз обширен, но самые

частые причины представлены в таблице 200.2. Большей частью рост нижних конечностей происходит за счет дистального отдела бедренной кости (38%) и проксимального отдела большеберцовой кости (27%).

Измерение разницы длины ног

Клинические измерения с использованием основных костных точек (передняя верхняя подвздошная ость и медиальная лодыжка) являются неточными. **Телерентгенограмма** — это одновременный снимок обеих конечностей, который может быть выполнен даже у очень маленьких детей. **Орторентгенограмма** состоит из трех отдельных слегка накладывающихся друг на друга снимков тазобедренного, коленного и голеностопного суставов. **Сканограмма** состоит из трех стандартных рентгеновских снимков тазобедренного, коленного и голеностопного суставов с установкой линейки рядом с конечностями. **Компьютерная томография** (КТ-сканирование) является наиболее точным методом, но подвергает пациента более высокой дозе облучения. Такая технология, как щелевое сканирование с помощью системы EOS (EOS/slot scanning), является чрезвычайно точной альтернативой КТ, но с меньшей дозой облучения. Измеренную разницу оценивают по методу Мосли и Грина — Андерсона.

Лечение

Лечение разницы длины ног является комплексным. Врач должен принять во внимание прогнозируемый взрослый рост, данные измерений, зрелость скелета и психологические аспекты. Разница более 2 см обычно требует лечения. Может использоваться ортопедическая обувь на утолщенной подошве, но она часто вызывает психологические и социальные проблемы у ребенка; кроме того, утолщенная подошва делает обувь более тяжелой и менее устойчивой. Хирургические опции включают укорочение более длинной ноги, удлинение более короткой или обе эти процедуры. Разница менее 5 см лечится с использованием эпифизеодеза (хирургическое закрытие зоны роста) на пораженной стороне, а разница более 5 см лечится удлинением. Современное использование удаляемых имплантов, которое позволяет модулировать рост без перманентного воздействия на ростовую пластинку, делает возможной более раннюю и точную коррекцию.

ТАБЛИЦА 200.2 Распространенные причины разницы в длине ног

Врожденные	Coxa vara (варусные деформации бедра) Косолапость Гипоплазия
Связанные с развитием	Дисплазия тазобедренного сустава Болезнь Легга — Кальве — Пертеса
Нейромышечные	Гемиплегия Неиспользование конечности вследствие задержки развития
Инфекционные	Повреждение ростовой пластинки вследствие остеомиелита
Опухоли	Фиброзная дисплазия Повреждение ростовой пластинки вследствие облучения или неопластической инфильтрации Избыточный рост
Травмы	Повреждение ростовой пластинки с преждевременным закрытием Неправильное сращение (с укорочением конечности) Избыточный рост после перелома
Синдромы	Нейрофиброматоз Синдром Беквита — Видеманна Синдром Клиппеля — Треноне

КОЛЕННЫЙ СУСТАВ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Боль в колене

Коленный сустав ограничен мягкими тканями в большей степени, чем обычным геометрическим каркасом из соединенных с ним костей. Медиальная и латеральная коллатеральные связки, а также передняя и задняя крестообразные связки поддерживают стабильность колена. Вес и силы натяжения могут воздействовать на суставной хрящ и мениск. Бедренно-надколенниковое сочленение представляет собой разгибательный механизм колена и часто повреждается у подростков (рис. 200.3).

Выпот или опухание коленного сустава являются признаками его повреждения. Когда жидкость быстро накапливается в полости сустава после травмы, это обычно гемартроз (скопление крови в суставной полости), который может указывать на перелом, разрыв связки (часто — передней крестообразной) или разрыв мениска. Необъяснимый выпот может сопровождать артрит (септический, вызванный болезнью Лайма, вирусный, постинфекционный, ювенильный идиопатический, волчаночный). Он может быть также вызван чрезмерной активностью или синдромом гипермобильности сустава (слабостью связок). Аспирация и лабораторная оценка выпота помогают уточнить диагноз.

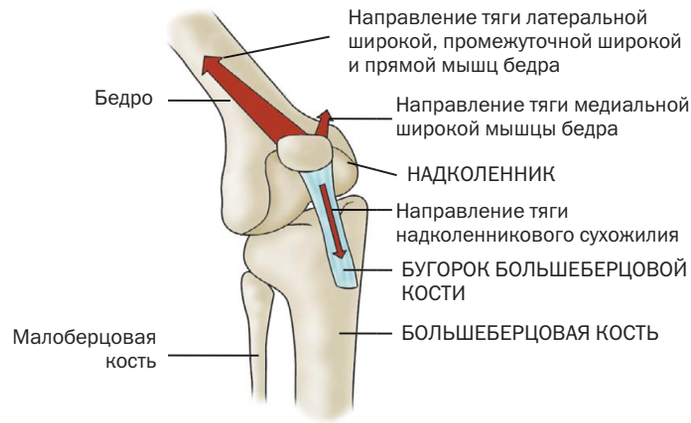


РИС. 200.3 Диаграмма разгибательного механизма колена. Основная сила, производимая четырехглавой мышцей бедра, тянет надколенник латерально из межмыщелковой борозды. Медиальная широкая мышца бедра удерживает надколенник в централизованном положении. (Источник: Smith JB. Knee problems in children. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 1439.)

Дискоидный латеральный мениск

Каждый мениск в норме имеет полулунную форму; редко мениск бывает дисковидным. Нормальный мениск прикрепляется по периферии и скользит вперед и назад при движении колена. Дискоидный мениск менее подвижен и больше подвержен разрывам. При неадекватном заднелатеральном прикреплении дискоидный мениск может сместиться вперед при сгибании колена, вызывая слышимый щелчок. Чаще всего пациенты обращаются к врачу в позднем детском или раннем подростковом возрасте после травмы колена, вызвавшей опухание и боль. Рентгенограмма в передне-задней проекции может показать расширенное внутрисуставное пространство и квадратную форму латерального мыщелка бедренной кости. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для подтверждения диагноза. Лечение включает артроскопическое удаление оторванных фрагментов и реконструкцию мениска.

Подколенная киста

Подколенная киста (**киста Бейкера**) часто встречается в среднем детском возрасте. Причиной является расширение суставных сумок икроножной и полуперепончатой мышц вдоль заднемедиальной поверхности колена за счет скопления синовиальной жидкости. У взрослых киста Бейкера связана с разрывом мениска. У детей кисты обычно безболезненные и доброкачественные. Они часто разрешаются спонтанно, но это может занять несколько лет. Рентгенограмма колена обычно в норме. Диагноз может быть подтвержден ультразвуковым исследованием. Хирургическое лечение показано только в случае прогрессирования кисты или появления функциональных нарушений.

Рассекающий остеохондрит

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в колене
Боль в конечности

Рассекающий остеохондрит (РОХ) развивается, когда участок кости, примыкающий к суставному хрящу, испытывает ишемию, и хрящ отделяется от соседней кости. Чаще всего поражается латеральная поверхность медиального мыщелка бедренной кости. Пациенты могут жаловаться на боль в колене и опухание. Повреждение может быть заметно на рентгенограмме в передне-задней и латеральной проекции и туннельной рентгенограмме. МРТ может помочь определить степень повреждения. У маленьких детей с интактным суставным хрящом пораженная область часто реваскуляризируется и заживает после достаточного перерыва в физической активности. Процесс заживления может занять несколько месяцев и требует радиографического контроля, чтобы зафиксировать результат. С возрастом риск повреждения суставного хряща увеличивается и возрастает риск отделения костных фрагментов. Более старшим пациентам может потребоваться хирургическое лечение. Любой пациент с разрывом суставного хряща имеет минимальный шанс на улучшение без хирургического вмешательства. Пациенты с РОХ должны быть направлены к специалисту.

Болезнь Осгуда — Шлаттера

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в колене

Болезнь Осгуда — Шлаттера является распространенной причиной боли в колене в месте присоединения надколенникового сухожилия к большеберцовому бугорку. Стресс от сокращения четырехглавой мышцы передается через развивающийся большеберцовый бугорок, что может вызвать микроповреждения и апофизит. Обычно это происходит после ростового спурта и чаще у наблюдается у мальчиков. Начало болезни обычно приходится на возраст 11 лет у девочек и 13–14 лет у мальчиков.

Симптомы включают боль во время и после физической активности, а также болезненность и припухлость в области над большеберцовым бугорком. Рентгенография необходима для исключения инфекции, опухоли и отрывного перелома.

Покой и модификация активности являются основой лечения. Могут потребоваться обезболивающие препараты и ледяные компрессы. Важны также программы по укреплению мышц и повышению гибкости нижних конечностей. Течение болезни обычно благоприятное, однако симптомы могут сохраняться в течение 1–2 лет. Осложнения включают увеличение костной ткани большеберцового бугорка и его отрывной перелом.

Пателлофеморальные нарушения

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в колене

Бедренно-надколенниковое сочленение представляет собой комплекс, который зависит от баланса между связками, удерживающими надколенник; мышечными силами, действующими на колено; и выравниванием его элементов для нормального функционирования. Внутренняя (нижняя) поверхность надколенника имеет V-образную форму и движется по желобу в бедренной кости, называемому блоком. Когда колено согнуто, связки надколенника и мышечные силы, осуществляющие тягу через сухожилие квадрицепса, сдвигают надколенник в латеральном направлении. Медиальная широкая мышца противодействует этому движению, сдвигая надколенник в сторону средней линии. Проблемы с функционированием этого сочленения приводят к боли в передней части колена.

Идиопатическая передняя боль в колене является частой жалобой у подростков. Обычно жалуются девочки, занимающиеся спортом. Ранее это называли хондромаляцией надколенника, однако этот термин является некорректным, так как поверхности сустава и надколенника нормальные. Сейчас используют термин «**пателлофеморальный болевой синдром**» (ПФБС). Пациенты испытывают боль в передней части колена, которая усугубляется при активности, подъ-

еме по лестнице; неприятные ощущения возникают после длительного сидения в одном положении. Колено обычно распухает. Пациенты могут жаловаться на ощущение трения под надколенником. Пальпация и нажатие на колено при выпрямленной ноге вызывает боль. У пациентов обычно слабые мышцы бедра и плохая сгибаемость нижних конечностей. Рентгенография помогает редко, но может потребоваться для исключения других заболеваний, таких как РОХ.

Лечение направлено на коррекцию биомеханических проблем, вызывающих боль. Обычно это лечебная гимнастика с упражнениями для тазового пояса, медиальной широкой мышцы, а также упражнениями для повышения гибкости нижних конечностей. Могут помочь также обезболивающие, ледяные компрессы и модификация активности. При стойких болях необходимо направить пациента к ортопеду или специалисту по спортивной медицине.

При оценке пациента с ПФБС следует исключить **рецидивирующий подвывих надколенника со смещением**. Острое травматическое смещение обычно приводит к потере функции, опуханию и боли. Пациенты с рецидивирующим вывихом часто имеют сопутствующую слабость связок, вальгусную деформацию колена и антеверсию бедра. Первоначальное лечение консервативное и может включать короткий период иммобилизации, за которым следует активная программа физиотерапии, направленная на укрепление четырехглавой мышцы бедра и улучшение функции бедренно-надколенникового сочленения. Сохраняющийся подвывих или рецидивирующее смещение говорят о неэффективности данного плана лечения и требуют хирургической коррекции.

ГЛАВА 201
Стопа

У новорожденных и детей, не умеющих ходить, важно определить разницу между постуральной и истинной деформацией. Ребенок может держать стопу в определенном привычном положении, но диапазон пассивных движений при этом нормальный. Истинная деформация может внешне выглядеть так же, но диапазон пассивных движений ограничен. Большинство педиатрических патологий стопы не вызывают боли. Боль в стопе чаще отмечается у детей более старшего возраста (таблица 201.1).

ТАБЛИЦА 201.1 Дифференциальный диагноз боли в стопе в зависимости от возраста

ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
0–6 лет	Неправильно подобранная обувь
	Перелом
	Колотая рана
	Инородное тело
	Остеомиелит
	Целлюлит
	Ювенильный идиопатический артрит
	Волосяной жгут
	Лейкоз
6–12 лет	Неправильно подобранная обувь
	Травма (перелом, растяжение)
	Ювенильный идиопатический артрит
	Колотая рана
	Болезнь Севера (пяточный апофизит)
	Добавочная ладьевидная кость
	Гипермобильное плоскостопие
	Онкологические заболевания (саркома Юинга, лейкоз)
12–18 лет	Неправильно подобранная обувь
	Стрессовый перелом
	Травма (перелом, растяжение)
	Инородное тело
	Вросший ноготь
	Метатарзалгия
	Подошвенный фасциит
	Тендинопатия ахиллова сухожилия
	Добавочные кости (ладьевидная, треугольная)
	Тарзальная коалиция
	Аваскулярный некроз плюсны (инфаркт Фрайберга) или ладьевидной кости (болезнь Кёлера)
	Подошвенные бородавки

КОСОЛАПОСТЬ (ЭКВИНОВАРУСНАЯ СТОПА)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках

Косолапость — это патология всей ноги, а не только стопы; она встречается с частотой 1 : 1000 новорожденных и примерно в половине случаев является двусторонней. Кости предплюсны пораженной стопы гипоплазированы; больше всего поражается таранная кость. Из-за аномальных взаимодействий костей предплюсны развивается гипоплазия мышц, что приводит к недоразвитости всей конечности, в частности к неправильному развитию и укорочению стопы. Обычно присутствует атрофия мышц голени.

Этиология

Семейный анамнез играет важную роль. Косолапость может быть врожденной, тератологической или позиционной. Хотя врожденная косолапость (75% случаев) обычно представляет собой изолированную аномалию, каждого младенца с косолапостью необходимо обследовать на наличие врожденной дисплазии тазобедренного сустава. Тератологическая косолапость ассоциируется с нейромышечными заболеваниями, такими как миеломенингоцеле, артрогрипоз, или с другими синдромами. При позиционной косолапости нормально развитая стопа деформирована из-за неправильного внутриутробного положения.

Клинические проявления

Косолапость трудно спутать с другими патологиями (рис. 201.1). При наличии косолапости следует обратить внимание на возможные сопутствующие аномалии. У ребенка может присутствовать конская или варусная пятка, приведение стопы и различная степень ригидности. Все эти аномалии являются результатом дефектов таранно-ладьевидного сустава. Атрофия мышц голени и укорочение стопы становятся более заметными по мере взросления ребенка.

Радиологическая оценка

Рентгенографическое и другие визуализационные исследования стоп редко необходимы младенцам, так как у них не завершен процесс окостенения. Окостенение ладьевидной кости заканчивается к 3 годам жизни у девочек и к 4 годам у мальчиков. По мере взросления ребенка рентгенография может использоваться для контроля большеберцово-пяточного и таранно-пяточного углов и оценки положения ладьевидной кости.

Лечение

Целью лечения является коррекция деформации и сохранение подвижности. Консервативное лечение включает поэтапное гипсование по методу Понсети. Метод Понсети также включает чрескожную тенотомию ахиллова сухожилия для коррекции конской пятки.

Около 20% пациентов нуждаются в пересадке переднего большеберцового сухожилия в раннем детстве. В редких случаях требуются более агрессивные хирургические процедуры. Осложнения косолапости при отсутствии лечения включают тяжелую инвалидность. К осложнениям лечения относятся рецидивы и ригидность.



РИС. 201.1 Клиническая картина косолапости. (Источник: Kliegman RM, Behman RE, Jenson HB, et al. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 2778.)

ПРИВЕДЕННАЯ СТОПА

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Походка носками внутрь, походка носками наружу, ходьба на носках

Приведенная стопа — самая распространенная патология стоп у младенцев. Она характеризуется выпуклостью латерального края стопы и вызвана внутриутробным положением. Патология является двусторонней в половине случаев. Она встречается с равной частотой у мальчиков и девочек и более распространена у первенцев из-за малого размера матки при первой беременности. Две трети младенцев с приведенной стопой имеют **врожденную дисплазию тазобедренного сустава**.

Клинические проявления

Передняя часть стопы находится в положении приведения и иногда супинации, но средняя часть и пятка имеют нормальное положение. Латеральный край стопы выпуклый, а медиальный — вогнутый. Дорсифлексия голеностопного сустава и подошвенная флексия — в норме. При стабилизации пятки и средней стопы деформация выходит за пределы нейтрального положения (в отведение). У детей более старшего возраста может присутствовать походка носками внутрь.

Лечение

Истинная приведенная стопа исправляется без лечения более чем в 90% случаев, поэтому требуется успокоить родителей. Приведенная стопа, которая не исправляется в течение 2 лет, требует оценки детским ортопедом. При стойкой патологии может применяться поэтапное гипсование или брейсы, потенциально хирургическая коррекция. Деформация не приводит к инвалидности. Важно различать приведенную стопу, **варусную стопу** и **скошенную стопу** (*англ.* skewfoot). Варусная стопа выглядит как приведенная, но является редкой ригидной деформацией, при которой требуется поэтапное гипсование. Скошенная стопа — редкая деформация, которая характеризуется подошвенной флексией пятки, приведени-



РИС. 201.2 Клиническая картина приведенной стопы. Противоположная стопа в норме. (Источник: Kliegman RM, Behman RE, Jenson HB, et al. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 2777.)

ем средней части стопы и отведением передней, что придает стопе вид буквы Z. Лечение включает осторожное поэтапное гипсование и хирургическую коррекцию с целью предотвращения инвалидности во взрослом возрасте.

ПЯТОЧНО-ВАЛЬГУСНАЯ СТОПА

Пяточно-вальгусная стопа является еще одной распространенной деформацией, обусловленной внутриутробным положением. Она характеризуется избыточной дорсифлексией стопы с отведением передней части и вальгусной деформацией пятки. Обычно это односторонняя деформация. Внешне это может выглядеть как выраженная дорсифлексия, однако это не такая ригидная деформация, как врожденная вертикальная таранная кость. При сомнении в диагнозе показана рентгенография с имитацией нагрузки; пяточно-вальгусная стопа будет выглядеть нормальной или иметь минимальный вальгус пятки.

Деформация не требует лечения. Родителей можно научить выполнять упражнения на пассивное растягивание стопы ребенка. У большинства детей деформация исправляется к 2 годам жизни. Пяточно-вальгусная стопа может ассоциироваться с искривлением большеберцовой кости, которое разрешается спонтанно, однако может сохраняться разница в длине ног.

ГИПЕРМОБИЛЬНОЕ ПЛОСКОСТОПИЕ

Гипермобильность или пронация стоп наблюдается у 15% взрослых. У ребенка с плоскостопием симптомы обычно отсутствуют, и нет ограничений активности. Плоскостопие у новорожденных и маленьких детей является результатом слабости связок и отложения жира в медиальном продольном своде. Это называется **плоскостопием развития**, которое обычно исчезает к возрасту 6 лет. У более старших детей плоскостопие обычно вызвано генерализованной связочной слабостью и часто встречается в семьях. Гипермобильное плоскостопие может считаться вариантом нормы.

Клинические проявления

В положении без нагрузки дети более старшего возраста с гибким плоскостопием имеют нормальный медиальный продольный свод. При нагрузке происходит пронация стопы (коллапс свода) с различной степенью пяточного вальгуса. Движения подтаранного сустава (практически все движения голеностопного сустава за исключением подошвенных и дорсифлексии) сохранены. Любая потеря движения в подтаранном суставе означает ригидную стопу, которая может быть связана с тарзальной коалицией, нейромышечными заболеваниями (церебральный паралич) и контрактурой пяточного сухожилия. Рентгеновское исследование при гипермобильном плоскостопии обычно не требуется.

Лечение

Гипермобильное плоскостопие невозможно диагностировать у детей до 6 лет; до этого возраста это плоскостопие развития. Важно заверить родителей, что это вариант нормы. Пациентам, не имеющим симптомов и сохраняющим активность, может потребоваться только инструктаж по поводу ортопедической обуви, ортезов или стелек для поддержки свода и растягивание пяточного сухожилия.

ТАРЗАЛЬНАЯ КОАЛИЦИЯ

Пациенты с тарзальной коалицией обычно имеют **ригидное плоскостопие** (утрата инверсии и эверсии в подтаранном суставе). Причиной является врожденное слияние или неудачная сегментация двух или более костей предплюсны. Участок слияния костей может быть фиброзным, хрящевым или костным. Тарзальная коалиция может быть односторонней или двусторонней и часто становится симптоматической в раннем подростковом возрасте. Наиболее частыми формами тарзальной коалиции являются **пяточно-ладьевидная** и **таранно-пяточная**.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Боль в конечности

Пациенты обычно жалуются на боль в пятке, которая может отдавать латерально из-за спазма малоберцовой мышцы. Симптомы усиливаются при занятиях спортом, поэтому у юных спортсменов часто происходят *растяжения связок лодыжки.* Характерен семейный компонент. Плоскостопие обычно присутствует как при нагрузке, так и без. Утрачены почти все субтаранные движения, а попытки произвести пассивные движения могут вызывать боль.

Радиологическая оценка

Необходимы рентгенограммы в передне-задней, боковой и косой проекциях, однако они не всегда позволяют определить нарушение. Косая проекция часто выявляет пяточно-ладьевидную коалицию. «Золотым стандартом» диагностики тарзальной коалиция является компьютерная томография (КТ). Даже пациентам, у которых пяточно-ладьевидная коалиции выявлена на рентгенограмме, необходимо проведение КТ для исключения второй коалиции.

Лечение

Если коалиция бессимптомна (большинство случаев), лечения не требуется. Безоперационное лечение при жалобах на боль состоит в иммобилизации с помощью гипса на несколько недель и использовании ортезов. При рецидивирующих симптомах необходима хирургическая операция. Хирургическая резекция с заполнением зоны удаления мягкими тканями для предотвращения повторной оссификации может быть очень эффективной.

ПОЛАЯ СТОПА

Полая стопа характеризуется увеличенной высотой медиального продольного свода (**высокий свод**) и часто — варусной пяткой. Она может классифицироваться как физиологическая и нейромышечная. У большинства пациентов физиологическая полая стопа не вызывает симптомов. Важ-

но провести тщательный неврологический осмотр всех пациентов с полой стопой. Пациенты с болевыми симптомами имеют высокий риск неврологического (синдром фиксированного спинного мозга) или нейромышечного заболевания; присутствует выраженная ассоциация с **болезнью Шарко — Мари — Тута** (семейная нейропатия). В первую очередь необходимо лечить основное заболевание. Консервативное лечение с использованием ортезов обычно бесполезно. Прогрессирующая симптоматическая полая стопа часто требует хирургической реконструкции.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АВАСКУЛЯРНЫЙ НЕКРОЗ

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Хромота
Боль в конечности

Болезнь Кёлера (поражается ладьевидная кость) и **болезнь Фрайберга** (поражается головка второй плюсневой кости), вызванные аваскулярным некрозом, являются редкими. Пациенты жалуются на боль с пораженной стороны при активности и нагрузке. Необходимо исключить инфекции, переломы и злокачественные опухоли. Лечение состоит в иммобилизации и ограничении активности. Состояние большинства пациентов улучшается при последующей реваскуляризации кости.

БОЛЕЗНЬ СЕВЕРА (ПЯТОЧНЫЙ АПОФИЗИТ)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в конечности

Болезнь Севера является распространенной причиной боли в пятке у активных молодых людей. Средний возраст появления симптомов у девочек составляет 9 лет, у мальчиков 11–12 лет. Примерно в 60% случаев болезнь является двусторонней. Причиной болезни Севера является сила икроножной мышцы, воздействующая на пяточный апофиз через ахиллово сухожилие и вызывающая микроперелом. По мере роста и закрытия апофиза боль исчезает.

Клинические проявления

Чаще всего страдают юные спортсмены, у которых боль в пятке появляется при физической активности и проходит после отдыха. Редко нога опухает и может развиться хромота. Пятка болезненна при пальпации и прощупывается плотное ахиллово сухожилие. Рентгенография показана редко, но при стойкой боли должна быть выполнена для исключения опухоли.

Лечение

Могут помочь ограничение активности, ледяные компрессы и противовоспалительные препараты. Программы, направленные на улучшение гибкости ахиллова сухожилия и общее укрепление лодыжки, могут уменьшить болевой синдром. Может помочь ношение ортопедических стелек.

ДЕФОРМАЦИИ ПАЛЬЦЕВ СТОПЫ

Поджатые пальцы являются распространенной аномалией; чаще всего поражаются четвертый и пятый палец. Поджатые пальцы характеризуются флексией проксимальных межфаланговых суставов с латеральной ротацией. Причиной являются контрактуры сухожилий мышц — короткого и длинного сгибателей. В некоторых случаях дефект исчезает к 3–4 годам. Персистирующая деформация лечится хирургической тенотомией.

Полидактилия (лишние пальцы) обычно выявляется при первичном осмотре новорожденного. Когда дополнительный палец расположен рядом с пятым и представляет собой вырост из мягкой ткани, эффективно простое лигирование или ампутация. Когда деформация затрагивает большой или средние пальцы или когда лишний палец имеет хрящ или кость, показано отложенное хирургическое вмешательство. **Синдактилия** (слияние пальцев) более распространена, чем полидактилия. Обычно это доброкачественная косметическая проблема. Как синдактилия, так и полидактилия могут быть связаны с мальформационными синдромами (таблица 201.2).

ТАБЛИЦА 201.2 Синдромы, ассоциированные с полидактилией и синдактилией

ПОЛИДАКТИЛИЯ	СИНДАКТИЛИЯ
Синдром Эллиса — ван Кревельда	Синдром Апера
Синдром Рубинштейна — Тейби	Синдром Карпентера
Синдром Карпентера	Синдром де Ланге
Синдром Меккеля — Грубера	Синдром Холта — Орама
Полисиндактилия	Оро-фацио-дигитальный синдром
Трисомия 13	Полисиндактилия
Оро-фацио-дигитальный синдром (рото-лице-пальцевый синдром)	Фетальный гидантоиновый синдром
	Синдром Лоренса — Муна — Бидля
	Панцитопения Фанкони
	Трисомия 21
	Трисомия 13
	Трисомия 18

ГЛАВА 202
Позвоночник

ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

Упрощенная классификация распространенных аномалий позвоночника, сколиоза и кифоза представлена в таблице 202.1.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в спине

У большинства пациентов при осмотре выявляется асимметричный безболезненный позвоночник. Полный физикаль-

ТАБЛИЦА 202.1	Классификация деформаций позвоночника
СКОЛИОЗ	
Идиопатический	
Младенческий	
Ювенильный	
Подростковый	
Врожденный	
Дефекты формирования	
Клиновидные позвонки	
Полупозвонки	
Дефекты сегментации	
Односторонний блок	
Двусторонний блок	
Смешанные дефекты	
Нейромышечный	
Нейропатии	
Болезни высших мотонейронов	
Церебральный паралич	
Спиноцеребеллярная дегенерация	
Атаксия Фридрейха	
Сирингомиелия	
Опухоль спинного мозга	
Травма спинного мозга	
Болезни низших мотонейронов	
Миелодисплазия	
Полиомиелит	
Спинальная мышечная атрофия	
Болезнь Шарко — Мари — Тута	
Миопатии	
Мышечная дистрофия Дюшенна	
Артрогрипоз	
Другие мышечные дистрофии	
Синдромы	
Нейрофиброматоз	
Синдром Марфана	
Компенсаторный	
Разница в длине ног	
КИФОЗ	
Постуральная сутулость	
Болезнь Шейермана	
Врожденный кифоз	

Модифицировано из: Терминологический комитет Общества исследования сколиоза, 1975.

ный осмотр необходим любому пациенту со спинальной деформацией, поскольку она может указывать на наличие фонового заболевания. Пациента осматривают со спины (рис. 202.1). Во-первых, оценивают горизонтальность таза. Разница в длине ног вызывает искривление таза и **компенсаторный сколиоз**. Если таз горизонтальный, оценивают симметрию и изгибы позвоночника в вертикальном положении пациента. Следует отметить наличие кожных повреждений (гемангиомы, углубления, пучки волос). Пальпация выявляет болезненные места.

Затем пациента просят наклониться вперед с вытянутыми руками (**тест Адамса с наклоном вперед**). Врач проверяет симметрию позвоночника в таком положении; при этом наличие горба является характерным признаком сколиоза. Область противоположная горбу обычно вдавлена из-за ротации позвоночника. Сколиоз представляет собой ротацию одного позвонка по отношению к другому, что приводит к подъему ребер на уровне грудного отдела позвоночника и подъему паравертебральных мышц на уровне поясничного отдела. Когда пациент неподвижно стоит в положении наклона вперед, осмотр сбоку позволяет оценить степень сутулости. Образование острого угла в грудно-поясничной области указывает на **кифозную деформацию**. Важно также осмотреть кожу на наличие пятен «кофе с молоком» (**нейрофиброматоз**), волосяных участков и невусов (**спинальная дизрафия**). Аномалии конечностей могут указывать на дисплазию скелета, а шумы в сердце часто ассоциируются с синдромом Марфана. Важно провести полный неврологический осмотр, чтобы выяснить, является ли сколиоз идиопатическим или вторичным по отношению к нейромышечному заболеванию, а также может ли сколиоз вызвать неврологические последствия.

Радиологическая оценка

Первоначально рентгенограмма всего позвоночника делается в задне-передней и латеральной проекции в положении пациента стоя. Подвздошные гребни должны быть видны, чтобы помочь определить зрелость скелета. Степень искривления измеряется проведением прямых линий от наиболее наклонных (конечных) позвонков вверху и внизу сколиотической дуги для определения угла по Коббу (рис. 201.2). Новые визуализационные возможности, такие как щелевое сканирование или EOS сканирование позволяют получить точные измерения с меньшим облучением, чем рентген.

СКОЛИОЗ

Изменение нормального расположения позвонков в передне-задней проекции называется сколиозом. Большинство таких деформаций являются идиопатическими. Сколиоз может быть врожденным, нейромышечным или компенсаторным при разной длине ног.

Идиопатический сколиоз

Этиология и эпидемиология

Идиопатический сколиоз является самой распространенной формой сколиоза. Он развивается у здоровых детей без неврологической патологии. Примерно 20% пациентов имеют положительный семейный анамнез. Частота слегка выше среди девочек, чем среди мальчиков; кроме того, у девочек заболевание чаще прогрессирует и требует лечения. Есть некоторые данные о генетическом компоненте прогрессирующего сколиоза.

Идиопатический сколиоз классифицируется как **младенческий** (от рождения до 3 лет), **ювенильный** (4–10 лет)

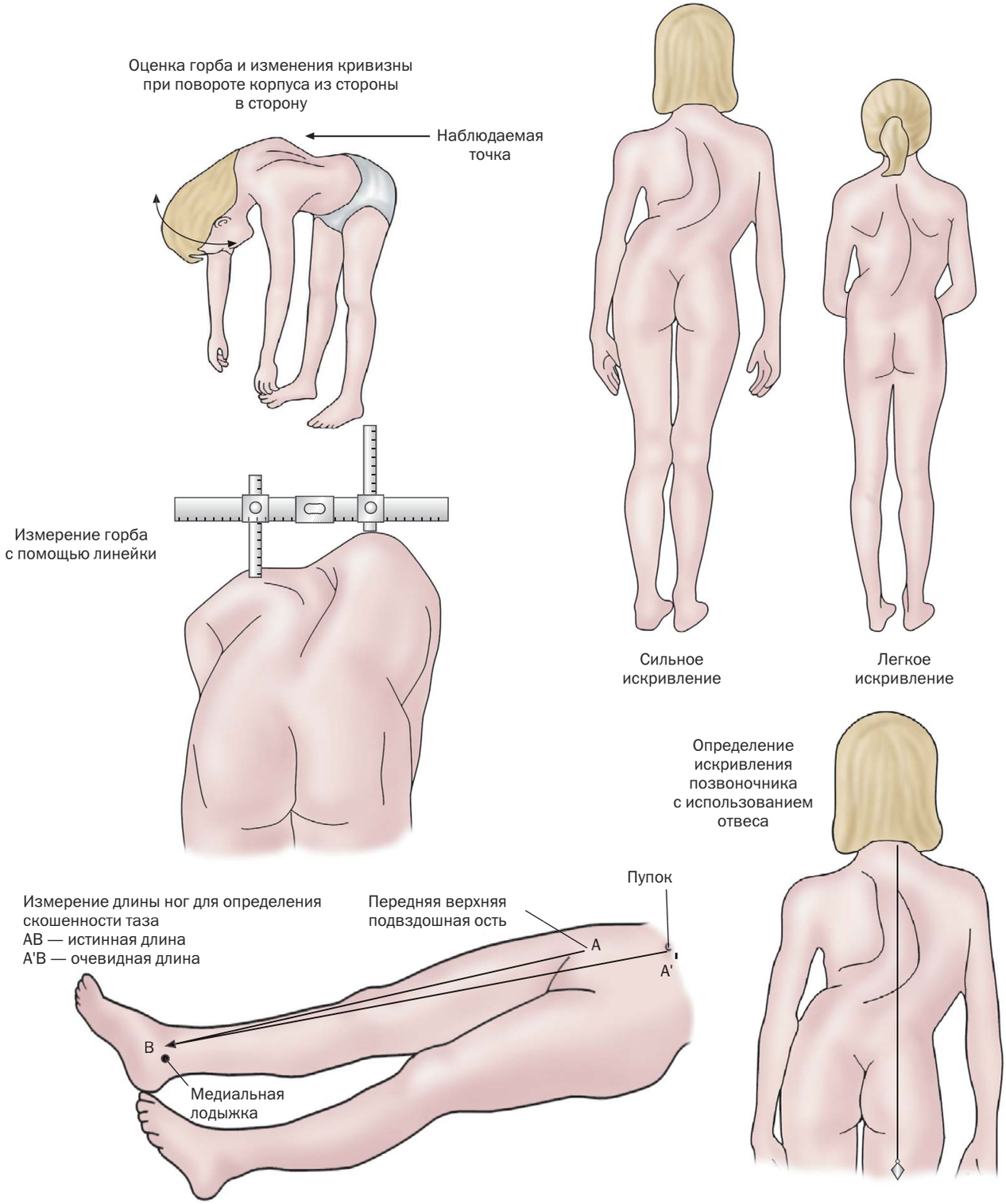


РИС. 202.1 Клиническая оценка пациента со сколиозом

и **подростковый** (старше 11 лет). Идиопатический подростковый сколиоз является самой распространенной причиной (80%) деформации позвоночника. Искривление грудного отдела вправо встречается чаще всего. Ювенильный сколиоз встречается редко, однако, возможно, данные занижены, поскольку пациенты часто обращаются к врачу только в подростковом возрасте. Если сколиоз диагностируется у ребенка до 11-летнего возраста, велика вероятность того, что он не является идиопатическим. Распространенность внутрипозвоночных аномалий у детей с врожденным сколиозом составляет примерно 40%.

Клинические проявления

Идиопатический сколиоз является безболезненным 70% времени. Если появляется боль, пациенту требуется тщательная оценка. У любого пациента с левосторонним искри-

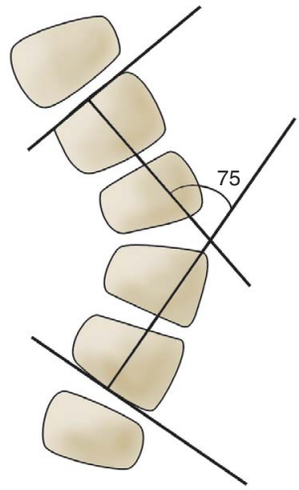


РИС. 202.2 Измерение степени сколиоза по методу Кобба. Необходимо определить конечные позвонки сколиотической дуги: они образуют ее верхнюю и нижнюю границы и наиболее сильно наклонены в сторону вогнутости. Далее проводят две перпендикулярные линии: одну от нижней границы тела нижнего позвонка, другую от верхней границы тела верхнего позвонка. Измеряют образовавшийся угол. Этот метод измерения степени искривления позвоночника принят международным Обществом исследования сколиоза. Угол от 0 до 20° означает легкую степень, 20–40° — умеренную, более 40° — тяжелую.

влением велика вероятность внутрипозвоночной патологии (свища или опухоли). В таких случаях показано проведение магнитно-резонансной томографии.

Лечение

Лечение идиопатического сколиоза зависит от зрелости скелета, величины искривления и от того, прогрессирует ли искривление. Первоначально можно ограничиться наблюдением и повторными рентгенограммами для оценки прогрессирования. При непрогрессирующих деформациях лечения не требуется. Факторы риска прогрессирования включают пол, локализацию искривления и его величину. У девочек сколиоз прогрессирует в пять раз чаще, чем у мальчиков. Прогрессирование также более вероятно, если диагноз поставлен в раннем возрасте.

Обычно при искривлении до 25° показано наблюдение. Прогрессирующее искривление от 20° до 50° у пациентов с незрелым скелетом лечится использованием корсета. Важно провести рентгенографическую оценку пациента в корсете, чтобы оценить степень коррекции. Искривление более 50° требует оперативного лечения.

Врожденный сколиоз

Аномалии формирования позвонков в первом триместре беременности могут привести к деформациям позвоночного столба, которые очевидны уже при рождении или в раннем детстве. Врожденный сколиоз классифицируется следующим образом (рис. 202.3):

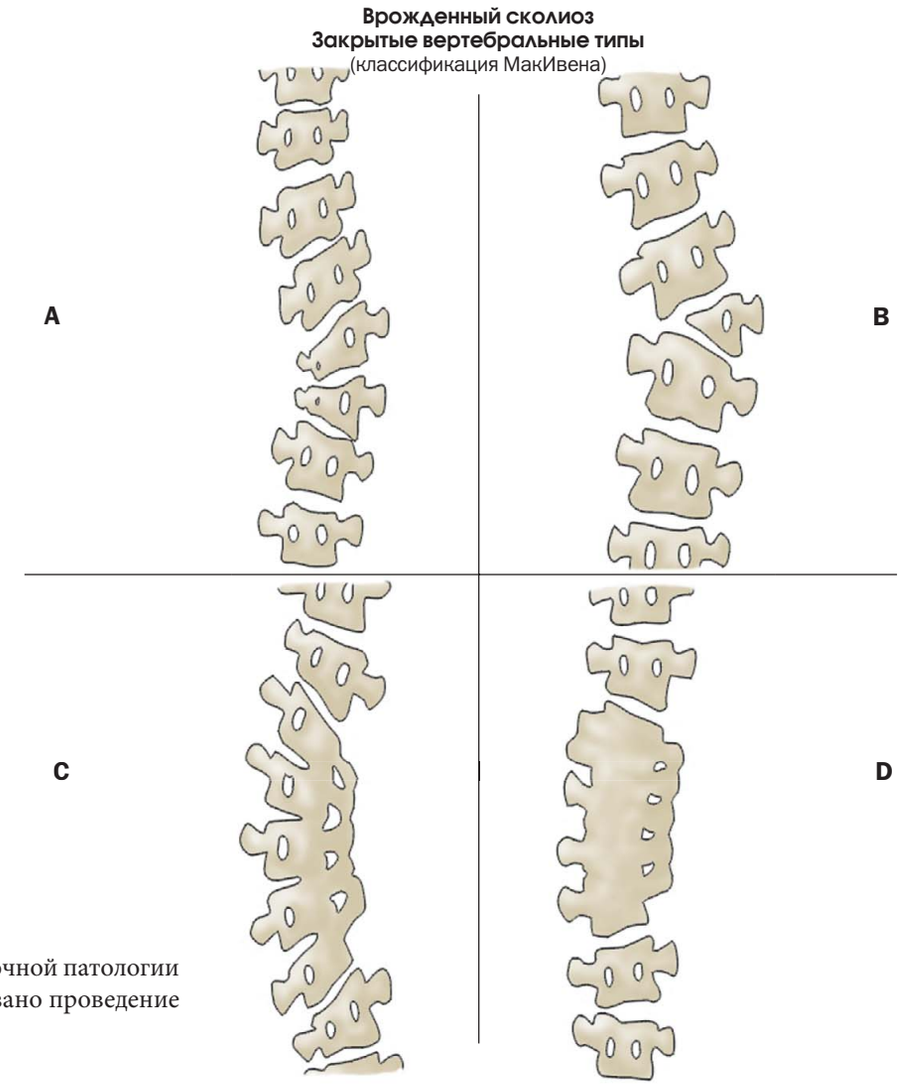


РИС. 202.3 Типы закрытых позвонковых и внепозвонковых спинальных аномалий, которые приводят к врожденному сколиозу. **(A)** Частичное одностороннее нарушение формирования позвонков (клиновидные позвонки). **(B)** Полное одностороннее нарушение формирования позвонка (полупозвонки). **(C)** Одностороннее нарушение сегментации (врожденный блок). **(D)** Двустороннее нарушение сегментации (блокированные позвонки)

- Частичное или полное нарушение образования позвонков (клиновидные позвонки или полупозвонки);
- Частичное или полное нарушение сегментации (несегментированные позвонки);
- Смешанная форма.

Более 60% пациентов имеют сопутствующие аномалии, такие как ассоциация VACTREL (дефекты позвонков, неперфорированный анус, пороки сердца, трахеопищеводный свищ, аномалии почек и конечностей, такие как агенезия лучевых костей) или синдром Клиппеля — Фейля. Почечные аномалии присутствуют у 20% детей с врожденным сколиозом, из них самой частой является агенезия почек; 6% детей имеют скрытую обструктивную уропатию, поэтому необходимо ультразвуковое исследование. Врожденные пороки сердца встречаются примерно у 12% пациентов. **Спинальная дизрафия** (фиксированный спинной мозг, интрадуральная липома, сирингомиелия, дипломиелия и диастематомиелия) присут-

ствует у 20% пациентов с врожденным сколиозом. Эти аномалии часто ассоциируются с кожными проявлениями на спине и аномалиями нижних конечностей, такими как полая стопа, неврологические изменения, атрофия мышц голени. Оценка спинальной дизрафии производится с помощью МРТ.

Риск прогрессирования деформации позвоночника при врожденном сколиозе варьирует и зависит от потенциала роста неправильно сформированных позвонков. Одностороннее отсутствие сегментации (односторонний блок) обычно прогрессирует, но блокированный позвонок имеет слабый потенциал роста. Почти у 75% пациентов с врожденным сколиозом наблюдается некоторое прогрессирование, которое продолжается до завершения роста скелета; примерно 50% нуждаются в лечении. Прогрессирования можно ожидать в периоды быстрого роста (до 2 лет и после 10 лет).

Лечение врожденного сколиоза зависит от ранней диагностики и идентификации прогрессирования искривления. Использование ортезов при врожденном сколиозе не показано. При прогрессировании необходима ранняя хирургическая коррекция, которая помогает предотвратить серьезные деформации. Пациентам с сильным искривлением, вызывающим дыхательную недостаточность, хирургическая операция должна быть проведена немедленно.

Нейромышечный сколиоз

Прогрессирующая деформация позвоночника является распространенной и потенциально серьезной проблемой, которая ассоциируется со многими нейромышечными заболеваниями, такими как церебральный паралич, мышечная дистрофия Дюшенна, спинальная мышечная атрофия и расщелина позвоночника (spina bifida). Оценка расположения позвонков является частью обычного осмотра пациентов с нейромышечными заболеваниями. Если сколиоз начался, он, как правило, прогрессирует. Величина деформации зависит от тяжести и паттерна мышечной слабости, от прогрессирования основного заболевания и потенциала мышечно-скелетного роста. Пациенты, которые не ходят, больше подвержены спинальной деформации, чем ходячие пациенты. У неходячих пациентов искривление обычно более длинное и изогнутое и вызывает скошенность таза, затрагивает шейный отдел и связано с рестриктивной болезнью легких. Если ребенок не может стоять, выполняется рентгенография всего позвоночника в передне-задней проекции в положении сидя или лежа на спине, а не в задне-передней проекции стоя.

Целью лечения является предотвращение прогрессирования и потери функции. Неходячие пациенты чувствуют себя более комфортно и независимо, когда сидят в инвалидном кресле без внешней поддержки. Прогрессирующее искривление может привести к нарушению равновесия в сидячем положении, что влияет на качество жизни. Использование ортезов при нейромышечном сколиозе, как правило, неэффективно. Может потребоваться хирургическая коррекция, часто с фиксацией таза.

Компенсаторный сколиоз

Подростки с разницей в длине ног (см. главу 200) могут иметь положительный результат скрининга на сколиоз. До коррекции скошенности таза искривление позвоночника направлено в ту же сторону, что и перекос. Однако после коррекции таза искривление разрешается, и лечение должно быть направлено на устранение разницы в длине ног. Таким образом, важным является разграничение структурной и компенсаторной деформации позвоночника.

КИФОЗ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в спине

Кифоз — это деформация позвоночника по типу «круглой спины» или увеличение угла грудного или тораколюмбального отделов в сагиттальной проекции. Кифоз может быть постуральным, структурным (кифоз Шейермана) или врожденным.

Постуральная сутулость

Постуральный кифоз является результатом плохой осанки. Он осознанно исправляется в положении стоя и лежа на животе. У пациента может также наблюдаться увеличенный поясничный лордоз. Рентгенография не показана, если кифоз полностью исправляется. Рентгенограмма обычно не выявляет аномалий позвонков. Если показано лечение, оно направлено на улучшение осанки.

Кифоз Шейермана

Кифоз Шейермана является второй из наиболее распространенных причин спинальных деформаций у детей. Он с равной частотой встречается у мальчиков и девочек. Этиология неизвестна, однако возможна связь с наследственными факторами. Кифоз Шейермана можно отличить от постуральной сутулости по результатам физикального осмотра и рентгенографии.

Пациенты с болезнью Шейермана не могут исправить кифоз в положении стоя или лежа. Если смотреть сбоку на пациентов с кифозом Шейермана, когда они находятся в положении наклона вперед, заметен острый угол между средним и нижним грудным отделом позвоночника (рис. 202.4),

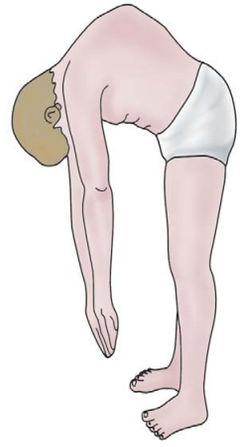


РИС. 202.4 Острый угол контура спины у ребенка с кифозом. (Источник: Behman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.)

в то время как у пациентов с постуральной сутулостью наблюдается плавный симметричный контур. При обоих типах кифоза увеличен поясничный лордоз. У пациентов с болезнью Шейермана присутствует атипичная боль в спине, особенно при тораколюмбальном кифозе. **Классические радиографические признаки** кифоза Шейермана включают следующие:

- Сужение дискового пространства;
- Потеря передней высоты вовлеченных позвонков, что приводит к клиновидной форме (5° и более) по крайней мере трех соседних позвонков;
- Деформация замыкательных пластинок;
- Узлы Шморля

Лечение кифоза Шейермана подобно лечению идиопатического сколиоза. Оно зависит от степени деформации, зрелости скелета и наличия или отсутствия боли. Безоперационное лечение начинается с корсета. Хирургическое лечение проводится пациентам, у которых рост скелета завершен и присутствует тяжелая деформация или некупируемая боль.

Врожденный кифоз

Врожденный кифоз — это нарушение формирования всех частей тела позвонка (с сохранением задних элементов), нарушение передней сегментации позвоночника, или и то и другое. Тяжелые деформации очевидны сразу после рождения и имеют тенденцию к быстрому прогрессированию. Прогрессирование не останавливается до окончания роста скелета. Прогрессирующая деформация позвоночника может привести к неврологическим проблемам. Лечение врожденного кифоза часто хирургическое.

КРИВОШЕЯ

Этиология и эпидемиология

Кривошея обычно впервые диагностируется у новорожденных из-за характерного поворота головы. Как правило, она является вторичной по отношению к укорочению грудино-ключично-сосцевидной мышцы (мышечная кривошея). Это может быть результатом внутриутробного положения или родовой травмы. Приобретенная кривошея может быть связана с аномалиями шейного отдела позвоночника или патологией нервной системы (объемное образование). Она также может развиться у более старших детей после респираторной инфекции (возможно, после лимфаденита) или локальной инфекции головы или шеи и может быть связана с психиатрическим диагнозом.

Клинические проявления

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Объемные образования шеи
Ригидная или болезненная шея

У младенцев с мышечной кривошеей ухо повернуто к ключице на той же стороне. Лицо повернуто вверх к противоположной стороне. Может присутствовать пальпируемая припухлость или фиброз тела грудино-ключично-сосцевидной мышцы вскоре после рождения, что является предвестником контрактуры. Врожденная мышечная кривошея связана с асимметрией черепа и лица (**плагиоцефалия**) и врожденной дисплазией тазобедренного сустава.

После неврологической оценки выполняется рентгенография в переднезадней и боковой проекциях. Целью является исключение немышечной этиологии. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) необходимы при персистирующей боли в шее, неврологических симптомах или стойкой деформации.

Лечение

Лечение мышечной кривошеи направлено на увеличение диапазона движений шеи и исправление косметических недостатков. Младенцам могут помочь упражнения на растяжение шеи. При отсутствии результата физиотерапии показано хирургическое лечение. Для снижения риска рецидива назначается послеоперационная физиотерапия. Если присутствует фоновое заболевание, основное лечение должно быть направлено на него.

БОЛЬ В СПИНЕ У ДЕТЕЙ

Этиология и эпидемиология

Боль в спине у детей должна насторожить врача. В отличие от взрослых, у которых боль часто механическая или психологическая, у детей боль в спине может быть результатом органических причин, особенно в предподростковом возрасте. Боль в спине, продолжающаяся более недели, требует тщательного обследования. В педиатрической практике примерно 85% детей с болью в спине продолжительностью более 2 месяцев имеют специфические повреждения: 33% — последствия травмы (спондилез, скрытый перелом), 33% — деформации развития (кифоз, сколиоз) и 18% — инфекции или опухоли. У оставшихся 15% диагноз неясен.

Клинические проявления и лечение

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в спине

В истории болезни необходимо зафиксировать начало и длительность симптомов. Важно отметить характер, локализацию и иррадиацию боли. Необходимо оценить наличие неврологических симптомов (мышечная слабость, изменения чувствительности, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). Следует также проверить наличие ревматологических или онкологических заболеваний в истории болезни ребенка или в семейном анамнезе. Обзор систем должен включать вопросы об общем состоянии здоровья, эпизодах лихорадки, озноба; недавней потере веса и перенесенных заболеваниях. Физикальный осмотр должен включать полную мышечно-скелетную и неврологическую оценку. Следует отметить расположение позвонков, диапазон движений, болезненные участки и мышечные спазмы. **Красными флажками** (сигналами опасности) являются персистирующая или усиливающаяся боль, системные проявления (лихорадка, потеря веса), неврологические дефициты, дисфункция кишечника или мочевого пузыря, ранний возраст (возраст до 4 лет выраженно ассоциируется с опухолью), ночные пробуждения; боль,

ограничивающая активность; и болезненное искривление влево грудного отдела позвоночника.

Следует выполнить рентгенографию всего позвоночника в положении стоя в передне-задней и боковой проекциях, а также рентгенографию пораженного участка в косой проекции с двух сторон. Для постановки диагноза может потребоваться также сцинтиграфия костей, КТ или МРТ. МРТ полезна при подозрении на внутрипозвоночную патологию. Могут быть назначены лабораторные исследования: полный анализ крови, скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка, а также специализированные тесты на ювенильный идиопатический артрит и анкилозирующий спондилит.

Дифференциальный диагноз педиатрической боли в спине является обширным (таблица 202.2). Лечение зависит от диагноза. Если исключена серьезная патология, а точный диагноз не установлен, следует начать лечение с физиотерапии с последующим наблюдением и повторной оценкой.

СПОНДИЛЕЗ И СПОНДИЛОЛИСТЕЗ

Этиология и эпидемиология

Спондилез — это дефект межпозвоночных суставов (pars interarticularis). Спондилолистез — двусторонний дефект со смещением вперед одного из позвонков относительно нижележащего. Повреждения отсутствуют при рождении, но примерно у 5% детей развиваются к 6-летнему возрасту. Чаще всего страдают юные спортсмены, особенно занимающиеся видами спорта, связанными с повторяющимся разгибанием спины. Классически заболевание наблюдается у гимнастов и дайверов. Заболеваемость повышается с увеличением нагрузок и круглогодичными занятиями. Повышенный риск отмечается также у футболистов и баскетболистов. Самая распространенная локализация спондилеза — L5, затем — L4.

Спондилолистез классифицируется в зависимости от степени смещения позвонка:

- Степень 1: менее 25%
- Степень 2: 25–50%
- Степень 3: 50–75%
- Степень 4: 75–99%
- Степень 5: полное смещение или спондилоптоз

Самая распространенная локализация спондилолистеза — L5 относительно S1.

Клинические проявления



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в спине

Пациенты часто жалуются на постепенно начинающуюся боль в пояснице, которая длится более двух недель. Боль усиливается при физической нагрузке на спину и проходит после отдыха. Иногда боль отдает в ягодицы. Может происходить утрата поясничного лордоза из-за мышечного спазма. Боль ощущается при разгибании поясницы и при пальпации проекции пораженного позвонка. У пациентов со спондилолистезом смещение позвонка в пояснично-крестцовом отделе может ощущаться при пальпации. Следует провести тщательный неврологический осмотр, поскольку при спондилолистезе могут быть затронуты нервные корешки.

ТАБЛИЦА 202.2 Дифференциальный диагноз боли в спине

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Дискит (распространен у детей до 6-летнего возраста)
Позвоночный остеомиелит (пиогенный или туберкулезный)
Спинальный эпидуральный абсцесс
Пиелонефрит
Панкреатит
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Ювенильный идиопатический артрит
Реактивный артрит
Анкилозирующий спондилит
Псориатический артрит
Воспалительное заболевание кишечника
ПАТОЛОГИИ РАЗВИТИЯ
Кифоз Шейермана
Сколиоз (левый грудной)
Спондилёз
Спондилолистез
ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ
Аномалии тазобедренного сустава и таза (дисфункция крестцово-подвздошного сустава)
Межпозвонковая грыжа
Травматическое перенапряжение (фасеточный синдром)
Стрессовый перелом позвонков (спондилез, спондилолистез)
Компрессионный перелом позвонков (стероиды, серповидноклеточная анемия)
Нестабильность верхнего шейного отдела (атланто-аксиальная нестабильность)
НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Первичные опухоли позвонков (остеогенная саркома)
Метастатическая опухоль (нейробластома)
Первичная опухоль спинного мозга (астроцитома)
Злокачественные опухоли костного мозга (лейкоз, лимфома)
Доброкачественные опухоли (эозинофильная гранулема, остеоидная остеома)
ДРУГИЕ
Конверсионное расстройство
Ювенильный остеопороз

Радиологическая оценка

Необходимы рентгенограммы в передне-задней, боковой и косой проекции. Косая проекция может продемонстрировать классический признак «скотчтерьера» (Scottie dog), ассоциируемый со спондилезом. Латеральная проекция позволяет измерить спондилолистез. К сожалению, обычная рентгенограмма не всегда выявляет спондилез, поэтому могут потребоваться другие визуализационные исследования. Нет единого мнения относительно того, какой из методов — КТ, сцинтиграфия костей, однофотонно-эмиссионная КТ (SPECT) или МРТ — является наиболее полезным. При неврологических дефицитах предпочтение отдается МРТ.

Лечение

Спондилез

Болезненный спондилез требует ограничения активности. Использование корсета является спорным, но в некоторых случаях облегчает боль. Агрессивная физиотерапия помогает улучшить подвижность нижних конечностей, укре-

пить и стабилизировать позвоночник. Есть данные о том, что у некоторых пациентов с острым спондилезом удается достичь костного сращения и что у таких пациентов снижается частота боли и дегенеративных изменений в позвоночнике с возрастом по сравнению с пациентами, у которых сращения не происходит. В редких случаях при стойкой боли и инвалидизации показано хирургическое лечение.

Спондилолистез



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в спине

Пациентам со спондилолистезом требуется периодическая оценка смещения позвонка. Лечение спондилолистеза зависит от степени смещения:

- Степень 1: лечение, как при спондилезе. При неэффективности консервативного лечения может потребоваться хирургическая операция.
- Степень 2: разумно начать с неоперативного лечения, однако если смещение прогрессирует, показана хирургическая операция. Хирургическая операция показана также при наличии неврологических симптомов.
- Степени 3–5: для предотвращения дальнейшего смещения необходима хирургическая операция — спондилодез.

ДИСКИТ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в спине
Ригидная или болезненная шея

Дискит представляет собой инфекцию межпозвонковых дисков, которая не вызывает ассоциированный остеомиелит позвонков (см. главу 117). Наиболее распространенным возбудителем является *Staphylococcus aureus*. Инфекция может развиться в любом возрасте, но чаще встречается у пациентов до 6 лет.

Клинические проявления

Симптомы включают боль в спине, боль в животе, боль в области таза, раздражительность и отказ ходить или сидеть. Лихорадка наблюдается не всегда. Ребенок обычно старается держать спину прямо и отказывается сгибать поясницу; может исчезать поясничный лордоз из-за спазма паравертебральных мышц. Уровень лейкоцитов нормальный или повышенный, но скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка обычно высокие.

Радиологическая оценка

Данные радиологической оценки варьируют в зависимости от длительности симптомов до постановки диагноза. Рентгенограммы поясничного или грудного отдела в передне-задней, боковой и косой проекции обычно показывают сужение дискового пространства с деформацией замыкательных пластинок соседних позвонков. На ранних стадиях полезны остеосцинтиграфия или МРТ, поскольку они могут показать изменения, которые на этой стадии незаметны на обычной рентгенограмме. МРТ также может позволить отличить дискит от более серьезного заболевания — остеомиелита позвонков.

Лечение

Основу лечения составляют внутривенные антибиотики. Посев иногда бывает положительным и позволяет установить возбудителя. Аспирация и игольная биопсия обычно проводятся при отсутствии ответа на лечение эмпирическими антибиотиками. При использовании антибиотиков симптомы быстро исчезают, однако внутривенная антибиотикотерапия должна продолжаться 1–2 недели, затем назначаются пероральные антибиотики на 4 недели. Контроль боли достигается медикаментозным лечением и временной иммобилизацией спины с помощью ортезов.

ГЛАВА 203
Верхняя конечность

ПЛЕЧО

Плечо фактически объединяет четыре сустава:

- Гленогумеральный сустав (обычно называемый плечевым)
- Акромиально-ключичный сустав
- Грудино-ключичный сустав
- Лопаточно-грудной сустав

Гленогумеральный сустав имеет минимальную геометрическую стабильность, поскольку относительно маленькая суставная ямка лопатки соединяется с достаточно крупной головкой плечевой кости. Низкий уровень стабильности обеспечивает большой диапазон движений. Мышцы вращательной манжеты плеча придают плечевому суставу больше стабильности, однако для успешного функционирования им необходим нормальный контакт с плечевым суставом. Лопаточно-грудной сустав также расширяет диапазон движений плеча, но, как и гленогумеральный, он нуждается в сильной скоординированной мускулатуре для эффективного функционирования.

Деформация Шпренгеля

Деформация Шпренгеля представляет собой врожденное высокое положение лопатки и имеет различную степень тяжести; обычно деформация является односторонней. При этой деформации лопаточно-грудные движения (особенно отведение) ограничены, поэтому большинство движений плеча производится через гленогумеральный сустав. Обычно присутствует гипоплазия окололопаточных мышц. Деформация также связана с крыловидной шеей и низкой линией волос на затылке. Присутствует связь с врожденными синдромами, такими как аномалия Клиппеля — Фейля, поэтому необходим тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр. Легкая форма вызывает только косметические проблемы и небольшое ограничение движений плеча и не требует хирургического лечения. При тяжелой форме образуется костное соединение между лопаткой и нижним шейным отделом позвоночника (омовертебральная кость). При умеренной и тяжелой форме показана хирургическая репозиция лопатки в раннем детстве для улучшения функции и исправления косметических недостатков.

Повреждения плечевого сплетения

Акушерский паралич плечевого сплетения обсуждается в главе 11. **Плечевая плексопатия** является повреждением спортсменов. Симптомы часто сравнивают с *мертвой рукой*. Присутствует боль (часто жжение), слабость и онемение в одной верхней конечности. Существует три механизма повреждения.

1. Тракция, вызванная боковым отклонением шеи в сторону, противоположную пораженной конечности.
2. Непосредственное воздействие на плечевое сплетение в точке Эрба.
3. Компрессия, вызванная вытягиванием шеи и поворотом в сторону пораженной конечности.

Симптомы всегда односторонние и проходят в течение 15 минут. Важно оценить состояние *шейного отдела позвоночника* на предмет серьезной травмы. Двусторонние симптомы, симптомы в нижних конечностях и персистирующие симптомы или рецидивы повреждения являются признаками более тяжелого заболевания и требуют развернутых диагностических процедур и стабилизации шейного отдела. Спортсмены могут вернуться к тренировкам, если нет «красных флажков» в истории болезни или при физикальном осмотре, а в шее и пораженной конечности сохранен полный спектр безболезненных движений и сила.

Вывих плечевого сустава

Вывих плеча в детстве является редким, но чаще происходит у подростков. Чем младше пациент на момент первого обращения к врачу, тем больше вероятность рецидивов вывиха. Чаще встречается передний вывих. Если оценка нейрососудистого статуса пораженной конечности выявляет какие-либо нарушения, необходимо срочное вправление вывиха для предотвращения дальнейших осложнений. Рентгенография может выявить перелом плечевого сустава (повреждение Банкарта) и головки плечевой кости (повреждение Хилла — Сакса). Большинству пациентов требуется короткий период защиты в виде слинга или другого иммобилизатора плеча, а также обезболивание. После разрешения симптомов необходима программа по постепенному восстановлению диапазона движений в суставе, а затем активная укрепляющая программа. У спортсменов, занимающихся контактными видами спорта, показатель рецидивов может составлять почти 90%, поэтому нет единого мнения по поводу хирургического вмешательства при первом вывихе.

Травматическое перенапряжение

Распространенность травм в результате перенапряжения растет из-за увеличившихся возможностей для занятий спортом, а также высокой интенсивности спортивных нагрузок. Травматическое перенапряжение — это воспалительный ответ сухожилий и сумок, которые совершают множественные однотипные движения и подвергаются травмам (тендинит вращательной муфты у пловцов). Такие травмы не характерны для детей, но часто встречаются у подростков. Травмы костей, такие как перелом ростовой пластинки и апофизит, должны быть исключены, прежде чем ставить диагноз травматического перенапряжения мягких тканей. Такая травма в плече может быть спровоцирована слабостью сустава.

У пациентов развивается дискомфорт в пораженной области, который усугубляется при физической активности. Физикальный осмотр выявляет болезненность при пальпации и, часто, слабость окружающих мышц из-за боли. Важно оценить стабильность гленогумерального сустава. При острой травме и отсутствии улучшения необходим рентген пораженного сустава. Лечение состоит в модификации активности, прикладывании ледяных компрессов, приеме противовоспалительных препаратов и программах физиотерапии, направленных на укрепление, повышение подвижности и улучшение положения сустава.

Проксимальный эпифизеолиз плечевой кости

Проксимальный эпифизеолиз плечевой кости часто называют **плечом бейсболиста (Little Leaguer's shoulder)**. Он встречается у подростков 9–14 лет, занимающихся видами спорта, связанными с резкими движениями поднятой руки над головой (теннис, волейбол), и особенно у питчеров в бейсболе. Это стрессовая травма, которая потенциально может быть переломом (эпифизеолизом) проксимального эпифиза плечевой кости. У большинства пациентов боль появляется во время или после бросающего движения. Может ощущаться болезненность при пальпации проксимального отдела плеча. Если спортсмен перед этим отдыхал несколько дней, болезненность может отсутствовать. Рентгенография должна включать снимки двух плечевых костей для сравнения ростовых зон. На пораженной конечности проксимальная ростовая пластинка может быть расширена, однако снимки могут и не выявить патологию. Лечение включает отдых и перерыв в занятиях спортом, затем — реабилитационную программу для повышения силы мышц плеча. Бейсбольные питчеры должны следовать рекомендациям для юных спортсменов, опубликованным Малой лигой бейсбола.

ЛОКОТЬ

Локоть состоит из трех суставов.

1. Плечелоктевой сустав.
2. Плечелучевой сустав.
3. Проксимальный лучелоктевой сустав.

Все вместе эти суставы образуют сустав шарнирного типа, который обеспечивает супинацию (ладонь вверх) и пронацию (ладонь вниз) кисти руки. Локоть имеет отличную геометрическую стабильность; окружающие его мышцы производят преимущественно сгибание и разгибание.

Подвывих головки лучевой кости



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com

Боль в конечности

Подвывих головки лучевой кости известен под названием «**локоть няни**». Поскольку головка лучевой кости у младенцев и маленьких детей не такая выпуклая, кольцевая связка, проходящая вокруг нее, может частично соскользнуть с головки, если потянуть за локоть (рис. 203.1). Подвывих обычно возникает, когда ребенка поднимают, держа за кисти при выпрямленном локте или когда ребенок падает, при этом держа взрослого за руку. После подвы-

виха ребенок обычно держит руку в положении пронации и отказывается что-либо делать больной рукой. Поворот кисти в положение супинации с одновременным надавливанием на головку лучевой кости обычно приводит к вправлению подвывиха. Рентген требуется только в тех случаях, когда повреждение не вправляется или есть подозрение на перелом (опухание или синяк). После вправления функция руки восстанавливается. Родителей необходимо проинформировать о возможности такой травмы и посоветовать избегать травмирующих положений. Подвывих часто рецидивирует, однако при достижении зрелости проблема обычно исчезает. Если рецидивы продолжаются, может помочь гипсование или, редко, хирургическое вмешательство.

Болезнь Паннера

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Боль в конечности

Болезнь Паннера, или остеохондрит головки мыщелка плечевой кости (латеральной части ее дистального эпифиза), спонтанно развивается в позднем детском возрасте. Проявления включают боль в локте, ограничение диапазона движений и болезненность при надавливании на мыщелок плечевой кости. Лечение включает ограничение активности и рентгенографию через несколько месяцев для подтверждения спонтанной оссификации. Обычно в дальнейшем лечении или наблюдении нет необходимости. Болезнь Паннера следует отличать от рассекающего остеохондрита, который обычно встречается у подростков, занимающихся спортом, требующим совершения бросков.

Травмы, связанные с совершением бросков

Локтевой сустав особенно уязвим для подобных травм у детей с незрелым скелетом. Травма является результатом многократного воздействия сил натяжения на лучевую часть локтевого сустав и компрессионных сил на его латеральную часть. Такие травмы известны как **локоть бейсболиста**.

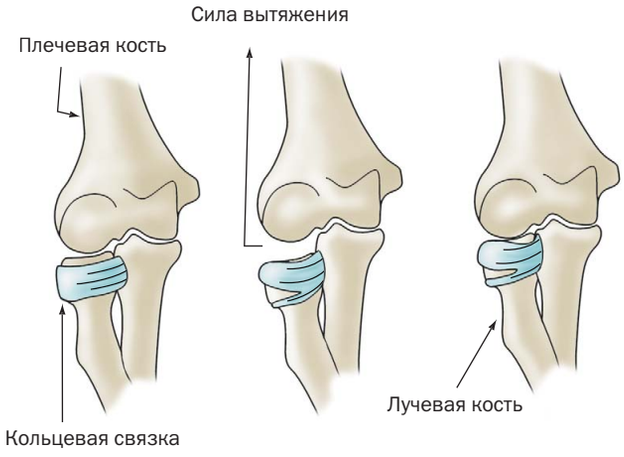


РИС. 203.1 «Локоть няни». Кольцевая связка соскальзывает, если потянуть за руку. Головка лучевой кости отодвигается, и, когда сила вытяжения прекращает действовать, связка втягивается в сустав. (Источник: Rang M. Children's Fractures. Philadelphia: JB Lippincott; 1974: 121.)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ
Доступен @ StudentConsult.com
Боль в конечности

Хотя это повреждение часто встречается у игроков в бейсбол, которым приходится совершать многократные бросковые движения (питчеры, кетчеры и т. д.), оно также характерно для игроков в американский футбол и теннисистов. Пациенты обычно жалуются на боль в медиальной части локтя, которая возникает при броске и может продолжаться несколько дней. Боль может сопровождаться опуханием и ощущаться в латеральной или задней части локтя. Иррадиация боли может быть следствием нейропатии локтевого нерва. Часто при сравнении с противоположным локтем в пораженном суставе отмечается контрактура сгибания. Пальпация медиального надмыщелка, головки лучевой кости, головки мыщелка плечевой кости, латерального надмыщелка и локтевого отростка выявляет болезненность. Следует оценить стабильность локтевой (медиальной) коллатеральной связки. Необходимы также рентгеновские снимки обоих локтей для сравнения. Рентгенографические признаки «локтя бейсболиста» варьируют и могут включать нормальную анатомию, отрывной перелом медиального надмыщелка плечевой кости, рассекающий остеохондрит головки мыщелка плечевой кости, аномалии головки лучевой кости и инородное тело в полости сустава. Может быть полезной МРТ.

Лечение зависит от диагноза, однако в любом случае включает контроль болевого синдрома и воздержание от спортивных занятий. Классически «локоть бейсболиста» представляет собой апофизит медиального надмыщелка плечевой кости. Спортсменам помогают ледяные компрессы, отдых, противовоспалительные препараты и физиотерапевтические программы, направленные на укрепление мышц верхней части тела. Игрокам в бейсбол следует выполнять рекомендации Малой лиги бейсбола и софтбола. Питчерам рекомендуется смена игрового амплуа на остаток сезона.

ЗАПЯСТЬЕ И КИСТЬ

Множественные мелкие суставы, тонко сбалансированная система мышц самой кисти и мощные мышцы, осуществляющие внешнее воздействие на кисть, плотная сенсорная иннервация и особая кожа делают человеческую кисть высокомобильной и чувствительной и в то же время мощной анатомической структурой. Взаимодействие мышцы предплечья и внутренних мышц самой кисти обеспечивает осуществление мелких и точных движений, совершаемых кистью. Раскрытие ладони, выпрямление и разведение пальцев, сжатие кулака требуют скоординированной работы внешних и внутренних мышц. Болезненность при надавливании на кости должна возбудить подозрение на перелом. **Перелом ладьевидной кости** является самым распространенным переломом костей запястья у детей. Он

требует иммобилизации с помощью гипса; при переломе со смещением требуется хирургическое вмешательство. Также распространен перелом дистальной лучевой кости (**перелом Салтера — Харриса**). Риск повреждения дистальной лучевой кости высок у юных гимнастов из-за многократного воздействия и переноса веса на верхние конечности. Такая травма называется «**запястьем гимнаста**» и требует воздержания от нагрузки на сустав во избежание преждевременного закрытия зоны роста.

Ганглионарные кисты — это кисты, заполненные синовиальной жидкостью, расположенные вокруг лучезапястного сустава. Наиболее частая локализация — тыльная сторона запястья, за ней следует ладонная сторона лучевой кости. Кисты обусловлены дефектом суставной капсулы, который позволяет синовиальной жидкости при нагрузке на запястье просачиваться в соседние мягкие ткани, где она может быть отгорожена стенкой из фиброзной ткани. У пациентов с незрелым скелетом этот процесс, как правило, доброкачественный, и кисты исчезают со временем. Крупные, болезненные кисты или кисты, мешающие нормальному функционированию сустава, требуют более агрессивного лечения. Может помочь аспирация жидкости и инъекции стероидов, однако часто кисты рецидивируют. Хирургическое удаление, устраняющее путь для просачивания жидкости, обычно является куративным.

Аномалии пальцев

Полидактилия (лишние пальцы) бывает простой и сложной (см. таблицу 201.2). Простая разновидность полидактилии представляет собой кожное образование или неразвитый дополнительный палец рядом с пястно-фаланговым суставом пятого или большого пальца, не имеющий пальпируемой кости и не способный к самостоятельным движениям. Такие пальцы удаляются или лигируются сразу после рождения. При сложных разновидностях полидактилии ампутация выполняется детским хирургом-ортопедом. **Синдактилия** (сросшиеся пальцы) является проблемой, поскольку пальцы могут иметь общие структуры и эффект натяжения влияет на рост костей (см. таблицу 201.2). Всем пациентам с синдактилией необходимо лечение.

Щелкающий большой или указательный палец является следствием изолированного утолщения сухожилия сгибателя пальцев. Когда утолщение достигает значительного размера, оно может фиксировать палец в согнутом положении; при распрямлении с усилием слышен щелчок, когда утолщенная часть сухожилия входит в сухожильное влагалище. Если утолщение достигает больших размеров, сухожилие не может вернуться во влагалище и вызывает деформацию межфаланговых суставов. Узел (утолщение) может пальпироваться около пястно-фалангового сустава. Деформация требует хирургической коррекции.

ТАБЛИЦА 204.1 Доброкачественные костные опухоли и кисты

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ХАРАКТЕРИСТИКИ	РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	ЛЕЧЕНИЕ	ПРОГНОЗ
Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз)	Встречается часто; локализация: дистальный метафиз бедренной кости, проксимальная часть плечевой кости, проксимальная часть большеберцовой кости; безболезненная твердая масса	Костный вырост, сидячий или на ножке	При наличии симптомов — удаление	Благоприятный, злокачественная трансформация встречается редко
Множественные наследственные экзостозы	Остеохондрома длинных костей; нарушения костного роста	То же, что при остеохондроме	То же, что при остеохондроме	Рецидивы
Остеоидная остеома	Боль купируется аспирином; локализация: бедро и большеберцовая кость; преимущественно у мальчиков	Плотный склерозированный участок вокруг просветленного ядра; < 1 см	То же, что при остеохондроме	Отличный
Остеобластома (гигантская остеоидная остеома)	То же, что остеоидная остеома, но более деструктивная	Остеолитический компонент, размер > 1 см	То же, что при остеоидной остеоме	Отличный
Энхондрома	Трубчатые кости кистей и стоп; патологические переломы; опухшие кости; болезнь Олье при множественных повреждениях	Просветления на месте повреждения диафизов и метафизов; могут быть вкрапления кальцинатов	Удаление или выскабливание	Благоприятный, злокачественная трансформация встречается редко
Неоссифицирующая фиброма	Бессимптомная; редко — патологические переломы; встречается в позднем детском и подростковом возрасте	Случайная находка на рентгенограмме, тонкая склеротическая граница, просветление на месте повреждения	Не требуется; или выскабливание при переломах	Благоприятный, разрешается спонтанно
Эозинофильная гранулема	Возраст 5–10 лет; череп, челюсть, длинные кости; патологические переломы, боль	Маленькие участки просветления без реактивной кости; «выдавленные» литические повреждения	Биопсия, редко — удаление; облучение	Благоприятный, может разрешиться спонтанно
Абсцесс Броди	Постепенная местная боль; хромота; иногда подозрение на злокачественную опухоль	Ограниченный метафизарный остеомиелит; литические повреждения со склеротическим ободком	Биопсия, антибиотики	Отличный
Однокамерная (простая) костная киста	Метафизы длинных костей (бедренная, плечевая), боль, патологические переломы	Киста в костномозговом канале, выходит за пределы коркового слоя; заполненная жидкостью однокамерная или многокамерная полость	Выскабливание, инъекции стероидов в полость	Благоприятный, некоторые могут разрешиться спонтанно
Аневризмальная костная киста	То же, что выше; содержит кровь, фиброзную ткань	Выходит за пределы метафизарного хряща	Выскабливание, пересадка кости	Отличный

ГЛАВА 204

Доброкачественные опухоли костей и кистозные повреждения

Доброкачественные костные опухоли и кистозные повреждения часто встречаются в детском возрасте. Некоторые из них представляют собой фиброзную дисплазию. Другие являются доброкачественными костными кистами (одно-камерными) или доброкачественными костными опухолями (остеоидная остеома). Подострый остеомиелит (**абсцесс Броди**) и эозинофильная гранулема не ассоциируются с аномальным ростом костной или хрящевой ткани. Некоторые из таких повреждений могут вызывать боль, хромоту и патологические переломы. Другие могут быть случайными находками на рентгенограмме. Прогноз обычно благоприятный. Краткий дифференциальный диагноз костных опухолей и методы лечения представлены в таблице 204.1. Злокачественные опухоли описаны в разделе 21.

Рекомендуемая литература

DiFiori JP, Benjamin HJ, Brenner JS, et al. Overuse injuries and burnout in youth sports: a position statement from the American Medical Society for Sports Medicine. *Br J Sports Med*. 2014; 48: 287–288.

Herman MJ, Martinek M. The limping child. *Pediatr Rev*. 2015; 36(5): 184–197.

Herring JA. *Tachdjian's Pediatric Orthopedics*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2013.

Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Miller MD, Thompson SR. *DeLee & Drez's Orthopaedic Sports Medicine: Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Shipman SA, Helfand M, Moyer VA, et al. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systemic literature review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2006; 117: e557–e576.

Stein CJ, Micheli LJ. Overuse injuries in youth sports. *Phys Sports Med*. 2010; 38: 102–108.

Wenger DR, Pring ME, Rang M. *Rang's Children's Fractures*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Wilson JC, Rodenberg RE. Apophysitis of the lower extremities. *Contemp Pediatr*. 2011; 28: 38–46.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

ГЛАВА 197

Ортопедическая оценка

- Краткий перечень основных вех ортопедического развития:
  - Самостоятельно сидит в 6 месяцев
  - Подтягивается, чтобы встать в 10 месяцев
  - Ползает в 12 месяцев
  - Ходит в 18 месяцев
- Профиль нижних конечностей:
  - Варусное колено (О-образные ноги) — присутствует при рождении, начинает выпрямляться к 18 месяцам
  - Вальгусное колено (Х-образные ноги) — максимум в возрасте 4 года; разрешается к 5–8 годам
  - Истинное патологическое колено: болезнь Блаунта (tibia vara) и рахит
- Дифференциальный диагноз хромоты:
  - Болезненная:
    - Септический артрит, остеомиелит, дискит
    - Транзиторный моноартикулярный синовит
    - Переломы и травмы детей, начавших ходить
    - Злокачественные опухоли
    - Ревматологические заболевания у более старших детей
    - Острый эпифизеолиз головки бедренной кости (ЭГБК) у подростков
  - Безболезненная:
    - Врожденная дисплазия тазобедренного сустава
    - Нейромышечные заболевания
    - Разная длина ног
    - Болезнь Легга — Кальве — Пертеса у более старших детей
    - Мышечная дистрофия у более старших детей
    - Хронический стабильный ЭГБК у подростков

ГЛАВА 198

Переломы

- Типы переломов по классификации Салтера — Харриса:
  - I — поперечный через ростовую пластинку
  - II — через ростовую пластинку в метафиз
  - III — через ростовую пластинку в эпифиз (сустав)
  - IV — через метафиз и эпифиз
  - V — разрушение ростовой пластинки
- Признаки/симптомы острого компартмент-синдрома, вызывающего нейроваскулярные повреждения:
  - Непропорционально сильная боль, усиливающаяся при пассивном растяжении или мышечном сокращении
  - Поздние проявления: бледность, отсутствие пульса, парестезия, пойкилотермия (холодная конечность)
  - Надмыщелковые переломы и переломы большеберцовой кости являются локализациями с повышенным риском компартмент-синдрома

ГЛАВА 199

Тазобедренный сустав

- Дисплазия тазобедренного сустава:
  - Факторы риска: перворожденный ребенок, женский пол, тазовое предлежание, положительный семейный анамнез, маловодие
  - Ассоциированные аномалии включают врожденную кривошею, приведенную стопу и косолапость
  - Тест Ортолани вправляет вывих бедра
  - Тест Барлоу приводит к вывиху нестабильного сустава
  - Признак Галеацци указывает на вывих тазобедренного сустава
  - Тест Клизича полезен для диагностики двустороннего вывиха

- Лечение с использованием стремян Павлика до 6-месячного возраста
- Болезнь Легга — Кальве — Пертеса:
  - Аваскулярный некроз головки бедренной кости
  - Классическая презентация — безболезненная хромота у мальчиков младшего школьного возраста
  - Средний возраст дебюта — 7 лет
  - Запоздалое лечение повышает риск артрита
- Транзиторный моноартикулярный синовит часто развивается после перенесенной вирусной инфекции; лихорадка отсутствует, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) в норме или минимально повышены.
- Септический артрит характеризуется повышенным уровнем лейкоцитов, СОЭ и СРБ и повышенным содержанием клеточных элементов в суставной жидкости. У пациентов поднимается температура, они держат бедро в согнутом положении с наружной ротацией.
- Эпифизеолиз головки бедренной кости:
  - Средний возраст дебюта — 12 лет у мальчиков и 11 лет у девочек
  - Факторы риска: подростковый возраст, ожирение, трисомия 21, эндокринные расстройства
  - Может проявляться как изолированная боль в бедре или колене
  - Бедро находится в положении наружной ротации, особенно при сгибании
  - Лечится как неотложная ортопедическая ситуация: устранение нагрузки на сустав и немедленное направление к врачу

ГЛАВА 200

Нижняя конечность и колено

- Тарзальная коалиция:
  - Ригидное плоскостопие со сниженными подтаранными движениями
  - Диагноз на основании визуализации (рентген или КТ)
  - Лечение включает отдых и иммобилизацию или хирургическую резекцию
  - Апофизит
  - Болезнь Осгуда — Шлаттера в большеберцовом бугорке
  - Болезнь Севера в пяточной кости
  - Синдром Синдинга — Ларсена — Йохансона на нижнем полюсе надколенника
  - Лечение включает отдых, растяжение и ледяные компрессы
  - Внутренняя торсия большеберцовой кости является самой распространенной причиной походки носками внутрь у детей до 2-летнего возраста
  - Внутренняя торсия бедренной кости (антеверсия) наблюдается у детей, которые сидят на горизонтальной поверхности, расположив ноги в форме буквы W
  - Острое опухание коленного сустава после травмы может свидетельствовать о гемартрозе
  - Хондромаляция надколенника является некорректным термином; правильное название — «пателлофеморальный (бедренно-надколенниковый) болевой синдром»

ГЛАВА 201

Стопа

- Косолапость (эквиноварусная стопа) может быть врожденной, тератологической или позиционной
- Косолапость часто сочетается с дисплазией тазобедренного сустава
- Приведенная стопа является распространенной аномалией у младенцев; она спонтанно разрешается у > 90% пациентов
- Гипермобильное плоскостопие представляет собой пронированную стопу, ассоциированную с генерализованной слабостью связок у детей старше 6 лет
- Полая стопа (высокий свод) связана с болезнью Шарко — Мари — Тута (генетической нейропатией)

ГЛАВА 202

Позвоночник

- Сколиоз:
  - Искривление в корональной проекции более 10°
  - Тест Адамса с наклоном вперед показывает асимметрию туловища
  - Врожденный сколиоз связан с аномальной морфологией костей
  - Нейромышечный сколиоз связан с основным заболеванием
  - Идиопатический сколиоз — болезнь неясной этиологии
  - Лечение:
    - < 25° — наблюдение
    - 20–50° или прогрессирование — корсет
    - > 50° — спинальная фузия (спондилодез)
- Кифоз
  - Постуральный — нормальная структура костей
  - Кифоз Шейермана:
    - Передняя клиновидная деформация > 5° на трех соседних позвонках
    - Лечение — корсет при незрелости скелета; хирургическая коррекция при зрелом скелете
  - Врожденный — аномальная структура костей; часто требуется корсет или хирургическая коррекция

ГЛАВА 203

Верхняя конечность

- Родовое повреждение плечевого сплетения:
  - Рефлекс Моро позволяет выявить истинную неврологическую функцию
  - Дифференциальный диагноз: перелом ключицы или плечевой кости
- Подвывих головки лучевой кости («локоть няни»):
  - Механизм — подтягивание ребенка за руки при выпрямленных локтях
  - Лечение состоит во вправлении подвывиха, обычно с помощью супинации предплечья и сгибания локтя

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

«Локоть бейсболиста» 822, 823
«Неспособность к процветанию» (Failure to THrive) 91, 93, 113, 127, 134, 138, 154, 158, 196, 200, 203, 228, 231, 287, 314, 315, 321, 322, 326, 328, 334, 351, 361, 362, 369, 377, 440, 449, 453, 454, 499, 522–524, 534, 545, 573–575, 580, 581, 584, 600, 602, 609, 687, 699, 716, 724, 784
«Плечо бейсболиста» 821
«Поцелуй ангела» 789
«Стопа атлета» (tinea pedis) 414
1,25-дигидроксивитамин D 135, 674, 717, 718
25-гидроксивитамин D 135, 543, 544, 717, 718
5α-редуктаза, дефицит 719, 721
5-аминосалициловая кислота 534
6-меркаптопурин 534, 546, 647, 648
ABC (airways, breathing, circulation), реанимация 163, 169, 179
ABO, группы крови 259, 263, 272
E. coli 245, 284, 422, 447–450, 470, 671, 681
IgA-нефропатия 681
Ig-заместительная терапия при иммунодефиците 324, 325
I-клеточная болезнь 233
N, N-диэтил-m-толуамид (DEET) для профилактики зоонозов 478
N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза, дефицит 232
N-ацетилцистеин 184
PR-интервал, электрокардиограмма 585
P-зубец, электрокардиограмма 585
Q-лихорадка 404, 444, 480, 485
Y-хромосома 189, 193, 203, 208, 209, 719, 722
A-L-идуронидаза, дефицит 220, 235
A-маннозидаза, дефицит 234
A-токоферол 135

A

Абдоминальный туберкулез 494
Абляция радиочастотная 586, 591
Аборт подростковый 14
Абсансные приступы 737–742, 772
Абсолютное количество нейтрофилов (у иммунокомпрометированных лиц) 334, 402, 472, 620
Абсцесс Броди 465, 823, 824
Абсцесс легкого 572
Абсцесс молочной железы 299
Абсцесс, перитонзиллярный 428, 563, 580
Абсцесс, почечный 403, 455
Абсцесс, ретрофарингеальный 428
Аваскулярный некроз 382, 468, 469, 623, 800, 802, 803, 805, 810, 813, 825
Агаммаглобулинемия 315, 318–321, 324, 334, 442
Агаммаглобулинемия аутосомно-рецессивная 319
Агенезия мозолистого тела 769, 771
Агенезия почек 240, 250, 676, 677, 682, 816
Агенезия почек, двусторонняя 676, 677
Агональное дыхание 554
Агорафобия 76–78
Адалимумаб 379
Адапален 777
Адаптивная иммунная система 313
Аддисона болезнь 156, 194, 231, 308, 323, 404, 520, 549, 691, 693, 695, 714, 725, 726, 728, 759
Аддукция (приведение) 257, 743, 795
Аденовирусы 375, 391, 405–410, 417, 423, 425–428, 434, 436–440, 443, 444, 447, 452, 469, 471, 474, 539, 540
Аденовирусы кишечные 447
Аденозин 123, 166, 167, 208, 215, 221, 235, 321, 322, 325, 332, 514, 578, 579, 590, 591, 625, 627, 639, 765
Аденоиды, гипертрофия 313, 348, 430, 560, 562, 565, 570, 579, 580
Аденома надпочечников 707, 709, 726
Аденома сальных желез 43, 729, 768
Аденопатия 290, 480, 613, 632, 649
Аденотонзиллярная гипертрофия 559
Адреналин 165–167, 172, 222, 223, 249, 250, 256, 331, 343, 354, 357, 359, 360, 363, 368, 435, 563, 628, 692–695
Адренархе 297, 298, 703, 704, 707–711, 727, 728
Адренокортикостероиды 261
Адренолейкодистрофия 194, 219, 220, 231, 751, 763, 765
Азатиоприн 382, 387, 534, 546, 781
Азелаиновая кислота 777
Азитромицин 307, 398, 419, 422, 428, 436–439, 443, 449, 450, 457, 458, 460, 461, 472, 505
Азот мочевины крови (BUN) 146, 161, 164, 172, 216, 372, 373, 382, 507, 526, 665, 667, 673, 675, 682, 688, 689, 702, 741, 755, 756
Азотемия преренальная 173, 672, 688
Акамуши/цуцугамуши 405, 480
Акантоз черный 124, 191, 692
Акне 83, 293, 294, 298, 301, 305, 311, 312, 675, 703, 709, 711, 724, 726–729, 768, 775–780, 793
Акродерматит энтеропатический 130, 137, 139, 515
Акроцианоз 251, 255, 278, 308, 309, 607, 713
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 633, 634
Активированный уголь 185
Акустическая рефлектометрия 431
Алажиля синдром 276, 537–539, 550
Алкалемия 154, 157, 160, 195, 214, 223, 526, 675, 720, 726
Алкалоз, метаболический 150, 153–162, 167, 526, 554, 573–575
Алкалоз, респираторный 157–161, 214, 216, 237, 282
Алкилирующие агенты 300, 647, 648, 658
Алкоголь 13–15, 18, 42, 43, 57, 59, 67, 69, 77, 82, 105–110, 117, 130, 134, 158, 181, 183, 197–199, 205–210, 241, 242, 244, 260, 263, 295, 298, 300, 303, 304, 310, 311, 395, 453, 521, 523, 544–546, 561, 581, 582, 613, 645, 663, 693, 744, 771
Аллергены 117, 118, 141, 335–343, 347–368, 471, 522, 563, 778–783, 790, 793
Аллергическая трансфузионная реакция 637
Аллергический бронхолегочный аспергиллез 336–338, 565, 573, 574
Аллергический контактный дерматит 352, 780, 782, 783
Аллергический проктоколит 362
Аллергический ринит 68, 313, 335, 337, 338, 342, 343, 347–350, 353, 366, 367, 426, 429, 779, 782
Аллергический риноконъюнктивит 361
Аллергический салют 336, 347
Аллергический эозинофильный гастроэнтерит 361
Аллергический эозинофильный эзофагит 361
Аллергия на укусы насекомых 359
Аллергия, пищевая 55, 320, 335, 342, 343, 350, 351, 353, 360–368, 513, 779, 780, 793
Аллергия, реакции гиперчувствительности 335, 360, 365, 493, 565, 647, 792
Алопеция 95, 128, 131, 137, 139, 181, 229, 380, 381, 411, 414, 648, 653, 775
Алфентанил 186
Альбутерол 153, 157, 162, 340, 344, 364
Альвеолы 163, 167, 168, 177, 246, 265–271, 438, 441, 443, 492, 521, 551–557, 568–572, 579, 580, 659
Альвеолярная вентиляция 167, 267, 552, 557
Альвеолярная киста 568
Альвеолярное кровотечение 571, 572, 580
Альвеолярно-капиллярная мембрана 552
Альвеолярные макрофаги 553
Альпера болезнь 236
Альпорта синдром 664, 669
Альстрема синдром 123
Альтернативный путь активации комплемента 317
Альтернативный сплайсинг 189, 209
Альфа-1-антитрипсин, дефицит 550
Альфа-фетопротеин 198, 210, 243, 264, 644, 660, 667, 769, 774
Амблиопия 47, 788
Амебиаз 404, 448, 449, 486
Амебная дизентерия 448
Амегакариоцитарная тромбоцитопения 630, 632
Аменорея 25, 115, 203, 300–305, 309, 312, 574, 685, 704–706, 711, 720, 724
Американская академия педиатрии 16, 23, 29, 35, 61, 86, 96, 107, 115, 136, 140–142, 520
Американский собачий клещ 484
Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) 481
Аминокислоты 128, 130–134, 149, 161, 189, 190, 208, 209, 214, 218, 220–228, 238, 246, 247, 539, 540, 622, 663, 691, 694, 695, 698, 755
Аминоптерин (тератоген) 260
Амиодарон 166, 167, 261, 590, 591
Аммиак 214, 215, 218, 222, 226, 227, 237, 267, 664, 731, 741, 755, 756
Амниотическая жидкость 200, 206, 210, 212, 240, 242–249, 257, 263, 264, 266, 270, 273, 274, 291, 489, 531, 663, 677, 681, 769
Амниоцентез 191, 198, 210, 240, 262, 264, 273, 575
Амоксициллин 352, 370, 400, 414, 417, 428–432, 439, 443, 449, 455, 456, 465, 468, 483, 504, 528
Амоксициллин-клавуланат 352, 400, 428, 443, 468
Амфетамин 117, 181–183, 259, 300, 309–312, 570, 604, 699, 753
Анаболические стероиды 180, 309–312
Анакинра 379
Аналгезия 186, 188, 623, 624
Анализ мочи 63, 93, 152, 156, 175, 176, 183, 247, 304, 310, 372, 390, 402, 403, 405, 441, 449, 454, 507, 509, 512, 536, 548, 644, 657, 666, 669–675, 679, 684, 689, 691, 702
Аналоги тестостерона 260
Анальный стеноз 64, 517
Анаплазмоз 478, 480, 485, 506
Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) 651, 652
Анатомическое мертвое пространство 552
Анафилаксия 170, 171, 335, 353–361, 364, 367, 368, 396, 502, 563
Анафилактоидные реакции 353, 355, 364, 367
Ангельмана синдром 43, 196, 200, 204, 771
Ангина Венсана (Винсента) 428
Ангина Людвига 428
Ангиография 374, 543, 544, 567, 572, 573, 586, 675, 750, 755
Ангиома 768, 789
Ангиоматоз 252, 418, 578, 788, 789
Ангиоматоз энцефалотригеминальный 789
Ангионевротический отек 191, 317, 509, 563
Ангиоотек 329, 331, 334, 353–361, 367, 381
Ангиостронгилиаз 490
Аневризма венечной артерии 374, 375, 386, 387, 582
Аневризма мозга 678
Аневризмальная костная киста 824
Анемия Фанкони 207, 613–615, 619, 620, 632, 639
Анемия, апластическая 323, 326, 428, 613, 614, 619, 620, 630, 632, 639
Анемия, гемолитическая 132, 135, 261, 319, 335, 364, 366, 371, 380, 381, 538, 839, 610, 612, 613, 616, 619, 626, 639, 643, 670
Анемия, гипохромная микроцитарная 134, 138, 142, 614
Анемия, железодефицитная 92, 121, 138, 302, 490, 614, 617, 639, 749
Анемия, макроцитарная 412, 620, 639
Анемия, микроангиопатическая гемолитическая 670
Анемия, нормоцитарная 618, 639
Анемия, пернициозная 133, 613
Анемия, физиологическая 272
Анергия 317, 493

Анестетики 186, 243, 261, 281, 365, 748
Анеуплоидия 198–203, 207, 210, 211
Анионная разница 158–162, 182, 183, 214, 217, 218, 223, 237, 664, 687
Анионы 143, 154, 158–162, 182, 183, 214, 217, 218, 223, 226, 237, 515, 664, 687
Аниридия 204, 242, 257, 663
Анкилозирующий спондилит 377, 378, 819
Анкилостомоз 390, 489, 490
Ановуляция 301, 312
Аномалии роста 43, 190, 469, 698, 768
Аномальная безымянная артерия 567
Аномальное маточное кровотечение 301
Анорексия, нервная 130, 153, 293, 308, 312, 515, 704, 705
Аноректальная манометрия 532
Аноректальные мальформации 516, 517, 531
Антагонизм антимикробных препаратов 400
Антагонисты рецепторов H2 180, 523, 528
Антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 339
Анталгическая походка 796, 804
Антеверсия бедра 795, 805, 806, 810
Анти-Rh-положительные иммуноглобулины (RhoGAM) 273, 274, 292
Антиаритмические препараты 183, 589, 591, 605
Антибиотики 48, 84, 116, 130, 136, 178, 180–184, 240, 245, 267, 278–280, 285, 290, 292, 300, 314, 324, 329, 331, 334, 352, 353, 357, 359, 364–366, 389–391, 398–402, 413, 414, 418–422, 426, 428–449, 454, 455, 460, 465–478, 492, 495, 503–506, 515, 516, 518, 521, 526, 531, 536, 537, 547, 548, 557, 563, 567, 569, 576, 579, 600, 620, 623, 635, 639, 641, 646, 648, 650, 664, 667, 669, 671, 676, 679, 682, 744, 757, 777, 778, 781, 783, 791, 820, 824
Антиген-специфические IgE 336, 366
Антигистаминные препараты 181, 183, 354, 751, 781, 783, 790
Антигистамины H1 356
Антидепрессанты 63, 64, 75, 78, 80–83, 89, 181–184, 300, 309, 529, 589, 753
Антидиуретический гормон (АДГ) 143, 145, 150–153, 161, 247, 647, 648, 684
Антикоагулянты 259, 371, 380, 573, 605, 610, 627–631, 635, 636, 638, 340, 750
Антиметаболиты 117, 134, 263, 316, 613, 647
Антимикробный замок 506
Антиоксиданты 131, 135, 137, 547, 614
Антипсихотические средства 85, 88
Антирабический иммуноглобулин 398
Антитромбин 278, 610, 627–629, 635, 636, 638, 640, 668
Антифосфолипидные антитела 239, 260, 305, 371, 380, 749
Антифосфолипидный синдром 260, 381, 629
Антихолинергические препараты 181, 340, 343, 367, 679, 682
Антиядерные антитела 370, 371, 376–381, 385, 387, 405, 483, 543
Антропометрические данные при ожирении 91, 123, 126, 141
Анурия 145, 146, 161, 173, 250, 261, 664, 671
Анус, неперфорированный 201, 254, 517, 524, 531, 816
Аортальный стеноз 260, 595, 596, 602
Апгар шкала 31, 42, 244, 248, 284
Аплазия кожи врожденная (трисомия 13) 202
Апластический криз 410, 503, 619, 623, 625
Апнеистическое дыхание 554
Апноэ 31, 67–72, 96, 122, 164, 169, 186, 191, 199, 205, 210, 214, 245–250, 255–258, 261, 266, 267, 271, 280–285, 350, 420, 422, 434–440, 504, 522, 542, 552, 554, 558–560, 564, 565, 570, 579, 580, 675, 689, 694, 724, 736, 765
Апноэ-гипопноэ индекс (ИАГ) 560
Апофиз 795, 809, 810, 813, 821, 823
Апофизит пяточный 810, 813
Аппендицит 392, 448, 449, 454, 459, 479, 508–510, 513, 514, 532, 536, 547–550, 652
Арбовирусы 391, 420, 423–425, 755
Аргининосукцинат-лиаза 227
Арибофлавиноз 131
Аритмии 63, 122, 154, 156–166, 171, 182–186, 240, 243, 262, 282, 303, 310, 355, 422, 560, 561, 582, 585, 589–591, 602, 605, 607, 646, 647, 673, 689, 715, 736, 739, 745, 747–749, 755, 757, 768
Артериальное давление 146, 147, 160, 164, 172, 581, 587, 607, 644, 669, 670, 674, 678, 691, 716, 740, 759, 760
Артериально-легочный шунт при атрезии трикуспидального клапана 598
Артериальные тромбы 630, 638, 640, 733
Артериальный ишемический инсульт 749, 750, 755, 758
Артериальный проток, закрытие 33, 245, 266, 268, 283, 503
Артериальный проток, открытый 244, 256, 267, 270, 286, 287, 291, 292, 581–584, 591–593, 596, 600–602, 608
Артериальный ствол 204, 211, 256, 260, 581–583, 596–598, 602, 608
Артралгия 287, 356, 370, 381, 408, 410, 421, 451, 458, 460, 482, 486, 534, 603, 643, 714
Артрит, инфекционный 379, 448, 465–468, 505
Артрит, постстрептококковый 379
Артрит, реактивный 379, 457, 466, 467, 471, 819
Артрит, ювенильный идиопатический (ЮИА) 369–379, 387, 404, 419, 467, 483, 644, 649, 699, 797, 810, 819
Артрит-дерматит, синдром 466, 467
Артрогрипоз, множественный врожденный 207
Артропластика 795
Артроскопия 795, 809
Артротомия 795
Артроцентез 378, 467
Артюса реакция 336
Асимметричный тонический шейный рефлекс 26, 52, 730
Аскаридоз 390, 404, 489, 490, 546
Аскорбиновая кислота 130–133, 138, 142, 225
Аспарагиназа 546, 647, 650, 686
Аспартатаминотрансфераза 175, 276, 451, 452, 507, 509, 519, 536, 540, 543, 671
Аспергиллез 336, 337, 338, 440, 565, 573, 574
Аспирация инородного тела 434, 438, 442, 553, 566–568, 570
Аспирин 181, 261, 338, 343, 349, 364, 370, 375, 400, 412, 425, 629–635, 668, 750, 755, 768, 824
Аспления 254, 315, 316, 394–396, 420, 422, 481, 582, 600, 623
Ассоциация CHARGE 348, 582
Ассоциация VACTREL 816
Астма 8, 9, 22, 68, 75, 77, 122, 153, 160, 162, 168, 169, 185, 187, 195, 209, 293, 313, 335–350, 353, 357, 361, 363, 366, 367, 394, 395, 426, 429, 437–440, 442, 504, 522, 552–558, 565, 566, 574–581, 588, 623, 699, 778, 782, 793
Астматическая триада 343
Астровирусы 447, 515
Астроцитома 646, 653–655, 661, 705, 709, 751, 752, 758, 767, 768, 819
Асфиксия 15, 47, 48, 50, 173, 182, 225, 239–250, 255–270, 274, 277, 279, 281, 283, 284, 291, 292, 354, 355, 554, 602, 636, 755
Асцит 145, 150, 169, 240, 264, 273, 280, 494, 534, 537, 541–544, 547–550, 606, 667, 677, 714
Атаксия 43, 51, 128, 131, 181, 193, 196, 197, 209, 210, 215, 234, 236, 310, 315, 317, 319, 323, 411, 412, 422, 424, 425, 534, 615, 642, 643, 648, 653, 661, 694, 714, 732, 743, 751–754, 764–766, 773, 814
Атаксия-телеангиэктазия 43, 315, 323, 642, 751–753, 766
Ателектаз 168, 169, 266–270, 436, 437, 493, 552–554, 558, 568, 572, 575, 623, 744
Атенолол 261, 591, 715
Атетоз 753
ATM, ген 323, 752
Атомоксетин 61
Атонические приступы 738, 741
Атопический дерматит 68, 313–316, 323, 336, 337, 343, 350–353, 361, 367, 415, 416, 456, 775, 778–784, 793
Атопический марш 350, 778
Атопия 335, 336, 343
Атрезия, двенадцатиперстной кишки 530
Атрезия, пищевода 240, 250, 524, 525
Атрезия, подвздошной кишки 250, 254
Атрезия, трехстворчатого/трикуспидального клапана 592
Атрезия, хоаны 43, 248, 250, 255, 348, 562, 582
Атропин 166, 181, 184, 243
Атрофия 128, 199, 210, 233, 234, 254, 262, 283, 287, 304, 305, 310, 333, 352, 362, 416, 455, 515, 535, 537, 544, 615, 677, 680, 705, 714, 732, 741, 743–749, 763–768, 772, 778, 780, 785, 789, 795, 796, 803, 810, 811, 814, 817
Аура (при мигрени) 735
Аускультация 166, 336, 345, 437, 440, 554, 565, 566, 571, 581, 582, 715
Ауспитца признак 785
Аутизм 30, 49, 52, 54, 64, 85, 86, 90, 194, 768
Аутоантитела 260, 280, 333, 354, 371, 379, 386, 504, 544, 571, 627, 639, 686, 692, 714, 746
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура 632
Аутоиммунный полигландулярный синдром 714
Аутокринное действие гормонов 683
Аутосомно-доминантное наследование 191, 259, 324
Аутосомно-доминантные нарушения 614
Аутосомно-рецессивное наследование 193, 705
Аутосомно-рецессивные нарушения 326, 328, 614, 667
Аутосомы 42, 62, 139, 153–155, 158, 189–193, 198–200, 204–210, 219, 222–231, 236–238, 259, 274, 275, 319–328, 331, 334, 354, 356, 367, 544, 569, 573, 580, 604, 605, 614, 619, 620, 625, 628, 633–636, 639, 667, 669, 677, 678, 682, 689, 699, 700, 702, 705, 708, 717, 718, 721, 740, 744, 747, 748, 752, 764, 766–768, 771
Афазия 731, 740
Африканская клещевая лихорадка 480
Африканский трипаносомоз 481
Афферентный зрачковый дефект 731
Ахалазия 287, 481
Ахондроплазия 25, 190, 191, 206, 770
Ацебутолол 591
Ацетазоламид 261, 759, 760
Ацетаминофен 182, 184, 186, 217, 364, 384, 400, 432, 452, 538, 540, 735, 755
Ацидемия, глутаровая I 228, 238, 246
Ацидемия, глутаровая II 238
Ацидемия, изовалероваая 216, 218, 220, 228, 229, 246
Ацидемия, пропионовая 215–220, 228, 693
Ацидоз, метаболический 150–164, 182, 183, 186, 214–218, 223, 226, 228–230, 245, 258, 261, 263, 265, 280, 283, 285, 449, 554, 672–674, 682, 687, 754
Ацидоз, респираторный 157–161, 166, 263, 265, 555, 748
Ацикловир 287, 288, 401, 412, 415, 424, 428, 443, 458, 462, 469–471, 475, 501, 503
Ацилглицин 218, 220, 221, 230
Ацилкарнитин 218, 220, 221, 228, 230, 755
Ацил-КоА-дегидрогеназа 216, 218, 220, 229, 230, 238, 246, 247, 693, 696

Б

Бабезиоз 404, 478, 481, 485, 486, 638, 640
Бабинского, рефлекс 51, 255, 733, 743
Бабинского, симптом 743
Базофильная зернистость 272, 618
Бактериальная колонизация 245, 573
Бактериальные инфекции 228, 255, 272, 279, 315, 317, 322, 325, 326, 329, 331, 353, 390, 401, 407, 412, 414, 416, 418, 426, 430, 436, 438, 440, 446, 469, 471, 472, 497, 500, 503, 505, 556, 560, 569, 573, 624, 637, 652, 681, 733, 782, 784, 791–793, 803
Бактериальный менингит 115, 267, 420–422, 500, 503, 733, 759
Бактериемия 289, 390, 399–402, 418, 419, 444–446, 449, 453–455, 463, 466, 468, 471, 476, 479, 482, 503, 506, 610, 623
Баллард шкала новая 251, 252
Баллонная ангиопластика 596
Баллонная вальвулопластика 595
Баллонная предсердная септостомия 598
Барабанная перепонка, перфорация 49, 432, 433, 504
Барабанные палочки, утолщение пальцев 555, 573–575, 600
Барбитураты 168, 181, 183, 259, 261, 306, 312, 755, 756, 760
Барде — Бидля синдром 123, 677, 700
Бариевая, клизма 64, 392, 514, 516, 530, 550
Бариевая, эзофагограмма 555
Барлоу тест 255, 801, 825
Барта гемоглобин 617, 618, 621
Барттера, синдром 153–155, 160, 162
Батарейки пуговичные, проглатывание 182, 549
Баттена, болезнь 234
Бацилла Кальмета — Герена (БЦЖ) 287, 315, 440, 494, 495, 498
Бедренно-надколенниковое сочленение 808–810
Бедро, дисплазия врожденная 797, 800, 802, 808, 810, 811, 818, 825

Бейкера, киста 809
Беквита — Видемана синдром 206, 240, 254, 278, 531, 562, 642, 645, 657, 693, 695, 808
Беккера мышечная дистрофия 744, 746
Беклометазон 344, 349
Белки комплемента 313, 317, 329–331, 358, 381, 667, 670
Белла, паралич 419, 482, 483, 731, 742
Белок FMRP 197
Белок S 636
Белок C 636
Белок трифункциональный 229, 230
Белые угри 775, 777
Белый клубничный язык 427
Белый рефлекс у новорожденных 253
Бензатин-пенициллин 428, 603
Бензоат натрия 227
Бензодиазепины 51, 78, 83, 89, 184, 186, 188, 261, 740, 751, 772
Бензоил пероксид 777
Беременность, близнецовая 239–241
Беременность, высокого риска 239, 245
Беременность, многоплодная 51, 239–241, 263, 264, 290
Беременность, подростковая 312
Бери-бери 130, 131, 133
Беркитта, лимфома 419, 500, 651, 652
Бернара — Сулье синдром 633
Беспроводная капсульная эндоскопия 507, 508
Бета2-агонисты длительного/пролонгированного действия 340–342
Бета2-агонисты короткого действия 340–342, 345
Бета-блокаторы 78, 89, 311, 312, 529, 591, 668, 675, 715, 716, 736
Бета-клетки 685, 690
Бета-талассемия большая 618, 621
Бета-талассемия малая 617, 639
Бета-цепи 193, 271, 611, 621
Бешенство 398, 399, 423–425, 481
Бикарбонат натрия 151, 152, 157, 167, 184, 258, 265, 283, 646, 748
Бикарбонаты 145, 150–153, 157–159, 162, 164, 166, 167, 184, 258, 265, 283, 449, 555, 559, 646, 663, 664, 673, 681, 687–689, 741, 748, 755, 756
Билиарная атрезия 537–542, 550, 718
Биливердин 275
Билирубин 31, 42, 51, 116, 131, 140, 152, 223, 247, 256, 260, 261, 271–279, 282, 285, 290–292, 451, 507, 509, 519, 520, 526, 537–540, 543, 550, 575, 613, 614, 620, 623, 625, 671
Бимонда синдром 123
Биопсия, легкого 441, 571
Биопсия, ректальная 64, 532, 550
Биопсия, тонкого кишечника 449
Биоптерин 221, 224, 225, 238
Биота дыхание 554
Биотинидаза 131, 219, 220, 229, 246, 247
Биполярное расстройство 79–82, 88–90
Бисакодил 65, 66
Блаунта болезнь 122, 807, 825
Бледность 128, 130, 164, 171, 182, 251, 255, 261, 272, 274, 285, 336, 351, 410, 511, 518, 560, 571, 579, 581, 587, 607, 609, 610, 613, 623, 638, 642, 643, 646, 649, 660, 671, 694, 714, 735, 752, 766
Блефарит 470, 471, 792
Блинатумомаб 647
Блокада сердца 240, 243, 256, 259, 262, 381, 482, 483, 590, 591, 602, 714
Блоковый нерв 731
Блэлока — Тауссиг процедура 598
Бляшки 262, 351, 383, 414, 461, 729, 768, 775, 776, 779–789, 794
Болезненные точки при миофасциальных болевых синдромах 385
Болезни гликогенового накопления 220, 575, 585, 696, 727, 748
Болезни лизосомного накопления 193, 199, 210–212, 231, 765
Болезни накопления 42, 92, 199, 214, 215, 218–221, 231–234, 240, 326, 379, 605, 696, 699, 737
Болезни соединительной ткани 371, 699
Болезнь STARI 480, 483
Болезнь гиалиновых мембран 265, 599
Болезнь кошачьих царапин 404, 406, 416–420, 423, 479, 503, 652
Болезнь тонкой базальной мембраны 669, 670
Болезнь, движения/укачивание 513
Болезнь, мочи кленового сиропа 693, 751, 752
Боль в животе 139, 294, 331, 355, 356, 361, 369, 373, 391, 406, 427, 440, 448, 449, 461, 489, 491, 494, 507–513, 521–523, 529–536, 545–550, 569, 622, 648, 651, 657, 661, 667, 687, 756, 820
Большеберцовая кость 96, 465, 658, 795, 797, 799, 800, 805–808, 812, 823–825
Большеберцовый бугорок 795, 808, 809, 825
Большие пальцы ног 749, 752
Большое депрессивное расстройство 74, 79, 80, 84, 88, 89
Бородавки 35, 326, 353, 415, 458, 460, 463, 775, 793, 810
Боррелиоз 483
Ботулизм 119, 140, 160, 168, 169, 181, 561, 734, 742, 744, 746
Брадикардия 64, 127, 129, 164, 166, 177, 181–183, 186, 242, 243, 245, 248, 250, 258, 261, 271, 280, 283, 308, 309, 312, 559, 581, 589, 646, 689, 694, 714, 718, 743, 756, 757, 759
Брадипноэ 554, 756
Брахидактилия 123, 205
Брахицефалия 123, 201, 205, 206
Брентуксимаб 647, 652
Бровиака катетер 476
Броди абсцесс 465, 823, 824
Брока афазия 731
Бромиды 185, 261, 340, 349
Бронхиолит 168, 169, 187, 269, 338, 343, 437, 438, 443, 504, 565, 566, 573, 575
Бронхоальвеолярный лаваж 441, 556, 571
Бронхолегочная дисплазия 55, 157, 168, 169, 241, 266, 268, 292, 313, 338, 551, 552, 565, 568, 570, 580, 602
Бронхопневмония 407, 438, 441
Бронхоскопия 441, 443, 556, 563, 564–568, 572, 579
Бронхоспазм 178, 180, 182, 359, 361, 437, 552–554
Бронхоэктазия 313, 315, 323, 442, 443, 552, 555, 565, 566, 569, 572–574, 580
Бруцеллез 327, 404, 417, 418, 478, 488, 638, 640
Будесонид 344, 349, 524
Булимия 130, 160, 293, 308, 309
Буллезная сыпь 252, 412, 789, 790
Буллезное импетиго 245, 406, 413, 790
Буллы 405, 411–415, 431, 462, 577, 775, 782, 789–791
Бумажная (глазничная) пластинка 429
Бурсит гнойный 468
Бутылочный кариес 118, 520
Бэттла признак 761

В

Вагальный маневр 591
Вагинит 289, 454–462, 491, 505, 664
Вагиноз бактериальный 307, 455–459, 505
Вазоактивные вещества 170, 178, 265, 359, 514, 643
Вазоконстрикция легочная 245, 552
Вазомоторный ринит 348
Вазо-окклюзионные события 623, 624
Вазопрессин 62, 167, 634, 664, 681, 684
Вазопрессорный обморок 760
Вакцина конъюгированная против Haemophilus influenzae3 94
Вакцина от полиомиелита 392, 425
Вакцинация вдогонку/дополнительная/туровая вакцинация 393–397
Валацикловир 412, 415, 458, 462
Валин 193, 226, 228, 317, 622
Вальпроат 158, 260, 272, 538
Вальсальвы маневр 590, 735, 759
Варикозные узлы пищевода 541, 575, 576
Варицелла-зостер вирус 198, 286, 287, 405, 411, 412, 423, 452, 473–475, 501, 503, 546, 631, 742, 743, 777, 779
Варицеллиформная сыпь Капоши 411, 415, 781
Варусная стопа 797, 810, 811, 823
Варфарин 197, 263, 278, 279, 630, 638, 640, 668, 750
Васкулит уртикарный 356, 373
Васкулиты 98, 336, 356, 359, 369–373, 375, 382, 383, 386, 406, 408, 421, 442, 483, 509, 571, 606, 629, 630, 636, 640, 654, 664, 667, 669, 672, 675, 733, 737, 744, 749, 750, 755, 773
Вегетации 444–446
Везикоуретеральный рефлюкс 63, 313, 392, 453, 454, 666, 675–677, 682
Везикула 138, 252, 265, 353, 362, 405, 406, 411, 412, 415, 427, 456, 458, 462, 470, 481, 489, 503, 544, 775, 776, 781, 782, 785, 789–791
Везикулезная сыпь 362
Везикуло-буллезная сыпь 789, 790
Велокардиофациальный синдром 43, 200, 204, 207, 211, 322
Венкебаха блокада сердца 590
Венозные мальформации 256, 552, 571, 572, 581, 596, 602, 654, 741, 749, 770, 789
Венозный гул 584
Венозный проток 244
Венсана ангина 428
Вентиляция неинвазивная 558
Вентиляция с отрицательным давлением 498
Вентиляция/перфузия, соотношение 267, 552, 579
Вентрикулоперитонеальный шунт 283, 506, 646, 760, 769
Верднига — Гоффмана болезнь 240, 744
Вернике афазия 731
Верхние дыхательные пути 69, 92, 160, 168, 187, 267, 271, 313, 331, 339, 355, 375, 387, 391, 405, 411, 425–440, 477, 504, 556–566, 570, 572, 580, 602, 669, 734, 735, 780, 803
Верхняя конечность 179, 244, 595, 630, 700, 730, 732, 743, 748, 788, 796, 800, 820, 821, 823
Вес при рождении низкий 200–203, 211, 260, 291, 675
Веста синдром 739
Ветряная оспа 117, 197, 396, 398, 405, 407, 411–417, 425, 475, 500, 503, 604, 752, 790, 795
Вибрационный шум 584
Вибрион холерный 514
Видеоэндоскопия 507
Вилмса опухоль 404, 641–647, 655–662, 669, 675
Вильсона болезнь 88, 452, 538, 540, 542, 544, 550, 613, 615, 751, 753, 764, 766
Вильямса синдром 200, 203, 204, 211, 384, 582
Винбластин 647, 652
Винкристин 647, 650, 652, 656–659
Винные пятна 9, 252, 768, 786, 788, 789
Вирилизация 193, 260, 301, 707, 709, 711, 720–725, 728
Вирус герпеса человека, тип 6 405, 409, 423, 458, 474, 503, 619
Вирус герпеса человека, тип 7 405, 409, 458
Вирус Западного Нила 423–425, 478, 485
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 33–37, 42, 53, 92, 97, 101, 104, 113, 116, 117, 239, 244, 246, 247, 272, 275, 286–291, 306, 307, 315, 316, 327, 352, 394–399, 404–407, 417–420, 423–429, 451, 453, 458, 459, 470, 472, 492–495, 498–503, 506, 520, 539, 604, 613–615, 630, 632, 634, 638, 640, 671, 753, 755, 756, 766, 771
Вирус папилломы человека 35, 101, 299, 353, 396, 397, 415, 416, 458–460, 463, 503
Вирус простого герпеса 287, 288, 405, 415, 417, 423, 426, 443, 462, 469, 470, 472, 473, 503, 540, 546
Вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром 619
Вирусная паронихия 415
Вирусные заболевания 217, 353, 404, 481, 606, 632, 634, 734, 735, 803
Вирусные оппортунистические инфекции 472
Вирусный гастроэнтерит 446, 513, 549
Вирусный гепатит 390, 403, 450–452, 505, 540, 543
Вирусный менингит 420, 421, 483, 503, 733
Вискотта — Олдрича синдром 279, 315, 322, 323, 332, 336, 352, 630, 632, 633, 648
Висцеральная боль 508, 536
Витальные признаки 56, 185, 187, 250, 281, 309, 345, 518, 519, 581, 642, 689, 740, 754, 760
Витамин D 116, 118, 128, 130–136, 140–142, 194, 258, 382, 383, 535, 543, 544, 546, 646, 663, 674, 686, 699, 717–719, 728, 785, 794
Витамин A 118, 128–130, 132, 135, 141, 142, 260, 407, 537, 543, 544, 759, 777, 778
Витамин B 128, 130, 133–135, 141, 142, 228, 282, 352, 612, 614, 615, 621, 639, 766
Витамин B12 79, 128–130, 133–135, 228, 326, 612–615, 621, 639, 766
Витамин E 120, 128, 132, 135, 140, 543, 544, 613, 614, 627, 751, 752, 766

Витамин K 98, 130–132, 136, 142, 245, 261, 278–280, 291, 499, 518, 541–543, 630, 631, 635
Витамины водорастворимые 129, 134, 135
Витамины жирорастворимые 135, 142, 537, 544, 573–576
Витамины, дефицит 98, 129–142, 258, 261, 278–282, 542, 543, 612–615, 627, 630, 635, 637, 686, 699, 718, 751, 752
ВИЧ, вертикальная трансмиссия 498, 499, 502, 506
ВИЧ, горизонтальная трансмиссия 498
B-клетки 313–322, 326, 330, 333, 474, 610, 651
Внеклеточная жидкость 129, 137, 143, 147, 150, 161
Внешний путь коагуляции 629
Внешняя компрессия трахеи 567, 643, 646
Внутренний путь коагуляции 633
Внутренний фактор 130, 131, 134, 612, 613
Внутренняя торсия большеберцовой кости 797, 805, 807, 825
Внутривенный иммуноглобулин 357, 370, 383, 399, 410, 420, 627, 631, 632
Внутрижелудочковое кровоизлияние 247, 281, 283
Внутриклеточная жидкость 137, 143
Внутрилегочное шунтирование 168, 570
Внутриматочное ограничение роста 239–242, 251, 259–263, 286, 287, 290, 291, 503, 711
Внутримышечная вакцина против гриппа 392
Внутрисосудистый объем 143–164, 172, 173, 517, 542, 581, 582, 673, 688, 724
Внутричерепное давление 178, 186, 223, 282, 421–424, 494, 513, 554, 559, 646, 653, 675, 729, 731, 734, 735, 737, 750, 752, 754–761, 772, 773
Внутричерепное кровоизлияние 106, 136, 256, 260, 267, 279–283, 292, 445, 560, 561, 565, 631, 632, 654, 678, 734, 735, 740, 741, 759–762, 773
Вода организма 143, 151
Водный баланс 150, 151, 684
Водянка плода 231, 239–241, 248, 252, 263, 264, 273, 289, 291, 410, 617, 618, 621, 626, 639
Воздухоносные пути 337, 338, 366, 383, 438, 443, 477, 504, 519, 551–580, 651, 660, 740, 754, 762
Волдыри 138, 178, 194, 289, 336, 354, 356, 363, 775, 776, 783, 789–791
Волчанка дисковидная 380, 382
Волчаночный нефрит 156, 382, 668–670, 681
Вольмана болезнь 233, 538, 539
Воронкообразная грудь 191, 192
Ворсины хориона 191, 198, 200, 262, 575
Воспалительное заболевание кишечника 119, 138, 149, 222, 308, 315, 337, 377, 378, 389, 404, 406, 449, 459, 467, 471, 494, 507, 509–518, 528, 532, 533, 544–546, 550, 606, 614, 618, 629, 636, 640, 677, 699, 706, 749, 778, 819
Воспалительные заболевания малого таза 303, 303, 312, 459, 706, 710
Восточноафриканская сонная болезнь 481
Вошь лобковая 792
Вошь платяная 792, 793
Время кровотечения 278, 631–634
Врожденная гиперплазия надпочечников 58, 155, 158, 162, 193, 207, 246, 247, 301, 679, 695, 699, 707, 709, 711, 721–723, 728
Врожденная иммунная система 313
Врожденные аномалии почек и мочевого тракта 505, 663, 673
Врожденные инфекции 42, 43, 48, 91, 98, 218, 239, 240, 242, 255, 263, 273, 276, 285–289, 292, 481, 489, 610, 631, 766, 771
Врожденные мальформации легочных воздухоносных путей 568
Врожденные мальформационные синдромы 207, 281, 282
Врожденные миастенические синдромы 746
Врожденные миопатии 742, 744, 748
Врожденные ошибки метаболизма 210, 213, 216–219, 230, 239, 240, 244, 263, 264, 276, 281, 736, 741, 742, 751, 755, 764, 766
Врожденный меланоцитарный невус 252, 786, 794
Врожденный порок сердца 33, 53, 170, 171, 201–203, 211, 250, 260, 270, 291, 315, 321, 334, 339, 348, 437, 444, 446, 551, 557, 570, 581, 582, 584–586, 589, 591–608, 631, 749, 750, 773, 816
Вторичный центр окостенения 796
Второй сердечный тон 583, 608
Вульвовагинальный кандидоз 460
Вульвовагинит 455–459, 505
Вульвовагинит 455–459, 505
Вывих 795, 797, 800–802, 810, 821, 822, 825
Выделения влагалищные 307, 456, 457, 461, 491, 658
Вызванные зрительные потенциалы 33, 48, 53
Выпот в среднем ухе 48, 49, 431, 432, 504, 569
Выпот парапневмотический 555, 578–580
Выпот плевральный 248, 253, 270, 278, 441, 442, 554, 555, 577, 578, 580, 588, 644, 651, 667, 668, 714
Высокодозная химиотерапия при нейробластоме 656
Высокопроизводительная жидкостная хроматография 220
Высотный отек легких 570
Высшие мотонейроны 51, 733, 742, 743, 748, 763, 773, 814

Г

Газообмен в легких 177
Газы артериальной крови 166, 168, 183, 218, 265
Газы крови 168, 264, 437, 556, 755
Галактоза-1-фосфат-уридилтрансфераза 223, 224, 247, 540
Галактоземия 215–220, 223, 224, 238, 246, 247, 272, 276, 452, 513, 537–542, 664, 693, 696, 697, 704, 706
Галактозилцерамидный липидоз 233
Галактокиназа 223, 224
Галактосиалидоз 233
Галактоцереброзид β–галактозидаза 233, 763, 765
Галанта рефлекс 730
Галеацци признак 801, 825
Галлюциногены 309, 310, 312
Галоперидол 87, 88, 181, 261, 311, 312, 754
Гамартома гладких мышц 786
Гамартомы 644, 657, 707, 709, 727, 741, 767, 768, 786
Ганглиозидоз 43, 233, 751, 763, 764, 770
Гаптены 364, 626, 782
Гастрит 311, 412, 510, 513
Гастрошизис 198, 240, 250, 254, 255, 531
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 522, 523, 549
Гастроэнтерит, аллергический эозинофильный 361
Гастроэнтерит, бактериальный 505, 509, 513
Гастроэнтерит, вирусный 446, 513, 514, 549
Гастроэнтерит, острый 446–449, 505, 514
Гейнца тельца 624, 625
Гексаметония бромид 261
Гексозаминидаза A 233
Гексозомонофосфатный шунт 624
Гелиотропное обесцвечивание 383, 387
Гельминтозы 336, 337, 481, 489, 778
Гемангиома гортани 562
Гемангиома подсвязочная 788
Гемангиомы 43, 202, 251–253, 279, 299, 434, 544, 562, 564, 571, 572, 602, 615, 627, 630–632, 636, 644, 786–788, 794, 814
Гемангиомы кавернозные 252, 279
Гемартроз 610, 633–635, 808, 825
Гематемезис (рвота с кровью) 519
Гематокрит 143, 146, 201, 265, 273, 275, 277, 278, 486, 578, 579, 611, 612, 614, 638
Гематологическая оценка 609, 611, 638
Гематологические аномалии 381, 410, 638
Гематологические показатели в младенчестве и детстве 611
Гематология 6, 7, 34, 92, 98, 133, 134, 175, 244, 256, 264, 265, 323, 379–381, 410, 419, 543, 555, 609–646, 699, 706, 749
Гематология развития 609
Гематома 156, 176, 240, 256, 257, 274, 276, 279, 282, 300, 509, 615, 629, 756, 761, 770
Гематоэнцефалический барьер 277, 284, 349, 645, 689
Гематурия 257, 358, 372, 381, 382, 445, 453, 494, 510, 621, 623, 657, 658, 664–681
Гемипарез/гемиплегия 51, 278, 597, 735, 743, 750, 756, 759, 762, 768, 771, 773, 789, 805, 808
Гемовое железо 138
Гемоглобин 33, 124, 137, 138, 146, 163, 167, 170–172, 176, 179, 183, 184, 193, 240, 243–247, 255–258, 264, 265, 271–278, 317, 332, 334, 394, 395, 410, 463, 500, 518, 538, 555, 596, 608, 611–625, 632, 637–639, 664, 666, 669, 670, 686, 691
Гемоглобинопатии 33, 246, 272, 274, 332, 334, 394, 395, 463, 538, 613, 621, 624, 639, 691
Гемоглобинурия 619, 625, 637, 664, 669
Гемодинамика 573, 605
Гемолиз 116, 131, 134, 135, 155, 156, 194, 240, 241, 255, 261, 262, 273–277, 282, 291, 292, 488, 510, 537, 538, 544, 602, 609, 612–627, 637, 639, 664, 671
Гемолитическая анемия 132, 135, 193, 261, 280, 289, 319, 335, 364, 366, 371, 380, 381, 387, 410, 419, 447, 481, 505, 538, 539, 544, 610, 612, 613, 616, 618–622, 625–627, 638–671, 681
Гемолитическая болезнь новорожденных 275
Гемолитическая трансфузионная реакция 637, 637
Гемолитические нарушения врожденные 613
Гемолитический криз 623
Гемолитический уремический синдром (ГУС) 329, 447, 449, 505, 518, 546, 602, 613, 615, 616, 626, 630–633, 636, 648, 664, 668–672, 681
Гемопоэз 271, 274, 609, 610, 615, 618, 620
Гемопоэтические стволовые клетки 318, 332, 609
Геморрагическая болезнь новорожденных 132, 136, 142, 278, 279, 630, 631
Геморрой 518, 542, 615
Гемосидероз 362, 561, 571, 572, 602, 604
Гемостаз 279, 282, 627–640
Гемотимпанум 761
Гемофагоцитарная активность 379
Гемофилия 98, 193, 194, 278–282, 287, 379, 467, 610, 628, 630–637, 640
Гемохроматоз 19, 276, 539, 540, 602, 605, 622, 686, 704
Ген, BMPR2 570
Ген, CFTR 193, 516, 545, 546, 550, 573–576, 580
Ген, ENPP1 123
Ген, FBN1 191, 192
Ген, FGFR3 190
Ген, FMR1 197
Ген, FTO 123
Ген, NF1 191, 658, 767
Ген, PHOX2B 655
Ген, TYK2 323, 324
Ген, UBE3A 196
Гендерная дисфория 102
Гендерная идентичность 99–102, 113, 719, 722, 728
Гендерные роли 99–104, 719, 728
Генерализованное тревожное расстройство 74, 76–78, 84
Генетика 7, 15, 18, 94, 121, 189–212, 219, 236, 246, 259, 262, 263, 319, 321, 323, 325, 650, 655, 722
Генетическая оценка 197, 199, 209
Генетические нарушения 60, 63, 158, 189, 194, 198, 199, 210, 211, 213, 219, 231, 236, 242, 266, 559, 580, 694, 740, 748, 770, 771
Генетическое тестирование и скрининг 18, 60
Гениталии наружные 207, 460, 719–725
Гениталии неоднозначные 207, 254, 679, 720–728
Генитальные бородавки 415, 416, 458, 460, 463, 564
Генитальные язвы 458
Генитальный герпес 35, 117, 288, 415, 425, 458, 459, 462
Генле петля 154, 602, 663, 665
Геномика 189
Геномный импринтинг 196
Геноха — Шенлейна пурпура 98, 372, 373, 379, 386, 406, 468, 471, 484, 509, 572, 664, 667, 669
Гентингтона болезнь 19, 191, 196, 199, 209, 210, 753
Гентская нозология 192
Гены RAG1 и RAG2 321, 322, 332
Гепарин 278, 279, 273, 628, 631, 635–640, 750
Гепатит D 451
Гепатит G 451
Гепатит A 392, 395, 397, 450–453, 505, 540
Гепатит аутоиммунный 452, 533, 540, 542–544, 550
Гепатит B 46, 104, 244, 275, 286, 287, 290, 291, 311, 327, 392–394, 397, 405, 406, 417, 450–453, 458, 499, 539, 540, 542, 543, 622, 634, 635, 638, 640, 642, 645, 660, 667
Гепатит вирусный 390, 403, 450–452, 505, 540, 543
Гепатит E 451
Гепатит неонатальный 276, 287, 537–539, 550, 695, 718
Гепатит C 417, 451–453, 543, 634, 667
Гепатобластома 642–644, 660, 707–709
Гепатомегалия 43, 92, 124, 135, 215, 217, 218, 222, 223, 231, 234, 238, 268, 288–290, 328, 369, 381, 383, 391, 417, 451,

484, 490, 500, 540, 544, 573, 599, 602, 605, 606, 615, 622, 642, 677, 695, 696, 708, 727, 766
Гепаторенальный синдром 231, 539, 541
Гепатоспленомегалия 139, 231, 262, 263, 274, 275, 286–289, 291, 321, 322, 328, 333, 377, 379, 387, 417, 479, 489, 491, 493, 494, 506, 609, 613, 618, 619, 622, 632, 649, 763–765
Гепатоцеллюлярная карцинома 450–453, 642, 645, 660
Гепатоцеллюлярная функция 542
Геринга — Брейера рефлекс 559
Герминогенные опухоли 567, 641–644, 647, 652–654, 660
Герминомы 702, 704, 707, 709, 722, 758
Героин 181, 259, 300, 310, 312
Герпангина 426, 427
Герпес губной 415
Герпесвирус 198, 252, 285, 288, 292, 323, 353, 391, 399, 409, 417, 423, 462, 473, 481, 539, 636, 769, 777
Герпетический панариций 415
Гестационный возраст 26, 42, 55, 67, 91, 199, 200, 206, 210, 212, 242, 244, 250–253, 259, 262–273, 277, 278, 282, 284, 286, 288, 291, 401, 693, 695, 696, 703, 730
Гестационный диабет 262, 686
Гестация многоплодная 51, 239, 240, 241, 263, 264, 290
Гетерозиготность 190, 198, 657, 661
Гетероплазмия 195, 196, 209, 219
Гетеротопия серого вещества 771
Гетерофиоз 491
Гехта пневмония 407
Гигантская аневризма венечной артерии 374
Гидралазин 602
Гидранэнцефалия 770, 771, 774
Гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа 220, 229, 241, 246
Гидроксизин 349, 781
Гидроксиметилглутарил-КоА-лиаза 229
Гидроксихлорохин 357, 370, 378, 382, 383
Гидронефроз 63, 250, 254, 260, 454, 510, 514, 657, 664, 672, 675, 676
Гидроцефалия 25, 43, 47, 191, 240, 243, 252, 282, 283, 286, 287, 291, 422, 494, 495, 513, 565, 646, 699, 709, 729, 735, 751, 752, 755, 756, 758–761, 765–770, 773, 787
Гидроцефалия обструктивная 758
Гийена — Барре синдром 160, 358, 412, 419, 589, 733, 734, 742–745, 751, 752, 773
Гингивостоматит 415, 427, 428
Гинекология 6, 7, 299–307, 312, 393, 397, 455, 620, 722
Гинекомастия 202, 298, 300, 310, 706, 707, 710, 720, 721, 767
Гипер-IgE синдром 315, 336, 352
Гипер-IgM синдром 320, 321, 332
Гипераммониемия 146, 156, 160, 214–218, 221, 227, 228, 237, 549, 673, 682, 696, 755, 757
Гипербилирубинемия 42, 51, 131, 140, 152, 223, 256, 260, 261, 271, 273, 275–279, 285, 290–292, 451, 520, 526, 537, 538
Гипервентиляция 159, 166, 168, 440, 542, 588, 717, 738, 757, 760, 761
Гипервитаминоз 135
Гиперволемическая гипонатриемия 151
Гипергликемия 122, 149, 150, 159, 167, 182, 218, 260, 262, 265, 280, 352, 472, 647, 685–692, 698, 726
Гипергонадотропный гипогонадизм 704, 706, 727
Гипердинамический прекордий 593
Гиперемия 181, 289, 336, 430, 456, 470, 471, 791
Гиперинсулинемия 123, 218, 259, 262, 692–695
Гиперинсулинизм 123, 217, 242, 692–697, 727
Гиперинфляция 168, 269, 270, 290, 437, 441, 442, 495, 555, 566, 568
Гиперкалиемия 144, 153, 155–162, 166, 167, 173, 637, 646, 672–674, 681, 688, 723–726, 748
Гиперкальциемия 135–137, 152, 155, 203, 546, 646, 664, 678, 682, 683, 717, 718
Гиперкальциурия 153, 154, 158, 664, 668, 669, 678, 682
Гиперкератоз 128, 130, 131, 225, 333, 692, 777, 779, 780, 785, 790, 793
Гиперкинетические движения 753, 754, 773
Гиперкоагуляционные состояния 572, 573, 629, 668, 749, 803
Гиперлейкоцитоз 646, 649
Гиперметаболический ответ 179
Гипермобильность доброкачественная 384, 385, 388
Гипермобильность суставов 191, 251, 324, 384, 808
Гипермобильность, синдромы 379, 384, 388, 808
Гипернатриемическая дегидратация 146–148, 152, 153, 161
Гипернатриемия 146–148, 150–153, 161, 162, 167, 449, 687, 737, 755
Гиперосмоляльность 150, 156, 167, 182, 755
Гиперпаратиреоз 259, 674, 678, 682, 683, 718, 748
Гиперплазия надпочечников 58, 154–158, 160, 162, 193, 207, 246, 247, 301, 679, 695, 699, 707, 709, 711, 720–728
Гиперплазия, нодулярная лимфоидная 726
Гиперпноэ 152, 182, 554, 597, 717, 765
Гиперпрозрачность легкого 444
Гиперспленизм 326, 541, 573, 620, 621, 630, 632
Гипертелоризм 43, 203, 204–206, 252, 321, 537, 770
Гипертензия, артериальная 570, 670, 671, 674, 675, 681, 682, 691, 693, 726, 733
Гипертензия, портальная 254, 537, 541, 542, 544, 573, 576, 615, 621, 677
Гипертензия, эссенциальная 674, 675
Гипертермия, злокачественная 155, 156, 748
Гипертиреоз 60, 77, 89, 239, 243, 247, 262, 278, 281, 291, 300, 308, 309, 515, 582, 604, 675, 699, 709, 711, 714–716, 728, 748, 753
Гипертиреоз, неонатальный 262, 278
Гипертрофический пилорический стеноз 195
Гипертрофия миндалин 68, 70, 350, 419, 562
Гипертрофия правого желудочка 571, 592–599, 605
Гиперурикемия 156, 646, 660, 696
Гиперфенилаланинемия 224, 225, 247
Гиперфосфатемия 65, 156, 258, 646, 672, 674, 717
Гиперхолестеринемия 35, 122, 301, 537, 581, 666, 667, 681, 702, 714
Гиперчувствительность 317, 335–338, 358, 360–368, 372, 373, 375, 386, 419, 454, 493, 494, 498, 510, 565, 574, 647, 782, 789–794, 803
Гиперчувствительность замедленного типа 317, 336, 493, 494, 782, 793
Гиперэкстензия 763, 797
Гиповентиляция 123, 160, 218, 248, 256, 265, 266, 552, 559, 564, 576, 760
Гиповолемическая гипонатриемия 150, 151
Гипогаммаглобулинемия 319, 320, 323, 324, 326, 398
Гипогликемические нарушения 215
Гипогликемия 123, 129, 166, 167, 171, 182, 183, 213, 215–230, 236–238, 242, 247, 254–265, 270, 277–282, 291, 424, 488, 541, 542, 549, 561, 588, 684, 685, 690–705, 724–728, 736, 737, 740, 753–757
Гипогликемия кетотическая 217, 229, 230, 238, 693, 696, 727
Гипогонадотропный гипогонадизм 196, 684, 704–707
Гипокальциемия 43, 65, 66, 123, 137, 154, 166, 167, 173, 182, 204, 247, 258–260, 281, 282, 291, 315, 321, 322, 334, 544, 545, 585, 646, 672–674, 683, 689, 700, 717, 718, 728, 737, 766
Гипокальциемия неонатальная транзиторная 258, 291, 718, 728
Гипокетотическая гипогликемия 229, 230, 238
Гипоксемия 96, 159, 160, 166–171, 177, 187, 263–271, 283, 285, 285, 292, 438, 442, 552, 553, 559, 560, 564, 570–573, 579, 623, 636, 754, 755, 756
Гипоксическая легочная вазоконстрикция 552
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия 247, 281–283, 292, 739, 749
Гипоксически-ишемическое повреждение 245, 283
Гипоксия 42, 160, 165, 169, 179, 186, 236, 242–248, 258, 259, 264–271, 278, 281, 282, 285, 436, 438, 440, 499, 570, 600, 611, 622, 623, 647, 663, 689, 740, 743, 754, 760, 768, 773
Гипомагниемия 129, 153, 154, 258, 260, 281, 282, 718, 737
Гипомания 80, 81
Гипонатриемическая дегидратация 147, 161, 573, 575
Гипонатриемия 57, 147, 150, 151, 155, 158, 161, 162, 247, 261, 282, 449, 484, 545, 573–575, 674, 677, 723–726, 737, 755, 758
Гипопаратиреоз 123, 132, 258, 321, 323, 575, 674, 683, 699, 700, 714, 716–718, 728
Гипоперфузия 158, 277, 539, 596, 672, 682
Гипопитуитаризм 520, 539, 575, 648, 684, 685, 695, 701, 704, 705, 709, 727
Гипоплазия, зрительного нерва 685, 695
Гипоплазия, левого сердца 255, 592, 596, 602
Гипоплазия, легких 240, 248, 256, 264, 268, 270, 663, 677, 797
Гипоплазия, ногтей 202, 205, 260
Гипоплазия, правого желудочка 598
Гипоплазия/дисплазия почек 152, 156, 248, 254, 675–677, 682, 700, 724
Гипопластическая анемия врожденная 618, 619
Гипопротеинемия 137, 264, 382, 534, 574, 575, 578, 666, 681, 717
Гипоспадии 202, 204, 207, 230, 254, 679, 680, 720, 721
Гипоталамическая аменорея 301, 312
Гипоталамо-гипофизарная ось 79, 302, 352, 683, 685, 703, 711–713, 727
Гипоталамус 92, 123, 299–301, 308, 400, 683–685, 699–713, 726, 754
Гипотиреоз 25, 33, 43, 64, 79, 83, 123, 137, 145, 150, 151, 201, 203, 211, 246, 247, 252, 259, 260, 261, 276, 301, 516, 520, 538, 539, 549, 562, 575, 604, 606, 613, 653, 684, 691, 968–716, 728, 748, 766, 768, 795, 804
Гипотония 43, 92, 123, 131, 137, 147, 152, 153, 161, 196, 201, 203, 207, 211, 214, 222, 226, 229, 231, 238, 248, 250, 255, 256, 261, 271, 277, 283, 285, 560, 694, 700, 714, 732, 742–749, 756, 764, 766, 772
Гипофиз 52, 79, 92, 300–302, 339, 340, 352, 367, 643, 648, 653, 683–685, 695–713, 722, 726, 727, 758, 804
Гипофизарные гормоны 684, 685, 702, 705, 713, 726
Гипохромная микроцитарная анемия 134, 138, 142, 272, 274, 612–614, 617, 618, 639
Гипсаритмия 739
Гиршпрунга болезнь 254, 516, 517, 532, 550, 559
Гистиоцитоз клеток Лангерганса 351, 352, 539, 643, 647, 685, 699, 783, 793
Гительмана, синдром 153–155, 160
Глабелла 205, 786, 789
Главный комплекс гистосовместимости 318, 321
Глаза «енота» 761
Глаза, движения 47, 67, 236, 255, 281, 282, 391, 430, 471, 655, 658, 731, 732, 746, 752, 754, 760, 764, 773
Гланцмана тромбастения 633
Гликогемоглобин 686, 691
Гликоген 43, 93, 164, 214–223, 238, 242, 265, 326, 539, 541, 575, 585, 604, 687, 688, 693–696, 727, 748
Гликогенозы 43, 223, 238, 326, 604
Гликогенолиз 223, 541, 687, 688, 693, 695, 696
Гликозаминогликаны 221, 231, 628, 764
Гликолитические ферменты 611
Глиома зрительная 642, 654, 709, 767
Глобиновые цепи 611, 617
Гломерулонефрит 239, 289, 329, 331, 358, 372, 412, 413, 428, 445, 451, 454, 602, 664, 667–675, 681
Гломерулонефрит постстрептококковый 668, 669
Гломерулосклероз 664, 666, 667, 673, 676, 681
Глотание 427, 715, 763, 764
Глубокие сухожильные рефлексы 135, 255, 257, 283, 730, 733, 742–748, 752, 772
Глутарил-КоА-дегидрогеназа 228, 229
Глюкагон 184, 222, 223, 357, 687, 692–695
Глюкоза сывороточная 421, 689, 691, 692
Глюкозилцерамидный липидоз 232
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 194, 247, 261, 272, 276, 328, 364, 538, 612–616, 623
Глюконеогенез 236, 238, 242, 541, 687, 688, 693–697, 702
Глюкоцереброзидаза 193, 232, 764
Глюкуронозилтрансфераза 275, 276
Гниды 456, 460, 463, 792, 793
Говерса симптом 383, 732, 747
Голова, окружность 23–25, 52, 56, 91, 127, 206, 212, 228, 250, 259, 581, 607, 653, 729, 759, 770
Голова, травмы 15, 42, 50, 51, 54, 58, 96–98, 113, 166, 175, 188, 256, 420, 527, 636, 699, 709, 729, 734, 735, 740, 741, 749–751, 754, 757, 760–763, 773
Головка лучевой кости, подвывих 822, 823, 825
Головная боль 73, 75–80, 89, 135, 139, 147, 151, 182, 236, 324, 348, 391, 408, 410, 420–429, 451, 458, 475, 478, 480, 482, 484–487, 494, 511, 513, 528, 560, 595, 610, 612, 642–648, 653, 661, 675, 689, 692, 694, 734–737, 743, 750, 752, 756–762, 768, 772, 773, 790
Головная вошь 792
Головной мозг 47, 48, 50, 84, 86, 88, 133, 162, 165, 177, 215, 504, 561, 734, 742, 754, 759, 764–769, 774, 788

Головокружение 76, 80, 139, 159, 182, 356, 457, 513, 587, 588, 731, 732, 735, 737, 752, 757
Голодание 56, 93, 126, 127, 129, 159, 182, 214, 217, 218, 229, 230, 237, 238, 242, 281, 448, 513, 588, 693, 695–698, 711, 727, 765, 773
Голокарбоксилаза 220, 229
Голопрозэнцефалия 202, 685, 770, 771, 774
Голосистолический шум 584, 607
Голосовая щель 266, 269, 428, 436, 477, 551, 553, 556, 562–564, 580
Голосовое дрожание 554, 578
Голосовые связки 73, 168, 250, 270, 338, 434, 556, 562–565
Гомованиловая кислота 644, 655, 660
Гомозигота 123, 223, 617, 618, 624, 636, 723
Гомосексуальность 99–101, 113
Гомоцистеин 134, 220, 221, 225, 226, 384, 629, 636, 640
Гомоцистеинемия 636, 640
Гомоцистеинурия 384, 629
Гомоцистинурия 220, 221, 225, 238, 246, 247
Гона комплекс 493
Гонадархе 703–709, 727
Гонадобластомы 722
Гонадотропин-рилизинг-гормон гипоталамический 102, 684, 685, 701–710, 727, 728
Гонококцемия 370, 404, 466
Гонорея 35, 239, 286, 291, 307, 417, 459, 460, 462, 472
Гордеола 470
Гордона синдром 155
Гормон роста 25, 94, 123, 203, 291, 560, 648, 673, 674, 684, 685, 687, 691, 693–705, 727, 768, 804
Гормоны гипофиза 684, 685, 693, 699, 702, 704, 705, 713, 726
Гормоны, дефицит 215, 648, 683, 693–697, 700, 704, 726, 768, 804
Гормоны, пептидные 683
Гормоны, передней доли гипофиза 685
Гормоны, стероидные 215, 683, 697
Горнера, синдром 257, 643, 646, 655, 731
Горячие точки мутаций 191
Готовность к школе 27, 52
Готтрона папулы 383, 387
Гоше болезнь 43, 193, 198, 217, 231, 235, 238, 520, 538, 539, 763, 764
Грамотрицательные бациллы 149, 418, 420, 422, 426, 439, 440, 458, 473, 474
Гранулема паховая 458
Гранулема пиогенная 788
Гранулема эозинофильная 373, 819, 823, 824
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор 335, 336, 611
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 325, 334–336, 610, 611, 646
Графэстезия 733
Грейвса болезнь 259, 262, 319, 335, 582, 714, 715
Грибковые инфекции 314, 322–328, 352, 389, 414, 417, 421, 423, 424, 472, 474, 477, 636, 650, 733, 766, 779, 781, 783, 784, 791
Грибковые инфекции поверхностные 414
Грипп 46, 117, 214, 316, 327, 338, 339, 367, 385, 392–398, 423–444, 481, 486, 488, 501, 504, 563, 604, 606, 622
Грудино-ключично-сосцевидная мышца 551, 732, 818
Грудная клетка 96, 128, 145, 163–169, 175, 176, 179, 186–188, 191, 192, 202, 207, 212, 248, 249, 250, 253, 254, 258, 265–270, 278, 285, 317, 324, 337, 343, 345, 347, 366, 374, 401, 405, 418, 434, 437, 438, 443, 475, 493, 504, 510, 514, 525, 526, 536, 551–561, 566–572, 576–600, 605, 607, 615, 644, 652, 655–659, 700, 718, 730, 749, 752
Грудное вскармливание 14, 36, 64, 67, 91, 92, 115–117, 122, 125, 130, 131, 134, 136, 139–141, 148, 151, 152, 275, 276, 278, 287, 288, 306, 362, 364, 398, 432, 498, 499, 502, 506, 521, 561, 615, 718, 782
Грыжа врожденная 264, 510
Грыжа пупочная 254, 713, 714
Грыжа транстенториальная 756, 757, 759, 761
Грыжи мозга 147, 313, 688, 734, 757, 760, 773
Гуанфацин 61, 78, 87, 89
Губка влагалищная 306
Губной желобок 204, 205, 252
Гурлер синдром 235, 765

Д

Даймонда — Блекфена синдром 273, 292, 326, 615, 619
Дакриоаденит 471
Дакриоцистит 470, 471
Дактилит 623, 639
Дактиномицин 647, 659
Дальтонизм 193, 194
Даназол 331, 354
Данона болезнь 234
Дарье признак 356, 790
Дауна, синдром 25, 43, 91, 123, 198, 200, 201, 207, 211, 250, 520, 530, 549, 559, 582, 594, 613, 642, 648, 650, 663, 714, 739, 804
Даунорубицин 647, 648, 650
Двунаправленный кавопульмональный шунт 598, 600
Двухуровневое положительное давление в воздухоносных путях 68, 198, 559, 560
Двуцепочечная ДНК 371, 380, 381, 387, 409, 411, 415, 450, 462
Девочки, рост и развитие 73, 297, 396, 509, 614, 616
Дегенеративные заболевания 43, 47, 92, 199, 210, 483, 729, 737, 742, 743, 763–766, 772, 773
Дегидратация/обезвоживание 116, 129, 143–154, 161, 171, 199, 210, 217, 277, 309, 312, 362, 448–455, 505, 507, 509, 514, 526, 527, 530, 535, 573, 575, 576, 581, 622, 663, 664, 667, 672, 673, 687–689, 723, 724, 736, 749, 750, 754, 773
Дегидроэпиандростерон 301, 703, 708, 709, 723, 725, 727
Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) 33, 84, 131, 137, 189–200, 207–212, 217–230, 235–243, 247, 252, 262, 285, 288, 291, 307, 313, 319–323, 332, 363, 370, 371, 380, 381, 387, 391, 409, 411, 415, 450, 462, 498–500, 543, 574–576, 612, 620, 639, 645, 647, 649, 656, 683, 686, 702, 727, 781
Декортикационная поза 755, 757
Дексаметазон 123, 269, 340, 422, 433, 435, 514, 647, 654, 725, 726
Дексмедетомидин 186
Декстроза 144, 145, 149, 161, 166, 229, 238, 527, 542, 673, 697
Делеция 9q34 123
Дельта-агент 451
Деменция 128, 131, 133, 134, 142, 234, 615, 763–766
Денверский скрининговый тест оценки развития ребенка 29
Денди — Уокера мальформация 751, 758, 770
Денье — Морган складки 336, 351
Депрессивный расстройства 74, 79, 80, 84, 86, 88–90
Депрессия 13, 15, 31, 35, 36, 41, 52, 53, 73–113, 115, 122, 134, 153, 214, 245, 283, 294–298, 308, 311, 381, 385, 483, 588, 734, 756, 766
Депривационная карликовость 688, 701
Дерматит, герпетиформный 352, 356, 362, 534, 790
Дерматит, никелевый 336, 780, 782, 783
Дерматит, пеленочный 98, 414, 518, 782, 783, 793
Дерматит, перианальный 139, 414
Дерматит, себорейный 131, 352, 775, 780, 783, 784, 793, 794
Дерматоглифика 43, 207
Дерматозы папулосквамозные 784
Дерматомикоз, паховый 414
Дерматомикоз, туловища 414
Дерматомиозит, ювенильный 369, 373, 379, 382, 383, 387, 404
Дерматофития головы 414
Дерматофитозы 352, 414, 775
Дермографизм 785, 790
Десенсибилизация 78, 89, 349, 357, 363, 365, 366, 368, 710
Десквамация 128, 370, 375, 777
Деслоратадин 349, 357
Десмопрессин 63, 72, 634, 635, 640, 679, 682
Деструктивное расстройство дисрегуляции настроения 79
Дети с нарушениями слуха 49
Дети с особыми потребностями 416 53
Дети, начавшие ходить 27, 33, 96, 562, 602, 732, 800, 801, 825
Детские тромбоцитопенические синдромы 632
Детское ожирение 26, 121–124, 141, 692
Дефект артериальной перегородки 583, 584
Дефект концентрации мочи 623, 663, 664, 681
Дефект эндокардиальных подушек 582, 594, 608
Дефероксамин 184, 622
Дефибрилляция 167
Дефинитивная противоинфекционная терапия 399, 455
Дефицит α-галактозидазы 233
Дефицит α-маннозидазы 234
Дефицит α-фукозидазы 234
Дефицит β-галактозидазы 232, 233
Дефицит адгезии лейкоцитов 314, 315, 325, 327
Дефицит С3 331, 334, 395, 396
Дефицит тироксин-связывающего глобулина 247, 713
Деформации 26, 52, 81, 136, 169, 191, 192, 196, 202, 205–207, 211, 212, 225, 232, 242, 250, 256, 277, 378, 576, 577, 580, 663, 674, 682, 745, 797–799, 803–823
Децеребрационная поза 756, 757, 773
Джанотти — Крости синдром 405, 451
Джонса критерии для ревматической лихорадки 603
Ди Джорджи синдром 200, 204, 211, 258, 291, 315, 317, 318, 322, 334, 562, 582, 600, 717
Диабет несахарный центральный 63, 123, 145, 152–155, 161, 162, 165, 171, 404, 575, 643, 653, 664, 699
Диабет, сахарный 13, 35, 63, 79, 116, 119-124, 131, 140, 145, 152-165, 171, 182, 195-199, 206, 209, 236-245, 251, 258-266, 269, 276, 278, 281, 290-293, 305, 308, 316, 323, 325, 340, 383, 394, 395, 404, 433, 460, 494, 495, 509, 517, 520, 521, 534, 544, 547, 550, 554, 573-576, 582, 610, 611, 622, 643, 647, 653, 664, 667, 677, 685-699, 706, 714, 726, 728, 744, 755, 756, 758
Диабет, сахарный 1-го типа 686, 690, 714, 726
Диабет, сахарный 2-го типа 692
Диабетический кетоацидоз 153–159, 162, 182, 509, 546, 554, 687, 688, 758
Диазепам 282, 300, 311, 312, 738, 740
Диализ 151, 153, 157, 162, 173, 180, 185, 221, 227, 313, 477, 542, 668, 671, 673, 674, 681, 682, 701, 757, 758
Диарея путешественника 446–450, 505
Диарея с кровью 402, 509, 513, 518, 549
Диарея, бактериальная 401, 518
Диарея, инфекционная 446, 448
Диарея, осмотическая 514, 515
Диарея, острая 148, 333, 514, 515, 549
Диарея, секреторная 514, 515, 655
Диарея, функциональная 511, 514
Диарея, хроническая 127, 139, 308, 319, 321, 328, 362, 438, 449, 507, 514, 515, 784
Диастематомиелия 769, 816
Диастолический объем левого желудочка 601
Диастолический шум 584, 592, 593, 598, 599, 603, 607
Диафиз 96, 463, 464, 796, 799, 807, 824
Диафорез 164, 168, 181, 182, 581, 732, 737
Диафрагмальная грыжа 240, 248, 250, 253–256, 264, 268, 270, 292, 568, 571
Диафрагмальный нерв 257, 267
Дигидробиоптерин редуктаза 224
Дигиталис/наперстянка 130, 154, 156, 181, 183, 601, 602
Дигоксин 183, 184, 589–592, 716
Диета «светофора» 125
Дизентерия 448, 449, 490, 514, 549
Дизентерия амебная 448
Дизостоз 232, 234, 326, 520
Дизрафизм спинальный 788, 789
Дизритмия 312, 586–591, 607
Динатрий ЭДТА (EDTA) 184
Динутуксимаб 647, 656
Диплегия 51, 283, 746
Диплопия 421, 430, 513, 694, 731, 746, 750, 759
Дисгерминомы 709, 722
Дисгормоногенез 712
Дискератоз 615, 619, 621
Дискинезии 83, 88, 90, 313, 339, 349, 429, 442, 510, 565, 568, 572, 580, 736, 753
Дискит 404, 465, 797, 819, 820, 825
Дисковидный латеральный мениск 809
Дискоидная волчанка 380, 382
Дисменорея 293, 300, 302–305, 312, 457, 509
Дисметрия 732, 752
Дисморфические черты 205, 263, 584, 663, 729
Дисморфология 7, 189–212, 242, 272
Диспепсия неязвенная 527, 528
Дисплазии 55, 152, 157, 168, 169, 190, 191, 203, 206–208, 212, 241, 254, 255, 260, 266, 268, 276, 277, 292, 313, 321, 323, 326, 338, 404, 416, 460, 520, 524, 539, 551, 552, 565–570, 575, 580, 589, 602, 604, 613, 630, 653, 664, 675–682,

699–701, 709, 721, 727, 728, 734, 738, 741, 768, 795, 797, 800, 802, 805–811, 814, 818, 823, 825
Дисплазия тазобедренного сустава врожденная 797, 825
Дисплазия танатофорическая 191
Диспноэ 130, 164, 557
Диссеминированная гонококковая инфекция 460, 466–468, 470
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) 98, 165, 169, 255, 257, 265, 272, 278–280, 284, 379, 387, 422, 484, 610, 613, 626, 630–640, 646
Дистальные извитые канальцы 663
Дистимия 79, 309
Дистония 51, 228, 232, 238, 733, 753, 766
Дистрофин 194, 746, 747
Дистрофия Беккера 604, 744, 746
Дистрофия Дюшенна 193, 194, 247, 582, 604, 732, 742, 744–748, 773, 797, 814, 817
Дистрофия миотоническая 191, 196, 209, 240, 248, 259, 604, 742, 744, 747, 749
Дистрофия поясно-конечностная 744
Дистрофия фациоскапулогумеральная 744
Дисфагия 133, 181, 182, 361, 427, 512, 513, 522, 523, 526, 528, 549, 555, 563–568, 658, 743, 746
Диурез 143, 147, 150–154, 171, 173, 180, 266, 285, 422, 602, 646, 668, 687, 688, 757, 761
Диуретики 31, 150, 153–162, 173, 180, 268, 269, 279, 309, 312, 542, 570, 571, 592, 594, 596, 600–608, 664, 668, 670, 673, 675, 678, 716, 759
Дифенгидрамин 57, 346, 781
Дифтерия 316–320, 334, 358, 392–399, 417, 426, 428, 436, 440, 589, 604
Диффузия газов 552
Добутамин 165, 172, 173, 270, 602
Дозирующий ингалятор 340, 344, 345, 367, 524, 557
Доксициклин 370, 425, 439, 443, 457, 460, 461, 483–485, 489, 577, 777
Доксорубицин 602, 604, 647, 648, 652, 656, 657, 659
Долевая эмфизема врожденная 264, 442, 495, 568
Донорство органов 21, 22, 472
Допплерография 585, 624, 666, 680
Дорожно-транспортные происшествия 15, 69, 81, 174, 176, 293, 760
Дофамин 59, 84, 165, 172, 173, 256, 270, 285, 684
Древесный клещ 484
Дрожжевые инфекции поверхностные 323, 414
Дуоденальная атрезия 201, 530
Дуоденальная гематома 509
Дуоденальная язва 528
Дупликационные кисты 510, 511, 513, 518
Дыхание агональное 554
Дыхание апнеистическое 554
Дыхание Биота 554
Дыхание Куссмауля 554, 688
Дыхание периодическое 271, 554
Дыхание Чейна — Стокса 151, 554, 757
Дыхание, паттерны 553, 554, 557, 754
Дыхательная недостаточность 163, 164, 167–169, 173, 187, 237, 267, 271, 284, 435, 437, 438, 558, 571, 573, 576, 745–748, 766, 817
Дыхательная система 7, 164, 181, 185, 551–580
Дыхательная/респираторная поддержка 175, 187, 255, 360, 541
Дыхательные звуки 164, 166, 177, 249, 250, 253, 391, 440, 509, 554, 565, 568, 571, 577, 578, 623
Дыхательные пути, проходимость 163–166, 174, 185, 187, 248, 562
Дьюка критерии для инфекционного эндокардита 445
Дюшенна мышечная дистрофия 193, 194, 247, 582, 604, 732, 742, 744–748, 773, 797, 814, 817

Е

Евнухоидные пропорции 704
Еюностомия питательная 522, 523

Ж

Железо негемовое 138
Железодефицитная анемия 34, 58, 92, 63, 104, 119, 121, 138, 141, 142, 301, 302, 490, 571, 600, 614–617, 639, 749
Желтуха 48, 50, 51, 54, 116, 136, 140, 149, 182, 217, 223, 244, 251, 257, 259, 261, 263, 264, 272–277, 286, 287, 291, 292, 328, 391, 451, 452, 507, 510, 513, 526, 537, 538, 542, 544, 550, 573–575, 609–615, 620–626, 637, 638, 695, 713, 715, 753, 763, 764, 766
Желтуха грудного молока 116, 276, 277, 292, 538
Желтуха физиологическая 275–277, 292
Желудочковая тахикардия 154, 166, 167, 256, 590, 602, 607
Желудочковая фибрилляция 154, 156, 166, 167, 590
Желудочковая функция 571, 601
Желудочковое сокращение преждевременное 590
Желудочковые дизритмии 590, 591
Желудочно-кишечное кровотечение 46, 136, 138, 146, 195, 272, 274, 448, 510, 513, 517–521, 528, 529, 535, 542, 549, 610, 615, 629
Желудочно-кишечные заболевания 508, 536, 688, 699
Желудочно-кишечные потери жидкости 155, 613, 687
Желудочно-кишечные симптомы отравления 183
Желчнокаменная болезнь 122, 528
Желчные камни 509, 545, 546, 613
Желчный пузырь 306, 374, 375, 508, 510–514, 536, 540, 546, 623
Жестокое обращение с ребенком 56–62, 66, 75, 94–103, 107, 113, 179, 282, 295, 630, 695, 749, 760, 761, 772, 790, 795, 800
Жиардиаз 319, 448, 449, 486, 515, 614
Жидкости организма 178, 223, 307, 486, 498, 673
Жидкостная реанимация 163, 165, 172, 176, 179, 258, 535, 546, 549, 762
Жидкостная терапия 143, 145, 161, 172, 179, 265, 673
Жидкость внутриклеточная 137, 143
Жидкость, дефицит 144, 146, 449, 688
Жидкость, ограничение 149, 268, 542, 544, 674
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 552, 556, 576
Жирные кислоты, катаболизм 217, 229, 230
Жирные кислоты, нарушения 221, 229, 696
Жирные кислоты, окисление 215–221, 229–231, 237, 238, 241, 246, 247, 540, 687, 688, 693, 696, 697
Жировая болезнь печени 544
Жиры, метаболизм 229, 238, 539

З

Заворот кишки 508, 510, 518, 529, 530, 549, 550
Задержка роста 43, 51, 91–94, 154, 203, 240, 259, 340, 363, 522, 533, 550, 560, 592, 609, 622–626, 648, 663, 699–705, 727, 765
Задняя ямка 734, 735, 751, 752, 758, 759, 770, 788
Закрытый массаж сердца при реанимации новорожденных 243, 248, 249
Заместительная терапия 144–147, 157, 161, 203, 238, 323–325, 334, 634, 635, 640, 703, 707, 713, 715, 725–728
Заместительный раствор 145, 147, 161
Западноафриканская сонная болезнь 481
Западный черноногий клещ 482, 485
Запор 36, 46, 62–67, 72, 85, 123, 181, 236, 349, 373, 453, 455, 507–517, 534, 542, 573, 647, 657, 679, 713, 714, 746
Запор функциональный 63–65, 516, 517
Запястье гимнаста 823
Застойная сердечная недостаточность 150, 256, 565, 578, 608, 667
Зафирлукаст 339
Здоровый ребенок 23, 27, 31–39, 53, 57, 59, 68, 73, 95, 99, 102, 113, 116, 119, 140, 219, 250, 494, 639, 698, 727
Зивовудин 287, 498, 502, 613
Зика вирус 197, 198, 286, 287, 290, 486, 771
Зилеутон 339, 342
Злокачественная гипертензия 626, 672
Злокачественная гипертермия 155, 156, 748
Злокачественная меланома 259, 787, 794
Злокачественные опухоли 14, 149, 239, 293, 299, 301, 302, 308, 315, 316, 325, 328, 333, 336, 369, 379, 384, 386, 389, 395, 400, 403, 404, 419, 421, 424, 433, 465, 468, 472, 496, 503, 568, 573, 578, 620, 628, 629, 636, 639, 641–667, 671, 680, 702, 706, 734, 752, 767, 797, 813, 819, 823–825
Злоупотребление психоактивными веществами 81–83, 105
Зоб эндемический 137, 259, 714
Зоонозы 389, 478–485, 489, 490, 506
Зрачки, дефект афферентный 731
Зрачки, реакция на свет 47, 164, 174, 253, 542, 731, 754
Зрелость 105, 242, 251, 252, 266, 267, 271, 273, 280, 282, 284, 302, 522, 551, 734, 808, 814
Зрелость легких плода 266
Зрелые несовершеннолетние 18, 32, 293, 295, 296, 311
Зрение, нарушения 33, 34, 42, 46–48, 53, 71, 223, 225, 269, 286, 288, 642, 653, 685, 759
Зрение, острота 26, 47, 430, 490, 653, 731
Зрение, скрининг 33, 53
Зубная щетка 119, 398
Зубной кариес 92, 118, 519, 520
Зубы, молочные 119, 323, 520, 549
Зубы, натальные 253, 520
Зубы, постоянные 519, 520
Зубы, прорезывание запоздалое 702
Зуд 186, 299, 331, 333, 336, 347, 349–361, 367, 410, 414, 455, 456, 459, 460, 463, 471, 489, 491, 503, 537, 542, 603, 637, 646, 775, 779–785, 790–793

И

Ибупрофен 261, 268, 303, 324, 378, 400, 432, 735
Игольная биопсия 556, 716, 820
Идиогенные осмоли 147, 152, 153, 162
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 98, 239, 259, 260, 280, 302, 319, 372, 484, 610, 630–632, 640
Идиопатический легочный гемосидероз 570–572
Идиопатический нефротический синдром 336, 666
Идиопатический сколиоз 814–818, 825
Идуронат-2-сульфатаза 232
Иерсиниоз 404, 448, 479
Изгибание туловища (рефлекс Галанта) 730
Изнасилование 108, 307–312
Изоиммунный гемолиз 274, 626, 639
Изолейцин 220, 221, 226, 228
Изониазид 130, 134, 182, 278, 287, 300, 419, 452, 497, 538, 540
Изотоническая жидкость 145, 147, 153
Изотонические кристаллоиды 164, 172
Изотретиноин 260, 648, 656, 778
Иксодовые клещи 482
Иматиниб 646, 648
Имипрамин 63, 261, 679, 682
Иммобилизация 174, 185, 257, 305, 629, 762, 799, 810–813, 820, 823, 825
Иммунизация 19, 32, 35, 101, 104, 169, 173, 263, 272, 298, 316–319, 324, 331, 338, 339, 390–406, 422, 424, 428, 432, 435–440, 450–453, 466, 469, 494, 501, 502, 626, 638, 639, 640
Иммуноглобулин G (IgG) 118, 247, 260, 272, 273, 279, 280, 284, 286, 291, 316–327, 334, 335, 349, 354, 362, 366, 380, 382, 391, 401, 408, 442, 443, 445, 450–452, 483, 486, 543, 544, 626, 632, 634
Иммуноглобулин A (IgA) 118, 316–329, 334, 335, 338, 358, 366, 372, 373, 386, 438, 534, 550, 553, 664, 668–670, 681, 691
Иммуноглобулин E (IgE) 314–322, 335–337, 340, 343, 347, 348–354, 357–368, 522, 524, 778, 779, 783
Иммуноглобулины, внутривенные 357, 370, 383, 399, 410, 420, 627, 631, 632
Иммуноглобулины, сывороточные 316, 443
Иммунодефицит 34, 92, 117, 131, 135, 149, 204, 229, 244, 247, 272, 286–289, 311, 314–327, 332–334, 351–353, 389, 390, 394, 395, 398, 403, 406–430, 437, 440, 442, 448, 453, 458, 471–476, 481, 489, 493–506, 515, 520, 521, 539, 551, 553, 572, 604, 615, 619, 626, 630, 633, 634, 642, 651, 671, 699, 747, 753, 755, 756, 766, 771, 784
Иммунодефицит вариабельный неклассифицируемый 315, 318, 319, 333, 442
Иммунодефицит тяжелый комбинированный 315, 318, 321, 332, 333, 352, 351
Иммунокомпрометированные лица 406, 407, 472, 489, 503
Иммуномодулирующие препараты 357
Иммуно-опосредованные механизмы при тромбоцитопении 631
Иммуносупрессия 117, 184, 287, 327, 329, 370, 373, 394, 395, 398, 400, 403, 407, 408, 414, 472, 475, 493–495, 499–502, 534, 544, 620, 634, 642, 646–670, 674, 745, 746, 780, 781, 785, 794

Иммунотерапия аллергического ринита 349
Иммунотерапия при укусах насекомых 360
Иммунофенотип 649–651
Импетиго 98, 245, 252, 352, 406, 412, 413, 419, 503, 669, 775, 781, 790, 793
Импетиго буллезное 245, 406, 413, 790
Импетиго крустозное 406, 412, 503
Импетиго небуллезное 413
Имплантируемые системы венозного доступа 476
Инактивированный полиовирус 393, 395, 397
Инвагинация кишки 532, 535, 550, 755
Ингалятор 339, 340, 344, 345, 367, 524, 557
Ингаляция 178, 179, 186, 270, 271, 285, 292, 309, 310, 338–345, 357, 358, 367, 426, 521, 553, 556, 557, 566, 569, 571, 572, 751
Ингибин 198, 210, 243, 684, 703
Ингибиторные факторы 314, 534, 635
Ингибиторы 61, 78, 80, 84, 87, 89, 138, 156, 173, 184, 191, 225, 268, 276, 306, 314, 317, 329–331, 334, 339, 344, 354, 356, 358, 367, 489, 501, 512, 522, 523, 528, 534, 545, 547, 549, 602, 627–630, 634–638, 646–649, 668, 670, 673–675, 691, 710, 728, 730, 746, 768, 780
Ингибиторы протонной помпы 522, 523, 528, 545, 549
Ингибиторы С1-эстеразы 354, 356, 367
Ингибиторы топоизомеразы 647–649
Ингибиторы тубулина 647
Индекс массы тела 23, 24, 52, 121, 124, 127, 141, 298, 306, 308, 312, 576
Индекс оксигенации 168, 271
Индометацин 240, 261, 268, 327, 378
Индукционная химиотерапия 650, 651
Инородное тело в носу 429
Инородные тела 304, 313, 338, 339, 348, 349, 398, 399, 426, 434, 438, 442, 443, 456, 469–471, 474, 504, 508, 525, 552, 553, 555, 556, 563–572, 579, 580, 588, 664, 677, 810, 823
Инотропные препараты 570, 596, 601–605, 608
Инспираторный стридор 434, 553, 558, 566, 570
Инсулин 123, 137, 153–159, 182, 242, 263, 291, 365, 374, 376, 646, 673, 685–701, 726, 727
Инсулиновая помпа 689–692
Инсулиноподобный фактор роста-1 123, 242, 263, 684, 685, 693, 697–702, 727
Инсульт 51, 195, 228, 236, 238, 278, 282, 381, 411, 600, 610, 615, 623, 624, 628, 639, 647, 675, 692, 694, 729, 731, 734, 736, 739–743, 749–758, 764, 765, 768, 771–773
Инсульт, артериальный ишемический 749, 750, 755, 758
Инсульт, бессимптомный 624
Инсульт, геморрагический 749, 750
Интервал QT 585, 591
Интерлейкины 314, 316, 321, 322, 325, 336, 340, 350, 379, 391, 400, 610, 612, 780
Интерстициальная жидкость 143, 263
Интерстициальный отек 168, 278, 570
Интерстициальный процесс 554
Интерферон-гамма 418
Интроны 189, 193, 208
Интубация 65, 166, 169, 172, 173, 179, 180, 185, 186, 248, 249, 266, 345, 357, 361, 398, 429, 435, 438, 477, 525, 558, 559, 562–564, 570, 575, 689, 745, 760, 762
Инфекции с лихорадкой и сыпью 405–411, 503
Инфекции, TORCH 42, 47, 198, 199, 272, 276, 287, 631, 742, 743
Инфекции, ассоциированные с перитонеальным диализом 477
Инфекции, врожденные 42, 43, 48, 91, 98, 218, 239, 240, 242, 255, 263, 273, 276, 285–289, 292, 481, 489, 610, 631, 766, 771
Инфекции, глазные 430, 469, 471, 506
Инфекции, гонококковые 460, 466–471
Инфекции, кожные 327, 328, 351, 412–415, 503, 779, 781, 791
Инфекции, материнские 197, 287, 460, 521
Инфекции, мочевого тракта 56, 63, 69, 92, 285, 323, 390, 401, 402, 453, 459, 477, 503, 505, 509, 513, 536–540, 664, 665, 668–673, 676–678, 682, 769
Инфекции, нозокомиальные 284, 422, 476
Инфекции, параменингеальные 420
Инфекции, передающиеся половым путем 101, 113, 287, 302–307, 457–463
Инфекции, связанные с лечением 506
Инфекционные заболевания 6, 7, 18, 197, 199, 389–392, 466, 469, 487, 488, 513, 600, 605, 638, 640, 733, 735, 751, 775, 819
Инфликсимаб 375, 379, 534
Ипекакуана, сироп при отравлении 184
Ипратропиум бромид 340, 343–349
Иридоциклит 370, 377, 471, 663
Ирригация кишечника 477
Искусственная вентиляция легких 151, 154, 160, 161, 164, 165, 177, 185, 186, 255, 266–268, 292, 477, 572, 747
Искусственное вскармливание 117, 119, 138, 616
Исследовательская лаборатория венерических заболеваний 380, 458
Истерики 28, 40, 57–59, 71, 72, 77, 78, 107
Истерические припадки 57
Ифосфамид 158, 647, 648, 659

Й

Йеля — Брауна обсессивно-компульсивная шкала 84, 90
Йод радиоактивный 260, 261, 715, 716
Йод, дефицит 259, 713, 714
Йодиды 261, 711, 713

К

Кавасаки болезнь 171, 369, 370, 373–375, 386–389, 404–408, 410, 419, 420, 428, 468, 485, 503, 546, 582, 588, 602, 604, 606, 636, 791
Кавопульмональный шунт двунаправленный 598
Казабаха — Меррита синдром 627, 636
Казеозный лимфоузел 494
Калий 93, 137, 143–147, 153–162, 182, 184, 414, 455, 456, 459, 460, 515, 521, 527, 645, 649, 652, 663, 664, 673, 674, 679, 687–689, 722–726, 741, 755, 777, 784
Каловые пробки 63, 64, 509, 516, 517, 549
Калории 23, 25, 26, 52, 91, 93, 117–130, 137, 141, 144, 149, 161, 196, 226, 229, 230, 308, 522, 576, 674, 687, 691, 699, 755
Калорическая стимуляция холодной водой 755
Кальмана синдром 704, 705, 727
Кальцидиол 135
Кальций 93, 118, 121, 128–137, 141, 153, 156–159, 166, 167, 172, 182, 184, 258, 259, 267, 278, 281, 282, 319, 382, 383, 535, 601, 627, 649, 652, 663, 670, 673, 674, 679, 689, 707, 717, 718, 728, 740, 741, 755, 756
Кальций, дефицит 137
Кальциневрин 780
Кальциноз 136, 153, 154, 158, 371, 383, 384, 388, 646, 718
Кальцитриол 135, 663, 673
Кальция хлорид 166
Кампилобактер 404
Кампилобактериоз 478
Канальцы почечные 143, 156, 158–162, 217, 218, 220, 223, 225, 227, 236, 238, 645, 699, 702, 795
Кандидоз 321–325, 339, 344, 414, 428, 455, 456, 460, 500, 501, 520, 521, 524, 714, 783, 793
Кандидозные инфекции полости рта 323
Кандидозный пеленочный дерматит 783
Кантус 201, 203, 205, 207, 252, 729
Капиллярит легочный 571, 572
Капиллярное подтекание 170
Капилляры легочные 552, 571, 572
Каптоприл 261, 331, 602
Карбоксигемоглобин 179, 184, 555
Карбоплатин 647
Карбункул 413, 414, 776
Карведилол 602
Кардиоверсия 167, 590, 591
Кардиомегалия 222, 265, 268, 278, 391, 555, 565, 572, 582, 592–595, 599–607
Кардиомиопатии 137, 170, 171, 196, 199, 214–218, 229, 230, 234, 236, 238, 259, 305, 306, 481, 500, 582, 585, 588, 589, 596, 601–608, 623, 647, 648, 657, 716, 747, 749, 752, 755, 757, 765
Кардиомиопатия, гипертрофическая 170, 199, 582, 604, 605, 752
Кардиомиопатия, дилатационная 585, 604, 605
Кардит 358, 370, 374, 375, 479, 482, 483, 597, 603, 605
Кариес 35, 92, 118, 119, 128, 137, 139, 140, 519, 520
Кариес бутылочный 118, 520
Кариотип 196, 200–203, 209, 243, 264, 300, 649, 700–702, 705, 706, 720–722, 728, 749
Карликовость 139, 232, 242, 323, 236, 520, 698–701, 771
Кармустин 647
Карнитин 216, 218, 220, 221, 228–230, 246, 540, 561, 604, 693, 696, 748, 755
Каротидный шум 587
Карпентера синдром 123, 813
Карцинома, надпочечников 709, 726
Карцинома, щитовидной железы 641, 643, 716
Касаи процедура 537
Каскад комплемента 330, 335, 358
Катаракта 43, 47, 131, 191, 201, 215, 223, 234, 238, 253, 263, 286, 287, 291, 339, 340, 351, 471, 647, 654, 663, 729, 747, 767
Катаямы лихорадка 491
Катетер, мочевой 176, 313, 453, 477, 506, 531, 769
Катетер, центральный 149, 476, 628
Катетер-ассоциированные инфекции 476, 477
Катетер-ассоциированный сепсис 149
Катетер-ассоциированный тромбоз 149, 476
Катетеризация сердечная 571, 586, 592
Катехоламины 159, 166, 173, 601, 655, 675, 687, 692, 694, 712, 715, 722
Катионы 143, 159, 161, 547, 664
Кашель 313, 337, 338, 343, 344, 347, 361, 362, 366, 391, 406, 409, 425–429, 434–436, 440, 477, 490, 492, 493, 509, 513, 521, 522, 525, 553, 558, 563, 566–577, 580, 587, 588, 599, 623, 643, 651, 756, 790
Квадратное окно, запястье 252
Квадриплегия 51, 283, 760, 762
Квашиоркор 93, 127–129, 141, 699
Кёлера болезнь 810, 813
Кера симптом 176
Кератит 225, 287, 289, 370, 469–472, 506
Кератоз 128, 336, 351, 352
Кератоконъюнктивит 287, 469
Керион 414
Керли В линии при отеке легких 570
Кетамин 181, 186
Кетоацидоз диабетический 153–159, 162, 182, 509, 546, 554, 687, 688, 758
Кетоацидурия 226
Кетогенез 217, 229, 687, 694–696, 727
Кетоз 214–218, 222, 228, 237, 238, 514
Кетоновые тела 217, 230, 666, 687, 688, 696
Кетотическая гипогликемия 217, 229, 230, 238, 693, 696, 727
Кетотическая гипогликемия идиопатическая 696, 727
Киари мальформация 769, 774
Килевидная грудь 192, 225, 576
Киназа фосфорилазы 222
Кислая липаза 233
Кислород 33, 135, 159, 163–173, 177, 179–187, 235, 236, 242–249, 255–271, 283, 292, 317, 325, 328, 343, 345, 357, 360, 367, 400, 437, 438, 519, 551–560, 570, 572, 573, 577, 581, 586, 587, 596, 597, 600–602, 611, 612, 622–624, 637, 638, 640, 664, 681, 740, 744, 756
Кислота вальпроевая 217, 230, 452, 521, 540, 546, 629, 633, 693, 736, 738–741, 772
Кислота ванилилманделовая 644, 655, 660
Кислота димеркаптосукциновая 184, 392, 454
Кислотно-щелочной баланс 154–162, 177, 247
Киста, ганглионарная 823
Киста, гортани 562, 564
Киста, костная 465, 823, 824
Киста, лептоменингеальная 257, 261
Киста, панкреатическая (псевдокиста) 550
Киста, подколенная (Бейкера) 809
Киста, удвоение/дупликация 510, 511, 513, 518
Киста, яичника 122, 254, 301, 312, 693, 707, 711, 724, 777
Кистозный фиброз (муковисцидоз) 7, 18, 19, 22, 25, 33, 92, 132, 135, 150, 160, 168, 193, 198, 210, 239, 246, 247, 276, 279, 293, 299, 313, 316, 338, 339, 346, 400, 429, 438, 440, 442, 443, 510, 515–517, 522, 530, 538–558, 565, 566, 571–577, 580, 602, 610, 627, 686, 699, 706, 718

Китайский печеночный сосальщик 491
Кифоз 192, 232, 730, 813–819, 825
Кифоз Шейермана 817–819, 825
Кишечная атрезия 240, 513, 530, 531, 573
Кишечная обструкция 19, 149, 206, 250, 254, 255, 281, 291, 373, 507–513, 519, 529, 535, 539, 549, 550, 573–576, 645
Кишечная травма 514
Клайнфельтера синдром 43, 200, 202, 211, 698, 704–706, 710, 721, 727
Клапан задней уретры 665, 672, 678, 682
Классический путь активации комплемента 284, 329, 331, 334
Клетки Т-хелперы 314, 318, 336, 498, 778
Клизича тест 802, 825
Клизма 64, 65, 150, 392, 509, 514, 516, 519, 530, 532, 535, 542, 550, 576
Клиндамицин 364, 413, 419, 428, 439, 443, 459, 459, 465, 468, 777
Клинодактилия 202, 205
Клиппеля — Треноне — Вебера синдром 789
Клиппеля — Треноне синдром 808
Клиппеля — Фейля синдром 207, 816, 821
Клитор 251, 254, 299, 711, 719–721, 724, 777
Клонидин 61, 71, 78, 87, 89, 181, 183, 685, 697, 754
Клонорхоз 491
Клубничный язык 374, 375, 427
Клубные наркотики 309, 312
Клубочковая фильтрация 663–667, 671, 673, 681
Клюмпке паралич 257
Коагулопатии 238, 279, 301, 302, 312, 518, 541, 542, 572, 606, 610, 613, 630, 636, 637, 640, 647, 733
Коагуляция 173, 183, 223, 254, 278–282, 302, 395, 507, 519, 572, 573, 609, 610, 615, 627–630, 633, 635, 638–640, 668, 749, 750, 773, 803
Коарктация аорты 170, 203, 211, 254, 256, 291, 581, 582, 584, 591, 592, 595, 601, 602, 607, 608, 664, 675, 788
Кобба угол 816
Когнитивное развитие 20, 21, 26, 30, 43, 44, 47, 52, 60, 106, 112, 114, 115, 138, 140, 215, 654, 713, 729, 749, 764
Когнитивно-поведенческая терапия 45, 75, 78, 81, 84, 88–90, 99, 109, 512
Когнитивный дефицит 92, 654
Кодеин 186
Кодон 189, 190, 208, 209
Кожа 43, 127, 128, 146, 152, 164, 178, 181, 182, 224, 241, 251, 257, 263, 287, 292, 297, 315, 336, 350–352, 357, 418, 473, 474, 615, 634, 651, 714, 715, 729, 766–769, 777, 779, 782, 783, 787, 792, 823
Кожная мигрирующая личинка (larva migrans) 390, 404, 490
Кожное окно 328
Кожно-лимфатические синдромы 416, 417
Кожные заболевания 98, 288, 322, 337, 351, 353, 356, 418, 456, 479, 766, 767, 773, 775–779, 793
Кожные инфекции 327, 328, 351, 412, 413, 415, 503, 779, 781, 791
Кожные инфестации 791, 794
Кожные повреждения 262, 286, 288, 289, 412, 413, 417, 418, 423, 462, 475, 481, 482, 767, 775, 780, 787, 789–791, 793, 814
Кокаин 106, 108, 117, 181–183, 239, 244, 259, 263, 310, 312, 570, 572, 589, 604
Коклюш 169, 392–399, 426, 435, 436, 440, 504, 553, 560
Коксаки вирус 405, 412, 425, 427, 469, 471, 538–540, 546, 604, 606, 686, 779
Колени 31, 376, 385, 401, 415, 435, 464, 467, 535, 732, 747, 780, 789, 801–809, 825
Колено вальгусное 225, 806, 807, 825
Колено варусное 50, 796, 806, 807, 825
Колика 55–57, 71, 454, 509, 510, 513, 514, 535, 550, 678, 739
Колит 141, 324, 325, 337, 362, 364, 404, 447–449, 473, 490, 509, 511, 515–518, 532–535
Колит аллергический 337, 362, 518, 535
Колит псевдомембранозный 364, 449, 518
Колит язвенный 404, 511, 516, 532–534
Коллагеновые сосудистые болезни 546, 591, 605, 613
Колобома радужной оболочки 123, 204
Колониестимулирующие факторы 314, 325, 334–336, 610, 611, 646
Колонопатия 573, 576
Колорадская клещевая лихорадка 481, 485
Колотые раны 398, 399, 463, 466, 810
Колумелла 205, 257
Колыбельная шапочка 783, 784, 794
Кома 76, 94, 96, 134, 146, 148, 151, 152, 159, 174–183, 188, 214–218, 226, 228, 238, 248, 282, 283, 309, 311, 353, 391, 397, 421–425, 453, 473, 486, 494, 544, 646, 658, 659, 662, 677, 688, 691, 694, 714, 715, 754–763, 773, 777
Комбинированная желудочковая гипертрофия 594
Комбинированные иммунодефициты 315, 318, 320, 321, 327, 332–334, 352, 442, 551
Комедоны 775, 777, 778
Компартмент–синдром 180, 800, 825
Комплекс QRS 156, 183, 585, 589–591, 607, 714
Компульсии 74, 76, 77, 83–90, 308, 754
Компьютерная томография (КТ) 96, 175, 208, 282, 283, 286, 337, 392, 403, 418, 421, 424, 432, 442, 475, 494, 508, 509, 512, 519, 533–536, 546, 548, 555, 562, 567, 569, 644, 646, 655, 661, 666, 678, 708, 709, 734, 750, 755, 757, 761, 773, 802, 808, 812, 818
Компьютерная томография с контрастным усилением 382, 392, 765
Конверсионное расстройство 73, 74, 385, 736, 738, 819
Кондилома 287, 415, 458, 461, 463
Кондилома, остроконечная 415, 458, 463
Конечности 25, 43, 51, 64, 69, 95, 127–130, 137, 139, 146, 163, 171, 174–179, 190, 196, 202, 205–207, 212, 225, 244, 248, 254–257, 263, 281, 282, 291, 323, 350, 354, 362, 369, 371–378, 386, 387, 396, 411–413, 460, 464, 467, 469, 480, 484, 486, 511, 524, 573, 582, 584, 595, 603, 604, 615, 628, 630, 640, 649, 658, 659, 663, 677, 698, 700, 714, 730–737, 742–756, 769, 779, 784–790, 794–825
Конотрункальная аномалия 582
Консолидация легких 440
Конституциональная низкорослость 25, 52, 699
Консультативный комитет по иммунизационной практике (об иммунизации) 392–394, 397
Контагиозный моллюск 353, 416, 456, 471, 503, 779
Контактная аллергия 336, 354, 367, 778, 780, 782, 783
Контрацептивы гормональные комбинированные 301–307, 312
Контрацепция 46, 97, 101, 295, 302–307, 312
Контрацепция стероидная 304
Контррегуляторные гормоны 693–695
Конъюнктивит, аллергический 361, 471
Конъюнктивит, бактериальный 469–472
Конъюнктивит, вирусный 469–472
Конъюнктивит, вызванный Haemophilus influenzae 471
Конъюнктивит, гонококковый 470, 506
Конъюнктивит, инклюзионный 461
Конъюнктивит, неонатальный 457, 469–471
Конъюнктивит, острый 469
Конъюнктивит, сверхгнойный 470
Конъюнктивит, хламидийный 290, 469, 470, 472, 506
Коплика пятна 406, 407, 503
Кора надпочечников 247, 261, 720, 722, 723, 725, 765
Кордоцентез 243, 279
Кореподобная сыпь 374
Коричневый собачий клещ 484
Корриновое кольцо 134
Кортизол 151, 231, 256, 266, 675, 683–687, 694–697, 702, 720, 722–728
Кортикоспинальный тракт 732, 733, 742
Кортикостероиды 231, 261, 265, 266, 280, 316, 327, 331, 338–357, 360, 367, 370, 373–378, 382, 383, 387, 394, 395, 398, 407, 408, 412, 419, 425, 433, 438, 472, 489, 490, 492, 495, 501, 506, 544, 548, 549, 566, 619, 620, 627, 631, 639, 646, 648, 650, 667, 670, 681, 702, 739, 759, 760, 780–785, 790, 793, 794
Кортикостероиды топические 352, 549, 780–785, 793, 794
Кортикотропин-рилизинг-гормон гипоталамический 684, 701, 712, 722
Корь 132, 316, 327, 375, 392, 393, 395, 397, 405–410, 423, 440, 484, 503, 538, 539, 604, 631, 766
Корь, паротит и краснуха, вакцина 392, 395, 397
Косолапость 50, 202, 254, 677, 747, 801, 805–811, 825
Кости, структура 376, 464, 825
Костмана синдром 326
Костная киста однокамерная 823
Костный мозг, аномалии 326
Костный мозг, биопсия 328, 379, 405, 620, 655, 659
Костный мозг, инфильтрация 328, 609, 615, 618, 643, 646
Костный мозг, недостаточность 273, 620, 639
Костный мозг, трансплантация 149, 336, 409, 424, 576, 645, 648, 765
Кохлеарные импланты 48, 49, 394, 395, 420
Коэна синдром 123
Краббе болезнь 763, 765
Краниосиностоз 191, 208, 252, 262, 716, 729, 770, 771
Краниосиностоз несиндромальный 191
Краниотабес 128, 136, 142, 252
Краниофарингиома 643, 654, 685, 702–705, 726, 758
Крапивница 335, 336, 353–361, 367, 372, 377, 381, 483, 563, 637, 780, 790
Красная волчанка 239, 244, 259, 260, 290, 305, 316, 319, 326, 329, 331, 334, 369–373, 379–381, 385, 387, 404, 406, 410, 419, 428, 442, 467, 471, 538, 544, 572, 578, 582, 589, 591, 604, 606, 615, 626, 630, 632, 664, 667, 737, 753, 795
Краснуха 31, 42, 43, 47, 48, 197, 198, 239, 242, 44, 272, 273, 276, 286–288, 291, 292, 316, 327, 375, 390–397, 405–410, 417, 466, 503, 539, 631, 686, 742, 743, 766, 769, 771
Краснуха врожденная 31, 286, 288, 292, 406, 408, 503
Красный рефлекс 47, 253
Кратковременное психотическое расстройство 87, 88
Креатин, биосинтез 215, 221
Креатинин 146, 156, 161, 164, 173, 215, 221, 247, 268, 372, 382, 449, 507, 665–675, 681, 682, 689, 718, 741, 755
Креатинин, клиренс 666, 718
Кривошея 205, 252, 253, 736, 753, 795, 797, 801, 818, 825
Криглера — Найяра синдром 217, 275, 276, 538
Криз апластический транзиторный 410, 503, 619, 623, 625
Криопреципитат 635–640
Критерии физической зрелости новорожденных 251
Кровоизлияние в мозг 147, 152, 257, 278, 279, 561, 743, 760
Кровоизлияние в сетчатку 96, 256, 436, 760, 800
Кровоизлияние, периостальное 131, 142
Кровоизлияние, подапоневротическое 256, 279
Кровоизлияние, субарахноидальное 281, 282, 733, 757, 760, 761
Кровоизлияние, субдуральное 97, 282, 733, 761
Кровопотеря 138, 141, 147, 171, 173, 176, 240, 255, 256, 272, 274, 291, 301, 302, 305, 448, 517–519, 613–618, 646
Кровопотеря, хроническая 256, 274, 613, 614
Кровотечение, альвеолярное 571, 572, 580
Кровотечение, влагалищное 239, 244, 301, 455, 457, 461, 462, 710
Кровотечение, внутрижелудочковое 241, 759
Кровотечение, желудочно-кишечное 46, 136, 138, 146, 195, 272, 274, 448, 510, 513, 517–521, 528, 529, 535, 542, 549, 610, 615, 629
Кровотечение, легочное 242, 258, 264, 277, 571, 635
Кровотечение, причины 302, 517, 628, 630
Кровотечение, ректальное 280, 518, 519, 533, 544, 549, 550
Кровотечение, ретроперитонеальное 176, 274
Кровотечение, спонтанное 630, 633
Кровотечение, фетально-материнское 255, 274, 291
Кровохарканье 362, 440, 492, 493, 567, 569, 571–575, 580
Крона болезнь 404, 448, 468, 508, 509, 511, 520, 532–534, 546, 549, 550
Крузона синдром 43, 191, 520
Круп спастический 435, 562, 563
Крупная моторика 729
Крылья носа 202, 205, 266
Ксантогранулема юношеская 786
Кseроз 135, 531, 779
Ксерофтальмия 128, 131, 132, 135
Кугельберга — Веландера синдром 744
Кули анемия 618, 621
Куллена симптом 546
Кумарин 260
Кумбса проба 261, 276, 538
Курение пассивное 106
Куссмауля дыхание 554, 688

Кушинга болезнь 726
Кушинга синдром 123, 154, 160, 344, 647, 675, 683, 704, 726, 728, 748, 780
Кушинга триада 756, 757, 759

Л

Лабиринтит 513, 751, 752
Лаваж кишечный 175, 185, 441, 518, 556, 571
Лайма болезнь 370, 379, 404, 405, 420, 423, 424, 466, 468, 478, 479, 482–485, 506, 582, 589, 604, 808
ЛаКросса энцефалит 423
Лактат, метаболизм 131
Лактатацидоз/лактоацидоз 158, 159, 162, 182, 195, 216–218, 222, 236–238, 449, 692, 696, 764, 765
Лактулоза 66, 152, 542, 544
Ландау — Клеффнера синдром 740
Ландау поза 749
Лануго 251, 308, 312
Ларингеальная маска 558
Ларингомаляция 434, 551, 553, 562–564, 580
Ларинготрахеобронхит 434, 504, 562, 580
Ларона карликовость 698, 699
Ларона синдром 702
Латеральный мениск, дисковидный 809
Левальбутерол 340, 344
Левожелудочковая гипертрофия 593, 595, 674, 675
Левоцетиризин 349, 357
Левый желудочек, обструкция оттока 255, 587
Легга — Кальве — Пертеса болезнь 379, 797, 803, 808, 825
Легионеров болезнь 441
Легкие новорожденных 268
Легкие, анатомия 551
Легкие, биопсия 441, 556, 571
Легкие, емкость 266, 271, 552, 556, 576
Легкие, защитные механизмы 553
Легкие, механика дыхания 551
Легкие, объемы 245, 266, 267, 551, 552, 556, 571, 576, 580
Легкие, развитие 265, 568, 677
Легкие, растяжимость 266, 444, 552, 553, 579
Легкие, физиология 551
Легочная артериальная гипертензия 570, 670, 671, 674, 675, 681, 682, 691, 693, 726, 733
Легочная секвестрация 568
Легочная функция, тесты 556
Легочная эмболия 160, 168, 171, 270, 311, 356, 404, 428, 555, 570, 572, 573, 588, 610, 636, 637
Легочное кровотечение 242, 258, 264, 277, 571, 635
Легочное сердце 269, 560, 570, 573, 580, 584, 602, 623
Легочный гемосидероз 363, 561, 571, 572
Легочный кровоток 245, 256, 570, 585, 586, 591–599, 608
Легочный стеноз 203, 254, 286, 537, 582, 594–597, 608
Легочный сурфактант 265, 266, 552
Лейкодистрофия 43, 233, 726, 733, 742, 743, 751, 763–765, 773
Лейкоз, острый лимфобластный 201, 641–651, 661
Лейкоз, острый миелоидный 641, 642, 648, 649, 653, 661
Лейкоз, хронический миелоидный 648, 649, 661
Лейкокория 223, 253, 269, 286, 288, 291, 642, 643, 653, 685
Лейкомаляция перивентрикулярная 283, 771
Лейкорея физиологическая 299, 456, 459
Лейкотриены 302, 335–342, 347, 349, 353, 354, 357, 366, 367
Лейкоцитарная эстераза 454, 505, 666
Лейкоцитоз 155, 156, 170, 182, 284, 390, 391, 421, 434, 445, 454, 464, 467, 471, 494, 536, 563, 603, 644–649, 661, 671, 803
Лейкоциты 146, 153, 154, 201, 222, 265, 280, 284, 285, 299, 314–317, 322, 325–328, 332, 336, 371–374, 377, 378, 386, 401, 402, 421, 422, 427, 436, 441, 442, 448, 449, 456–459, 467, 483, 494, 500, 507, 534, 536, 542, 556, 578, 611–615, 620, 632, 637–639, 646,649, 650, 666, 672, 688, 696, 715, 755, 757, 803, 820, 825
Лейкоциты, число 265, 374
Лейцин 215, 220, 221, 226–229, 246, 247
Лейшманиоз 417, 481
Лекарственная токсичность 364, 399, 589, 737
Лекарственная/медикаментозная интоксикация 217, 561, 740, 752, 756, 773
Лекарственные взаимодействия 306, 400
Лектиновый путь активации комплемента 329
Лемьера синдром 426, 428
Леннокса — Гасто синдром 739, 742
Ленточные черви 489
Лептиновый рецептор 712
Лептоменингеальная киста 257, 761
Лептоспироз 375, 404, 405, 417, 479, 484, 485, 538, 604
Лестничная мышца при вдохе 551
Летаргия 96, 138, 182, 226, 228, 230, 237, 238, 277–285, 291, 400, 410, 420, 424, 448, 464, 482, 510, 513, 533, 535, 542, 544, 661, 671, 713, 714, 730, 750, 752, 754, 757, 759, 761, 766
Лефлуномид 378
Лецитин/сфингомиелин, отношение 242, 244, 265, 266, 273
Лея болезнь 236, 751, 764
Лиддла синдром 153, 154, 160
Лизосомная α–глюкозидаза 222
Лизосомное накопление 193, 199, 210–212, 231, 233, 765
Лизосомные мембраны 234
Лизосомные ферменты 231, 764
Лизосомы 218, 231, 763
Лимфаденит 325, 326, 334, 392, 406, 407, 413, 416–419, 427, 448, 454, 459, 461, 479, 494, 503, 652, 818
Лимфаденит шейный 406, 416–418, 503
Лимфаденопатия 289, 321, 322, 328, 358, 368–370, 374, 375, 380, 386–391, 406, 408, 411, 414–419, 427, 441, 458, 461, 462, 469, 479–482, 489–506, 609, 610, 629, 642–644, 649, 651, 652, 658, 792
Лимфаденопатия шейная 374, 375, 386, 387, 415, 417, 419, 481, 644, 649
Лимфангиит 413, 416, 496
Лимфатическая система 252, 263, 268, 570
Лимфома 299, 319, 323, 324, 334, 352, 379, 389, 395, 398, 404, 418, 419, 472, 495, 500, 503, 520, 533, 565, 567, 615, 621, 641–647, 651, 652, 657, 660, 661, 664, 677, 685, 713, 743, 795, 819
Лимфопролиферативная болезнь 332, 333, 419, 540
Лимфопролиферативный синдром 323, 324, 327, 328, 332, 404
Лимфоцитарный хориоменингит 420, 423, 481
Лимфоцитоз 287, 321, 418, 436, 486, 494, 504
Лимфоциты 194, 200, 218, 233, 234, 284, 285, 287, 313–328, 332–337, 350, 371, 376–379, 382, 390–392, 407, 417–424, 427, 436, 441, 472, 481, 485, 486, 492, 494, 495, 498, 499, 504, 535, 578, 609, 611, 612, 615, 620, 633, 647, 649, 652, 691, 713, 714, 733, 752, 782
Лимфоциты, атипичные 390, 418, 427
Лимфоциты, фенотипирование 317
Липаза 118, 175, 176, 233, 507, 509, 512, 514, 528, 536, 545–547, 550, 576, 671
Липидозы 232, 764
Липома 254, 299, 517, 730, 769, 816
Лиссэнцефалия 290, 739, 771, 774
Листериоз 404, 479, 539
Литий 80, 83, 88, 90, 117, 152, 182–185, 260
Лихенизация 351, 792
Лихорадка Q 404, 444, 480, 485
Лихорадка без определенного источника 374, 420, 430, 442, 451, 454, 464, 465, 474, 484
Лихорадка Денге 485, 486, 506
Лихорадка кратковременная 400
Лихорадка крысиного укуса 404, 417, 479
Лихорадка неизвестного происхождения 374, 487, 489, 503, 642, 643
Лихорадка при болезни Кавасаки 375
Лихорадка при инфекционных заболеваниях 474, 488, 603, 688, 825
Лихорадка ревматическая 370, 379, 404, 405, 413, 421, 428, 429, 468, 483, 504, 581, 589, 602–608, 753
Лихорадка симулятивная 403, 404
Лихорадка черной воды 488
Лихорадка, рецидивирующая 377, 404, 419, 428, 479, 485, 488
Лицевой нерв 257, 433, 483, 717, 731
Лицевые мышцы 258, 411, 717, 731, 744–748
Лицо, врожденные мальформации 230, 516
Лиша узелки 767
Лишай, опоясывающий 287, 411, 412, 473, 500, 790
Лишай, разноцветный 414
Лоб 190, 196, 202–206, 212, 231, 257, 289, 463, 554, 615, 702, 728, 768
Лобковые волосы 296–299, 307, 460, 463, 703, 708, 711, 728
Локоть «няни» 822, 825
Ломустин 647
Лоразепам 186, 740
Лоренса — Муна — Барде — Бидля синдром 699, 700, 704, 727, 813
Лососевые пятна 251, 491, 786, 789
ЛСД 181, 310, 312
Лучевая терапия 332, 394, 395, 642, 645–661, 685, 704, 709, 716, 726
Лучелоктевой синостоз 207
Людвига ангина 428
Люмбальная пункция 56, 282, 283, 374, 390, 391, 402, 405, 421, 422, 424, 495, 502, 645, 649, 653, 659, 733, 735, 741, 757, 773
Лютеинизирующий гормон 301, 570, 571, 684, 685, 703–709, 720, 728

М

Магистральные артерии 582–585, 596, 597, 602, 608
Магнитно-резонансная томография (МРТ) 13, 47, 59, 86, 175, 208, 212, 231, 303, 371, 383, 387, 392, 403, 405, 413, 422, 424, 425, 429, 465, 468, 475, 495, 505, 517, 531, 555, 571, 644–646, 653, 654, 659, 661, 666, 680, 684, 685, 702, 704, 708–710, 713, 734, 735, 741, 743, 745, 749, 750, 752, 755, 759, 762, 768, 769, 772, 788, 794, 802, 803, 809, 816–820, 823
Магнитно-резонансная томография грудной клетки 655
Магнитно-резонансная томография мозга 661
Магния гидрохлорид 66
Магния сульфат 258, 261, 343, 367
Магния цитрат 65, 185
Мазок крови 272, 274, 276, 280, 379, 486–488, 613, 618, 620, 625, 626, 631, 661, 671
Мак-Ардля болезнь 222
Мак-Кьюна — Олбрайта синдром 707–710, 715, 727, 786
Макролиды 425, 436, 439, 443, 569
Макроорхидизм 43, 196
Макрофагальный колониестимулирующий фактор 335, 336, 610, 611
Макроцефалия 43, 190, 211, 228, 238, 282, 729, 761, 770
Макроцитарная анемия 412, 620, 639
Макула 775, 776, 786, 787
Макуло-папулезная сыпь 286, 289, 333, 370, 405, 408–410, 417, 424, 427, 461, 484–486, 499, 637
Макулярная дегенерация возрастная 331
Макулярная сыпь 406, 486
Малоберцовая кость 191, 798, 807, 808
Маловодие/олигогидрамнион 212, 239–244, 250, 261, 263, 663, 677, 681, 797, 801, 825
Мальротация кишечника 511, 550
Мальформации 31, 42, 50, 51, 54, 189, 195–212, 218, 230, 239–244, 250–256, 260, 263, 264, 268, 281, 282, 286, 290, 291, 339, 442, 446, 511, 516, 517, 521, 549, 552, 555, 556, 559, 565, 568–572, 581, 582, 602, 654, 677, 704, 717, 733–741, 749–751, 758, 759, 768–771, 774, 786–789, 795, 813
Мальформации врожденные 50, 51, 54, 189, 195, 198, 200, 203, 205–212, 218, 239–244, 250, 251, 255, 263, 281, 282, 286, 291, 511, 516, 521, 549, 555, 568–570, 581, 582, 704, 717, 768, 769, 771, 774, 795
Мальчики, рост и развитие 27
Малярия 194, 272, 404, 406, 486–489, 506, 614, 615, 621, 624, 636, 638, 640, 667
Малярная область 192, 207, 212
Малярная сыпь в виде «бабочки» 380
Маннозил 233
Манту проба 494
Маразм 93, 127, 128, 141, 699
Марихуана 108, 295, 300, 309–312
Маркеры 178, 179, 196–200, 204, 221, 246, 278, 317, 320, 377, 401, 418, 450, 451, 459, 502, 512, 534, 550, 644, 649, 660, 695, 727, 757, 789
Маркуса Гунна зрачок 731
Марото — Лами синдром 232, 235

Марсельская лихорадка (средиземноморская пятнистая лихорадка) 480
Марфана синдром 191, 192, 207, 384, 385, 582, 698, 749, 814
Маскулинизация 331, 621, 679, 709, 720, 721
Мастоидит острый 432
Мастоцитома 786
Материнская кровь 198, 210, 243, 255, 262, 274, 291, 315, 518
Материнские заболевания 197, 262
Мёбиуса синдром у новорожденных 257
Мегакариоцитарные клетки 609
Мегакариоциты 609–612, 631, 632
Мегаколон токсический 532
Медиастинальная лимфаденопатия 651
Межжелудочковая перегородка 202, 204, 211, 254, 260, 291, 571, 582–584, 586, 591, 592, 596–602, 608
Межреберные ретракции 250, 264, 291, 391
Меккеля дивертикул 510, 518, 519, 532, 536, 549
Мекониевая аспирационная пневмония 256, 264, 268, 270
Мекониевый илеус 254, 510, 516, 530, 548, 573–576
Меланоз 43, 66, 252, 785–787, 794
Меланоз, кожи 785, 786, 794
Меланоз, пустулезный 252
Меланокортин 123, 722
Меланоцитарный невус 252, 786, 787, 794
Мелкая моторика 27, 44, 48, 52
Мембранный атакующий комплекс (МАК) 330, 331
Мембранозная нефропатия 664, 667
Мембранопролиферативный гломерулонефрит 664, 667, 669, 681
Мембраны гортани 338, 339, 562, 564
Менархе 25, 122, 297–303, 309–312, 456, 703, 704, 707, 709
Менахинон 136
Менингит 31, 42, 47, 48, 50, 51, 54, 115, 151, 182, 267, 277, 281–292, 319, 321, 323, 324, 375, 389–391, 401, 419–423, 429, 457, 460, 478–483, 490, 493–503, 513, 623, 709, 733–742, 749–751, 755–762, 769, 771
Менингит, асептический 324, 375, 419, 420, 482, 503
Менингит, бактериальный 115, 267, 420–422, 500, 503, 733, 759
Менингит, вирусный 420, 421, 483, 503, 733
Менингит, грамотрицательный 285, 422
Менингит, туберкулезный 421, 493, 497, 498, 755, 756
Менингит, эозинофильный 490
Менингококковая вакцина 331, 394, 395, 626
Менингомиелоцеле 43, 240, 250, 254, 517, 565, 774
Менингоцеле 769
Менингоэнцефалит 286, 319, 421, 423, 481, 485, 503, 733, 756, 757
Менструальные нарушения 46, 300–302, 457
Ментальный статус 95, 147, 171, 213, 214, 218, 298, 310, 391, 420–424, 475, 480, 494, 513, 688, 689, 694, 730, 754–761, 773
Мепивакаин 261
Меполизумаб 340
Мескалин 310
Метаболическая компенсация 157, 158, 162, 226, 555
Метаболические нарушения 6, 42, 86, 116, 170, 180, 188, 198, 213–238, 264, 281, 309, 316, 334, 352, 424, 513, 529, 537–541, 550, 559–561, 589, 682, 694, 696, 697, 737, 739, 740, 751, 753, 755–758, 770, 772
Метаболический алкалоз 150, 153–162, 167, 526, 554, 573–575
Метаболический ацидоз 150–164, 182, 183, 186, 214–218, 223, 226, 228–230, 245, 258, 261, 263, 265, 280, 283, 285, 449, 554, 672–674, 682, 687, 754
Метаболический синдром 13, 122, 575, 675, 692, 693, 743
Метагонимоз 491
Метадон 117, 186, 250, 259, 263
Метанол 158, 159, 181–183, 185
Метафазный анализ при генетической оценке 200
Метафизы 96, 136, 287, 323, 325, 326, 463, 464, 658, 718, 795–800, 804, 807, 824, 825
Метахроматическая лейкодистрофия 43, 233, 235, 751, 763, 764
Метиленовый синий 184
Метилксантины 271
Метилмалоновая ацидемия 215–221, 228, 238, 326, 693
Метилпреднизолон 382, 383
Метимазол 261, 327, 711–716
Метионин 134, 225–228, 246, 247
Метициллин-резистентный Staphylococcus aureus 240, 353, 413, 419, 439, 442–444, 465, 468, 475, 505, 781
Метициллин-чувствительный Staphylococcus aureus 443, 465, 468
Метоклопрамид 522, 523
Меторхоз 491
Метронидазол 300, 307, 449, 456, 459, 460, 463, 528, 548
Мефлохин 488, 489
Миастенический синдром врожденный746
Миастения тяжелая 169, 239, 248, 259, 291, 734, 742–746
Миграция нейронов 768, 770, 771, 774
Мигрень 80, 293, 305, 306, 381, 509, 511, 513, 528, 529, 549, 588, 729, 734–736, 750, 751, 755, 757, 762, 772
Мидазолам 186, 282, 740
Миелит поперечный 381, 412, 418, 419, 424, 482, 742, 743
Миелоидные клетки 611
Миеломенингоцеле 195, 559, 672, 730, 769, 810
Миелопероксидаза 317, 325
Миелопролиферативное заболевание транзиторное 621
Миелопролиферативные нарушения транзиторные 650
Мизопростол 260, 304
Микобактериальные заболевания 479
Микобактерии нетуберкулезные 416–419, 473, 476
Микобактериоз 479
Микобактерия туберкулезная (Mycobacterium tuberculosis) 286, 287, 290, 313, 335, 406, 416–423, 439, 440, 463, 466, 472, 473, 476, 479, 492, 498, 500, 501, 506, 606
Микроангиопатия тромботическая 626, 633, 640, 671
Микрогемагглютинационный тест 458, 461
Микрокомедоны 777, 778
Микроскопический анализ 410, 666, 670
Микроспоридия 447
Микрофаллос 702, 705, 721
Микроцефалия 25, 43, 105, 123, 194, 197, 202–206, 225, 259, 260, 287, 288, 290, 323, 486, 615, 619, 729, 765, 766, 770, 771
Микроцитарная анемия гипохромная 670
Микроэлементы 118, 119, 127–130, 137–139, 149
Микционный цистоуретрография 392, 666, 676, 678
Милиарный туберкулез 34, 493, 498
Милии 252
Миллера — Фишера вариант синдрома Гийена — Барре 744
Милринон 165, 172, 173, 602
Миндалины 68–70, 86, 128, 315, 319, 350, 391, 417–419, 427, 428, 551, 560–556, 570, 579, 580, 756, 769
Минералкортикоиды 157, 160, 722–726
Минералы 93, 118, 129, 136, 678
Минеральное масло 65, 66, 130
Минутная вентиляция 167–169, 558
Миозит 369, 381, 383, 387, 797
Миокард, сократимость 170, 172, 173, 601
Миокардит 170, 171, 256, 381, 407, 412, 483–485, 489, 581, 582, 587–589, 596, 601–604
Миоклоническая эпилепсия 738, 739, 742
Миоклонус 233, 243, 736, 738, 752–754, 764, 765
Мионекроз 413
Миопатии 73, 13
Миотоническая дистрофия 191, 196, 209, 240, 248, 259, 604, 742, 744, 747, 749
Миотония 73, 214, 222, 229, 230, 234, 236, 238, 248, 383, 589, 604, 605, 647, 715, 742–748, 754, 765, 814
Миофасциальный болевой синдром 379, 385–388
Миссенс-мутации 190, 209
Митохондриальльная функция 172, 215, 217, 236, 765, 766
Митохондриальная ДНК 195, 209, 217, 219, 235, 238, 686
Митохондриальная энцефалопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) 237, 742
Митохондриальное наследование 195, 209
Митохондриальные заболевания 195, 219, 773
Митохондриальный геном 235, 236
Митохондрии 195, 196, 209, 235–237, 258, 611, 723, 763
Младенцы с низким весом при рождении 132, 241, 259, 281, 284, 788
Младенцы с очень низким весом при рождении 241
Младенческая гипотония 700, 748
Младенческие спазмы 739, 741, 768, 772
Многоводие/полигидрамнион 51, 154, 202, 210, 212, 239, 240, 244, 250, 264, 290, 291, 513, 524, 530, 550, 663, 681
Многоплодная беременность 51, 239–241, 263, 264, 290
Множественные наследственные экзостозы 824
Мобитца блокада сердца 590
Мозаицизм 194, 199, 201–203, 207, 210, 706, 767, 768
Мозжечковая/церебеллярная атаксия 196, 209, 210, 315, 323, 412, 714, 751–753
Мозжечковый/церебеллярный мутизм 654
Мокрота 178, 338, 391, 441, 443, 490, 493, 495, 556, 566, 568, 570, 574, 576, 580
Молекулярные тесты 191, 231, 502, 618
Молоко, непереносимость 513
Молоко, потребление 64, 116, 141, 510, 778
Молочная железа 19, 25, 80, 116, 138–140, 199, 210, 296–300, 305, 306, 653, 703, 707, 709, 710, 721
Молочница 315, 344, 364, 414, 428, 499, 500, 521, 524
Молочные зубы 119, 323, 520, 549
Мометазон 344, 349
Монгольские пятна 98, 785, 786
Моноартикулярный синовит транзиторный 797, 802, 825
Моноклональные антитела 288, 340, 357, 392, 398, 411, 438, 646, 647, 652, 659
Мононуклеоз инфекционный 390, 404, 407–410, 417–419, 484, 485, 562, 620, 652, 752
Моносомии 196, 200–203, 211, 642
Моноциты 313, 314, 322, 325–327, 335, 347, 354, 405, 408, 421, 474, 480, 485, 498, 610, 611, 649
Монтелукаст 339, 341, 349
Моро рефлекс 26, 52, 255, 257, 281, 283, 747, 825
Морфин 186, 259, 261, 597
Мотонейроны, высшие 51, 733, 742, 743, 748, 763, 773, 814
Мотонейроны, низшие 730–733, 742–745, 748, 749, 765, 772, 814
Моторная нейропатия 128, 135
Моча, выход 152, 173, 527, 541, 637, 671–673, 689
Моча, плотность 672, 684
Моча, посев 56, 63, 93, 285, 374, 390, 403, 405, 454, 455, 475, 502, 505, 540, 670, 741
Мочевина, цикл 214–217, 221, 226, 227, 235, 237, 513, 561
Мочевой асцит 677
Мочевой тракт, аномалии 454, 676, 682
Мочевой тракт, инфекции 56, 63, 69, 92, 285, 323, 390, 401, 402, 453, 459, 477, 503, 505, 509, 513, 536–540, 664, 665, 668–673, 676–678, 682, 769
Мочевой тракт, камни 678
Мочевой тракт, обструкция 156, 453, 663, 666, 669, 672, 673, 677, 678, 682
Мочевые катетеры 176, 313, 453, 477, 506, 531, 769
Мочеиспускание, нарушения 63, 664, 679
Мочекаменная болезнь/уролитиаз 510, 669, 678
Мошонка, аномалии 461, 680
Муковисцидоз (кистозный фиброз) 7, 18, 19, 22, 25, 33, 92, 132, 135, 150, 160, 168, 193, 198, 210, 239, 246, 247, 276, 279, 293, 299, 313, 316, 338, 339, 346, 400, 429, 438, 440, 442, 443, 510, 515–517, 522, 530, 538–558, 565, 566, 571–577, 580, 602, 610, 627, 686, 699, 706, 718
Муколипидозы 43, 233, 699
Мукополисахаридозы 43, 199, 217–220, 231, 232, 235, 238, 575, 599, 764, 765, 770, 795
Мультикистозная почечная дисплазия (МКД) 677, 678, 682
Мультиорганная недостаточность 149
Мутации 33, 42, 123, 141, 152, 189–200, 205–212, 238, 276, 301, 305, 318–331, 354, 419, 516, 521, 540, 544–550, 569, 573–576, 610, 619, 621, 625, 633, 635, 636, 641, 642, 655–658, 669, 686, 693, 695, 702, 704, 709, 716, 721, 723, 727, 746, 747, 753, 764–768, 771
Мутации потери функции 123
Мутации сдвига рамки 190, 209
Мутации спонтанные 190, 200, 354, 625, 767
Мутации точечные 190, 328, 686
Мутизм селективный 77

Мышечная дистрофия 43, 160, 169, 193, 194, 207, 247, 383, 517, 604, 732, 742–748, 773, 797, 814, 817, 825
Мышечная масса 92, 127, 128, 143, 263, 665, 703, 732
Мышечная перегородка 591
Мышечная фибрилляция 154, 156, 166, 167, 305, 589, 590, 734, 744
Мышечно-скелетные болевые синдромы 369, 379, 384, 385, 388
Мышечные фасцикуляции 732
Мышечный тонус 26, 165, 196, 213, 218, 237, 248, 250, 283, 542, 560, 579, 587, 607, 765, 797
Мышиный тиф 480, 485
Мышцы межреберные внутренние 552
Мышьяк 181–185, 648, 650
Мэллори — Вейса синдром 518
Мюнхгаузена синдром 75, 403

Н

Набухание клеток мозга 151
Надгортанник 391, 434, 551, 563
Надир физиологический 611, 638
Надколенник 379, 807–810, 825
Надпочечники, дисфункция 231, 302, 722–728
Надпочечники, кровотечение 257
Надпочечники, недостаточность 123, 144, 150, 337, 375, 685, 695, 697, 714, 716, 722–728, 755, 763
Надпочечники, физиология 722
Назальная канюля 169, 267, 271, 559
Назальный мазок 348
Назофарингоскопия 556, 562–565, 572
Наказание 21, 28, 29, 36, 40, 53, 59, 63, 65
Налоксон 184, 250, 265, 311, 312
Налтрексон 87
Нанофиетоз 491
Наперстянка 130, 154, 156, 181, 183, 601, 602
Напряженный пневмоторакс 171, 250, 253, 268, 577
Наркомания 14, 15, 32, 34, 37, 61, 70, 82, 89, 92, 94, 100, 103, 106, 241, 259, 287, 303, 308–312, 493, 495, 623
Наркотическая зависимость 282
Наружная торсия большеберцовой кости 805–807
Наружные межреберные мышцы, вдох 551
Нарушения движения 753
Нарушения сна 46, 58–63, 67–72, 76, 79, 80, 81, 86, 87, 110, 112, 384, 385, 388
Насилие, сексуальное 13, 15, 62, 83, 94, 97–100, 107, 108, 113, 293, 299, 307, 311, 385, 396, 453, 454, 459–461, 739
Насилие, физическое 15, 73, 94–98, 103, 304
Наследственная мотосенсорная нейропатия 742, 744, 745
Наследственная непереносимость фруктозы 217, 224, 539, 540, 664, 693, 697, 699
Наследственная остеодистрофия Олбрайта 700, 717
Натрий 118, 137, 143–153, 161, 184, 230, 303, 574, 663, 664, 672, 677, 678, 725, 740, 755, 756
Натрий, баланс в организме 143, 144, 150, 151, 161, 162, 722
Натрий, интоксикация 151, 153
Натрий, нарушения 162, 261, 573, 574
Натрий, ограничение 544
Натрия бензоат 227
Натрия бикарбонат 151, 152, 157, 167, 184, 258, 265, 283, 646, 748
Натрия фенилацетат 227
Неалкогольная жировая болезнь печени 544
Небулайзер 157, 339, 344, 345, 557, 576
Небуллезное импетиго 413
Невинные шумы сердца 584
Невралгия постгерпетическая 411, 412
Неврит, острый 411, 412
Неврологическая оценка 255, 286, 289, 729–733, 770, 772, 818
Неврологические критерии зрелости новорожденного 253
Невус Ито 786
Невус меланоцитарный 252, 786, 787, 794
Невус Ота 786
Невус сальных желез 786
Невус, врожденный волосатый 787
Невус, врожденный гигантский меланоцитарный 787
Невус, гигантский пигментный 252
Невус, депигментированный 786
Невус, пламенеющий 768, 786, 788
Невус, приобретенный 787
Невус, простой 251, 786, 789
Невус, сателлитный 787
Невус, эпидермальный 786
Негемовое железо 138
Негонококковый уретрит и цервицит 461, 505
Недержание пигмента 194, 737, 790
Недоношенность, апноэ 559
Недоношенные младенцы/новорожденные 26, 55, 58, 116, 122, 132, 145, 169, 210, 241, 246, 266, 271, 284, 392, 437, 602
Недостаточное питание/недоедание 42, 43, 91–93, 126–129, 135, 141, 242, 436, 488, 494, 495, 498, 507, 514, 526, 547, 575, 613, 615, 693, 698, 701–705, 727, 771
Неинвазивная вентиляция 558
Нейраминидаза 233
Нейробластома 240, 254, 404, 419, 559, 621, 636, 641–650, 655–661, 675, 743, 751, 752, 773, 795, 819
Нейроборрелиоз 483
Нейровизуализация 59, 97, 424, 734–750, 755–757, 762, 764
Нейрогенный мочевой пузырь 664, 672, 678, 679, 682
Нейродегенеративные заболевания 43, 199, 743, 763–766, 772, 773
Нейрокардиогенный обморок 757
Нейрокожные заболевания 766, 767, 773
Нейромышечные заболевания 68, 92, 199, 210, 248, 256, 552, 558, 560, 733, 743–748, 796, 797, 800, 810–814, 817, 825
Нейромышечные критерии зрелости новорожденного 252
Нейромышечный сколиоз 817, 825
Нейрональный цероидный липофусциноз 234, 738, 763, 765
Нейропатия периферическая 130, 131, 134, 142, 181, 381, 482, 615, 647, 648, 744, 745, 765, 766, 773
Нейросифилис 289, 462, 753
Нейрофиброма плексиформная 767, 786
Нейрофиброматоз 43, 47, 60, 191, 199, 582, 642, 648, 658, 675, 709, 737, 766, 767, 770, 786, 794, 808, 814
Нейрофиброматоз, тип 1 642, 766
Нейрофиброматоз, тип 2 191
Нейрофибромы 767
Нейроцистицеркоз 492
Нейтропения 130, 134, 137, 218, 222, 228, 238, 255, 259, 265, 285, 287, 315, 316, 325–329, 332–334, 370, 371, 391, 404, 410, 428, 472–476, 500, 506, 510, 643–646, 649, 650, 655
Нейтропения аутоиммунная 316, 327–329, 334
Нейтропения врожденная 315, 325–327, 332, 333
Нейтропения изоиммунная 259, 327
Нейтропения циклическая 325, 326, 332, 334, 404
Нейтрофилы, количество 326, 327, 334, 402, 472, 474, 548, 620
Нейтрофилы, нарушения 325, 334
Нейтрофилы, нарушения миграции 327, 328
Нейтрофилы, предшественники 611, 612
Нейтрофилы, функция 314, 317, 325–328, 334
Нейтрофилы, хемотактические дефекты 314, 325, 337, 366
Некардиогенный отек легких 481, 484
Некротизирующий фасцит 392, 412, 413, 503
Некротизирующий энтероколит 115, 149, 241, 267, 277–280, 292, 518, 632, 636
Некротический эшар 406
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы 501
Неоадъювантная химиотерапия 657, 659, 660
Неонатальная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура 640
Неонатальная гипотония 123, 196, 749
Неонатальная наркотическая зависимость 259
Неонатальная смертность 241
Неонатальная физиология 243
Неонатальный гепатит 276, 287, 537–539, 550, 695, 718
Неонатальный скрининг 219, 225–228, 332, 575, 580, 609, 617, 618, 713, 747
Неоссифицирующая фиброма 824
Неощутимые потери жидкости 161, 688
Непереносимость лактозы 360, 448, 510–516
Непереносимость молока 513
Непереносимость физической нагрузки 581, 612
Неперфорированный анус 201, 254, 517, 524, 531, 816
Непрямой тест на антиглобулины 626
Нерв глазодвигательный 731
Нерв зрительный 48, 159, 233, 234, 412, 482, 615, 642–646, 654, 685, 689, 695, 705, 709, 731, 734, 735, 750, 756, 759, 763–767, 772, 789
Нерв зрительный, гипоплазия 685, 695
Нервная анорексия 130, 153, 293, 308, 312, 515, 704, 705
Нервная проводимость 734, 745, 746, 749
Нервная трубка 131, 134, 142, 195, 198, 250, 260, 291, 768, 769, 774
Нервный гребень 123, 559, 655, 658, 769, 785
Несиндромальный краниосиностоз 191
Несовершеннолетние зрелые 18, 32, 293, 295, 296, 311
Несовершеннолетние правомочные 18
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) 153, 156, 181, 186, 303, 312, 357, 358, 370, 378, 382–388, 420, 428, 518, 526, 527, 529, 623, 633, 635, 735, 791, 803
Нетрепонемные антигены, тест 461
Нефрит, волчаночный 156, 382, 668–670, 681
Нефрогенный несахарный диабет 152, 153, 575, 664
Нефролитиаз 158, 454, 508, 664, 678, 682
Нефропатический цистиноз 234
Нефротический синдром (НС) 143, 150, 192, 240, 316, 336, 381, 395, 548, 550, 629, 636, 640, 652, 664–668, 681, 749
Нефротический синдром с минимальными изменениями 666–668, 681
Неходжкинская лимфома 641–644, 651, 652, 661
Неязвенная диспепсия 527, 528
Ниацин 128–133, 142, 352, 766
Нижние дыхательные пути 231, 246, 313, 347, 391, 426, 434–440, 477, 552, 556, 565–571, 580
Нижние конечности 64, 127, 130, 254, 372, 377, 467, 484, 582, 584, 595, 628, 730, 743, 745, 756, 769, 789, 800, 805–810, 817, 820, 821, 825
Нижний респираторный тракт 438, 440, 441, 504, 556, 557, 579
Нижняя челюсть 43, 123, 165, 166, 196, 205, 207, 212, 370, 377, 428, 494, 520, 651, 788, 797
Низкорослость 25, 42, 52, 91, 94, 127–129, 196, 202, 203, 206, 263, 534, 619, 650, 697–706, 712, 721, 726–728, 764
Низшие мотонейроны 730–733, 742–745, 748, 749, 765, 772, 814
Никелевый дерматит 336, 780–783
Никольского признак 790
Никотин 14, 22, 56, 59, 117, 131, 182, 310, 328, 624
Никотинамид 131, 328, 624
Нимана — Пика болезнь 538, 539
Ниссена процедура при гастроэзофагеальном рефлюксе 522, 523
Нистагм 47, 48, 181, 231, 234, 282, 412, 685, 695, 732, 752
Нитрат серебра 245, 287, 290, 469–472
Нитритный тест при анализе мочи 666
Нитроголубой тетразол 317, 329, 334
Нитропруссид 165, 173, 601, 602, 675
Новая шкала Баллард 251, 252
Новорожденные, оценка 52, 239, 243, 255, 540
Нодулярная лимфоидная гиперплазия 726
Нозокомиальные инфекции 284, 422, 476
Нонсенс-мутации 190, 209
Норадреналин 61, 165, 172, 602
Нормоцитарная анемия 618, 639
Нос «лыжника» 348
Нос 202, 204, 257, 336, 347–349, 522, 551, 554, 558, 732
Носовые полипы 313, 343, 348, 349, 426, 573–576, 580
Носовые раковины 336, 347, 348, 426, 551
Носогубные складки 205, 257, 380, 783
Ночная слепота 131, 135, 139
Ночные страхи 68–71, 736
Нуклеиновые кислоты 98, 130, 134, 138, 391, 436, 449, 457–463, 467, 505

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы 501
Нуклеотиды 117, 130, 131, 189, 196, 208, 209, 226, 230, 313, 328, 624, 744

О

Обезболивание 16, 19, 20, 46, 180, 185–188, 310, 546, 679, 821
Обезвоживание/дегидратация 116, 129, 143–154, 161, 171, 199, 210, 217, 277, 309, 312, 362, 448–455, 505, 507, 509, 514, 526, 527, 530, 535, 573, 575, 576, 581, 622, 663, 664, 667, 672, 673, 687–689, 723, 724, 736, 749, 750, 754, 773
Обезьянья оспа 481
Обморок 26, 355, 356, 457, 559, 571, 581, 587–590, 595, 605, 607, 736, 757
Обморок вазопрессорный 760
Обморок сердечный 736, 757
Обоняние 704, 705, 731
Обработка ран 180, 399
Обратная дупликация хромосомы 200, 204, 212
Обсессивно-компульсивное расстройство 74, 76, 77, 83–85, 90, 308, 754
Обструктивное апноэ во сне 122, 191, 205, 271, 350, 558–560, 565, 570, 579, 580, 675
Обструкция мочевого тракта 156, 176, 453, 663, 666, 669, 672–678, 682
Общая емкость легких 266, 271, 552, 556, 576
Объем внутрисосудистый 143–164, 172, 173, 517, 542, 581, 582, 673, 688, 724
Объем крови 143, 151, 170, 271, 274, 305, 445, 517, 518, 601, 623, 666, 667, 757, 760
Объем форсированного выдоха в первую секунду 345
Обычная простуда 289, 348, 425, 430, 437, 561
Овариальные кисты 459, 509, 678, 709, 710
Оглушенность 689, 754
Однокамерная киста 823
Однородительская дисомия 196, 209, 700
Одутловатая опухоль Потта 429, 504
Одышка 26, 76, 168, 204, 261, 337, 343, 355, 361, 366, 369, 374, 391, 440, 492, 509, 567, 570–572, 577–581, 587, 594, 599, 602, 605, 606, 623, 643, 651, 658, 709, 715, 768
Одышка при нагрузке 587
Ожирение 13–15, 22, 23, 26, 27, 35, 42, 43, 70, 78, 94, 117–130, 140, 141, 196, 203, 241, 293, 343, 357, 400, 544, 559, 560, 650, 675, 685, 686, 692, 694, 698, 700, 702, 704, 709, 726, 749, 758, 804, 807, 825
Ожоги 15, 36, 78, 95–98, 127, 145, 149, 150, 152, 167, 171, 177–182, 188, 313, 316, 333, 336, 398, 399, 413, 476, 525–527, 613, 636, 672, 790, 799
Окопная лихорадка 793
Оксигенация, индекс 168, 271
Оксид азота 285, 292, 569, 571, 572, 628
Оксикодон 310
Окситоцин 242, 244, 261
Окуловестибулярная ответ 755
Окулоцефалические вестибулярные рефлексы 731, 755
Олений клещ 482
Олигогидрамнион/маловодие 212, 239–244, 250, 261, 263, 663, 677, 681, 797, 801, 825
Олигодактилия 207, 212
Олигосахариды 118, 221, 233, 234
Олигурия 145, 146, 156, 164, 171, 173, 240, 261, 268, 664, 669, 671–674, 681, 682
Омализумаб 340, 342, 357, 367
Оменна синдром 315, 321, 322, 332
Омфалит 245, 254, 314, 327, 333
Омфалоцеле 198, 250, 254, 255, 531, 695
Онихомикоз 414
Онкологическая оценка 641, 643, 660
Онкология 6, 7, 19, 149, 319, 334, 379, 405, 407, 472, 474, 641–662, 810, 818
Онкосферы 492
О-образные ноги 136, 796, 825
Опиаты 87, 106, 168, 181–188, 244, 353, 355, 367, 516, 517, 623
Описторхоз 491
Опоясывающий лишай 287, 411, 412, 473, 500, 790
Опсоклонус 643, 751, 752, 773
Опсоклонус-миоклонус 643, 751, 773
Опухоли костей 328, 379, 641–646, 658, 795, 819, 823, 824
Опухоли мозга 58, 122, 135, 160, 328, 513, 561, 573, 642–648, 653, 660, 661, 702, 729–735, 742, 749–752, 755–759
Опухоли щитовидной железы 716
Опухоль Вилмса двусторонняя 404, 641–647, 655, 657–662, 669, 675
Орбитальный целлюлит 429, 430, 471, 504, 659
Органические кислоты 214–222, 226–230, 237, 238, 246, 247, 267, 540, 663, 665, 687, 689, 755
Органические кислоты, метаболизм 214, 218, 221, 222, 227, 229, 237, 696
Орнитин карбамоилтрансфераза 219, 226, 227
Ортолани тест 255, 801, 802, 825
Ортопедическая оценка 795, 797, 825
Ортопедические нарушения 27, 379, 795
Орф-вирус 481
Орхидопексия 680
Осгуда — Шлаттера болезнь 27, 809, 825
Осмоляльность 118, 143, 147–152, 156, 161, 167, 182, 448, 515, 665, 672, 684, 688, 755, 760
Осмотическая разница 515
Осмотическая хрупкость 272, 274, 625, 639
Остаточный объем 445, 552, 556
Остеобластома 824
Остеоидная остеома 819, 823, 824
Остеомаляция 132, 142, 718
Остеомиелит 92, 285, 325, 390, 392, 399, 401–404, 429, 446, 463–469, 478, 480, 494, 503, 505, 623, 659, 790, 795, 797, 803, 808, 810, 819, 820, 823–825
Остеомиелит острый гематогенный 463–466
Остеомиелит хронический 399, 404, 463–465, 480, 494
Остеопороз 121, 137, 139, 202, 340, 344, 382, 647, 819
Остеосаркома 641–644, 647, 658–662, 795
Остеосцинтиграфия 652, 655, 659, 708, 820
Остеотомия 795, 802, 804
Остеохондрит расслаивающий 379
Остеохондрома 824
Остиомеатальный комплекс 313, 429
Острая водная интоксикация 151, 162
Острая гемолитическая трансфузионная реакция 636, 637
Острая ревматическая лихорадка 413, 428, 504, 603, 604, 753
Острицы 414, 454, 456, 490, 491
Острое отторжение трансплантата 636
Острое повреждение почек 505, 670–672, 681, 682, 689
Острые дистонические реакции 753
Острый грудной синдром 623, 624
Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) 423, 425, 733, 743, 751, 755
Острый лимфоидный/лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) 641, 643, 647–652, 661
Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) 641, 647–651, 653, 661
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) 165–169, 177, 187, 256, 484–486, 570, 763
Острый ретровирусный синдром 417, 728, 499
Острый средний отит 56, 68, 430–432, 504, 521
Оталгия 430–432
Отведение (абдукция) 795
Ответ острой фазы 313, 314, 371, 390
Отводящий нерв 731, 759
Отек ангионевротический наследственный 191, 317, 509, 563
Отек диска зрительного нерва 421, 482, 643, 646, 689, 734, 735, 750, 756, 759, 772
Отек легких постобструктивный 570
Отек мозга 147, 151, 152, 161, 162, 165, 226, 227, 240, 283, 421, 422, 495, 688, 689, 755–759, 762
Отек при нефротическом синдроме 664
Отит наружный 432, 433, 504
Отит средний 42, 49, 56, 68, 115, 210, 253, 290, 314, 323, 347, 348, 350, 389, 406, 407, 419, 426, 430–436, 470, 472, 500, 504, 513, 521, 565, 569, 580, 658, 749
Открытый артериальный проток 244, 256, 267, 270, 286, 287, 291, 292, 581–584, 591–593, 596, 600–602, 608
Отоакустическая эмиссия 48
Оторея 431–433, 761
Отоскопия пневматическая 48, 430, 431
Отравление 15, 34, 36, 47, 58, 60, 93, 152, 156, 158–160, 166, 171, 179–188, 360, 389, 404, 513–517, 614–620, 639, 737, 751, 754–758
Отравление салицилатами 159
Отрицательное подкрепление 72
Офтальмия новорожденных 289, 290, 460, 472, 506
Офтальмоплегия 128, 131, 196, 232, 236, 430, 471, 604, 689, 735, 744–748
Очевидное жизнеугрожающее событие 560
Очищенный белковый дериват 467
Ошпаривание 95, 178

П

Павлика стремена 802
Паливизумаб 438, 444
Паллиативное шунтирование 543, 597, 602
Паллиативный уход 19–22, 46, 659
Пальпация 64, 127, 128, 174, 252, 254, 298, 459, 507, 509, 513, 536, 549, 578, 581–584, 641, 672, 715, 720, 722, 810, 813, 814, 819, 822, 823
Пальцы, аномалии 823
Панариций герпетический 415
Паническая атака 76, 77
Паническое расстройство 74–78, 83
Панкреатит острый 150, 311, 510, 545–547, 550
Панкреатит хронический 511, 547
Панкреатические ферменты 507, 514, 545–547, 574, 576
Паннера болезнь 822
Пансистолический шум 592
Пантотеновая кислота 131
Панцитопения 201, 272, 328, 379, 387, 474, 609, 619–622, 625, 631, 639, 642, 655, 813
Панэнцефалит склерозирующий подострый 407, 766
Папулосквамозные дерматозы 784
Папулы 383, 387, 411–416, 463, 775, 779, 781, 785–792
Парагонимоз 491
Паразитарные болезни 92, 104, 389, 391, 404, 423, 486–491, 506, 545, 572, 604, 733
Паракринное действие гормонов 683
Паралич вялый арефлекторный 743, 772
Паралич голосовых связок 168, 434, 562, 565
Паралич клещевой 742, 744, 745
Паралич периодический 73, 154–156, 715, 748
Паранеопластические синдромы 655
Парасомния 62, 67–72
Паратиреоидный гормон 123, 663, 700, 717
Парафимоз 679, 680
Парацентез 544, 548, 550
Парашютный рефлекс 730
Парвовирус B19 272, 405–410, 503, 538, 539, 619, 623, 631, 742, 743
Парвовирусные инфекции 410, 620, 623
Парентеральное питание 130, 137, 139, 144, 148, 149, 161, 176, 280, 281, 361, 362, 444, 452, 472, 476, 531, 538, 539, 546
Пареховирусы 405, 420, 423, 503
Парино синдром 418, 469, 479
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 619
Пароксизмальные нарушения 213, 281, 310, 736, 741
Паронихия 415
Патернализм 17
Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны 313
Паттерны наследственности 189–195
Пахигирия 771
Педиатрический острый нейропсихический синдром (ПОНС) 84
Педиатрическое аутоиммунное нейропсихическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (ПАНРАС) 84
Педикулез 35, 456, 460, 463, 792–794
Пеллагра 128, 131, 133, 142, 227
Пенис 97, 416, 459, 462, 570, 609, 679, 703, 711, 719, 721, 724
Пеницилламин 130, 134, 227, 260, 544, 667, 766
Пенициллин G 289, 365, 428, 443, 458, 462, 468, 483, 603
Пенициллин V 428, 429
Пенициллин парентеральный 289, 462
Пенициллин, аллергическая реакция 365

Пенициллоил-полилизин 365
Пептидные гормоны 683
Пептическая язвенная болезнь 308, 513, 527, 528, 548, 647, 691
Первичная дискинезия ресничек 313, 349, 429, 565, 568, 572, 580
Перегрузка объемом 153, 585, 592, 601, 671–673, 682
Передний увеит 378, 471
Переливание крови обменное 277, 279, 542
Переливание крови/гемотрансфузия 19, 31, 155, 156, 239, 264, 271–279, 283, 302, 322, 367, 390, 403, 410, 450, 453, 481, 498, 502, 542, 572, 619–624, 638
Переливание/трансфузия цельной крови 638
Перелом компрессионный веретенообразный 798, 819
Перелом надмыщелковый 80, 825
Перелом по типу «зеленой ветки» 136, 798
Перелом, ремоделирование 799
Переломы ростовой пластинки 798, 800, 821
Переломы, виды 798
Перенапряжение травматическое 819, 821
Перикардиоцентез 607
Перикардит 369, 377, 380, 412, 582, 588, 603, 605–608, 667
Перинатальная смертность 241
Перинатальный анамнез 42, 244
Перинатальный уход 14
Период новорожденности/неонатальный период 26, 27, 47, 48, 51, 116, 144, 189, 197, 203, 211, 213, 223, 228, 230, 241, 272, 273, 277, 278, 281–292, 423, 440, 459, 463, 504, 530, 562, 568, 576, 596, 597, 600, 608, 618, 625, 631, 636, 649, 693–696, 713, 718
Период окна при гепатите В 451
Периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный аденит (синдром PFAPA) 428
Периодический паралич 73, 154–156, 715, 748
Периорбитальная гемангиома 788
Периорбитальный целлюлит 430
Перистальтика 66, 373, 508, 511, 512, 522–525, 532, 535, 715
Перистальтические волны 526
Перитонеальный диализ 227, 313, 477, 673, 674
Перитонит 127, 150, 254, 369, 477, 494, 509, 510, 530, 535, 536, 542–550, 573, 668
Периферическая нейропатия 130, 131, 134, 142, 181, 381, 482, 615, 647, 648, 744, 745, 765, 766, 773
Периферически вводимый центральный катетер 476
Периферический стеноз легочной артерии 254, 537, 582, 584
Перкуссия 437, 554, 606
Пермитин 463
Пернициозная анемия 133, 613
Пероксисомные нарушения 219, 220, 238
Пероксисомы 194, 214, 215, 219, 220, 230–233, 238, 540, 763, 764
Пероральный регидратационный раствор 148, 450
Персистирующая легочная гипертензия 241, 245, 247, 254, 256, 261, 263
Персистирующее депрессивное расстройство 79
Персистирующий выпот среднего уха 432, 504
Перхоть 338–342, 347, 350, 353, 780, 783, 784, 794
Петехиальная сыпь 484
Петехии 130, 171, 251, 272, 279, 286, 288, 302, 315, 320, 351, 358, 369, 372, 386, 391, 400, 406, 411, 417, 421, 427, 445, 460, 461, 484, 485, 489, 609, 610, 613, 615, 620, 629–638, 642, 643, 646, 649, 660, 671, 759, 775
Печеночная недостаточность 143, 149, 169, 182, 217, 222, 223, 229, 236, 238, 279, 281, 450, 451, 537–544, 637, 715, 755
Печеночная недостаточность, молниеносная 540, 542, 544
Печеночная фосфорилаза 222, 693
Печеночный сосальщик Юго-Восточной Азии 491
Печеночный фиброз 539, 677
Печень жировая неалкогольная 544
Печень, заболевания 132, 135, 217, 453, 509, 537–544, 550, 573, 629, 630, 702, 718, 741
Печень, недостаточность 143, 149, 169, 182, 217, 222, 223, 229, 236, 238, 279, 281, 450, 451, 537–544, 637, 715, 755
Печень, синтетическая функция 236, 507, 541
Печень, функциональные тесты 124, 276, 424, 519, 548
Пигментные повреждения 785, 794
Пиелография 666
Пиелонефрит 390, 392, 404, 453–455, 510, 549, 667, 669, 819
Пика 137, 490
Пиковая скорость выдоха 338, 343, 345
Пилорический стеноз 92, 154, 195, 276, 436, 512–514, 526, 527, 538, 549, 724
Пилорический стеноз гипертрофический 195
Пимекролимус 352, 780
Пиогенная гранулема 788
Пиразинамид 287, 497
Пиридоксал фосфат 133
Пиридостигмин 261, 746
Пириметамин 286, 287, 419, 489
Пирогены 400
Пиропойкилоцитоз 613, 625
Пируват, метаболизм 236
Пируваткиназа 274, 276, 612, 613, 625, 639
Питание детей 6, 7, 115–142, 696
Питание здорового младенца 115, 117, 140
Питание парентеральное 130, 137, 139, 144, 148, 149, 161, 176, 280, 281, 361, 362, 444, 452, 472, 476, 531, 538, 539, 546
Питание подростков 121
Питательная поддержка при ожогах 179, 180
Питириаз розовый 414, 784
Пиурия 374, 375, 454, 494, 666, 671
Пищевод 182, 183, 240, 250, 449, 500, 507–512, 518, 521–527, 533, 541, 542, 549, 551, 555, 565–568, 573, 575, 576, 582, 588, 691
Пищевод, инородные тела 525
Пищевод, pH мониторинг 522
Пищеводные варикозные узлы 541
Пищеводный рефлюкс 339, 510
Пищеводный/эзофагеальный импеданс 522
Пищевые волокна 66, 512
Плагиоцефалия 205, 206, 797, 818
Плазма свежезамороженная 279, 331, 519, 542, 637, 646
Плазма, креатинин 665, 672
Плазма, липиды 627
Плазма, осмоляльность 143, 150, 151, 161
Плазминоген 573, 627–629, 635–640, 668
Плазмодий малярийный 486–488
Плацента, отслойка 106, 239, 241, 242, 248, 259, 263, 636
Плацента, предлежание 51, 239, 240, 248, 255, 274
Плач младенца 55, 56, 175
Плевра, заболевания 552, 606
Плевральный выпот 248, 253, 270, 278, 441, 442, 554, 555, 577, 578, 580, 588, 644, 651, 667, 668, 714
Плейотропия 191
Плесень 338–342, 347, 350, 780
Плетизмография тела 556, 579
Плечевая плексопатия 821
Плечевое сплетение 257, 821, 825
Плод, зрелость 242, 273
Плод, оценка 242, 262
Плод, размер 242, 262, 263, 282
Плодные оболочки, разрыв 239–245, 284, 298, 502
Плоская стопа 795
Плоскостопие 191, 192, 384, 385, 388, 796, 805, 810, 812, 825
Плоскостопие гибкое 812
Плюрипотентные стволовые клетки 609–611
Пневматический жилет 557, 558
Пневматоз кишечный 280, 292
Пневматоцеле 315, 324, 442, 443
Пневмококковая полисахаридная вакцина 392, 393, 396, 501
Пневмомедиастинум 169, 268, 270, 436, 577, 588
Пневмонит 264, 333, 335, 336, 381, 404, 412, 438, 441, 442, 472, 473, 484, 493, 499, 500
Пневмонит, интерстициальный 333, 438, 499
Пневмония 46, 65, 66, 129, 139, 149, 151, 160, 168, 174, 180, 182, 187, 241, 248–250, 255, 256, 264–270, 284–290, 315, 319, 323–326, 333–338, 343, 389, 390, 404–407, 412, 426, 435–449, 454, 457, 470–479, 493, 495, 499–509, 513, 522, 524, 549, 551–558, 568, 569, 572–578, 588, 600, 606, 623, 643, 650, 763, 790
Пневмония, аспирационная мекониевая 256, 264, 268, 270
Пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией 477
Пневмония, атипичная 426, 438–441
Пневмония, афебрильная 439, 440, 443
Пневмония, гигантоклеточная (Гехта) 407
Пневмония, долевая 438, 441, 495, 507, 508, 536, 549
Пневмоторакс 149, 166–171, 175, 192, 240, 248–253, 264–270, 283, 436, 554, 568, 573–580, 588, 677
Пневмоторакс, вторичный 577
Пневмоторакс, напряженный 171, 250, 253, 268, 577
Пневмоторакс, спонтанный первичный 577
Поведенческие нарушения/расстройства 7, 8, 48, 55–72, 79, 82–84, 89 106, 204, 214
Поверхностные инфекции бактериальные 412
Поверхностные инфекции, вирусные 415
Поверхностные инфекции, грибковые 414
Поверхность тела 178, 179, 665, 789
Погашение 28, 40, 59, 70
Подапоневротическое кровоизлияние у новорожденных 256, 579
Подвывих 378, 748, 757, 795, 802, 810, 822, 825
Поджелудочная железа, недостаточность 92, 325, 545–550, 573–576
Поджелудочная железа, повреждение 176, 507, 546
Подкожные узелки 458, 603, 767
Подколенный угол у новорожденных 252
Подошвенные бородавки 415, 810
Подсвязочный стеноз 438, 553, 558, 562–564
Подтекание капилляров 484, 647
Поза фехтовальщика 730
Позвоночник 62, 163, 168, 174–177, 195, 206, 207, 243, 251–256, 260, 377, 378, 494, 495, 497, 524, 530, 531, 588, 603, 730, 743, 745, 757, 762, 769, 773, 774, 788, 789, 794–796, 800, 813–821, 825
Поздняя дискинезия 83, 88, 90, 753
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) 644, 645, 652, 659
Поисковый рефлекс 26, 255, 281, 731
Полая стопа 795, 812, 813, 817, 825
Полиартрит 370, 407, 479, 603
Полигенное наследование 194
Полигидрамнион/многоводие 51, 154, 202, 210, 212, 239, 240, 244, 250, 264, 290, 291, 513, 524, 530, 550, 663, 681
Полидактилия 123, 202, 205, 207, 211, 212, 254, 524, 700, 813, 823
Полидипсия 94, 664, 673, 684, 687, 692, 726
Поликистоз яичников 122, 301, 312, 693, 711, 724, 777
Поликистозная болезнь почек 667
Полимеразная цепная реакция 200, 252, 285–288, 322, 325, 390, 391, 403, 407, 421, 424, 434, 437, 445, 449–452, 458, 462, 470, 475, 484, 489, 492, 502, 503, 649, 741, 781
Полимикрогирия 771
Полиморфноядерные клетки 483, 553, 578, 733
Полипы ювенильные 518
Полисомнография 67, 69, 560, 579
Полиурия 62, 83, 136, 145, 152, 154, 196, 240, 306, 424, 646, 664, 669, 673, 684–687, 692, 726
Полицитемия 201, 240, 242, 245, 256, 260, 263–265, 270, 272, 276–278, 281, 596, 600, 610, 631, 716
Полиэтиленгликоль 65, 66, 185, 325, 514, 517, 576
Полная блокада сердца 243, 256, 590, 591, 602
Полноэкзомное секвенирование 208
Половая фаза жизненного цикла плазмодия 486
Половое развитие 25, 137, 196, 202, 203, 254, 298, 301, 532–534, 550, 573, 623, 674, 684, 693, 700–711, 719–721, 728
Половое развитие, задержка 137, 196, 202, 203, 532–534, 550, 573, 674, 700, 701, 706, 720, 721
Половое развитие, нарушения 254, 298, 719–721, 728
Половое созревание, преждевременное 58, 123, 623, 706–714, 720, 724, 727, 728
Половое созревание/пубертат 73, 77, 79, 82, 90, 98, 102, 108125, 136, 143, 296–301, 311, 343, 414, 453–461, 680, 685, 689–692, 698, 700–711, 721, 724, 727, 728, 739, 779, 782, 786, 787, 794
Половой инфантилизм 704, 705
Половой член 207, 254, 297, 298, 312, 415, 457, 460, 679, 684, 719, 720, 749, 791

Половые стероиды 684, 697, 698, 701–709, 722, 727
Половые хромосомы 189, 190, 192, 208, 209, 720–722, 728
Положительное подкрепление 59, 517
Помпе болезнь 219, 220, 222, 223, 231, 238, 562, 582, 604, 748
Поперечный миелит 381, 412, 418, 419, 424, 482, 742, 743
Порог при гипертрофическом пилорическом стенозе 195
Портальная гипертензия 254, 537, 541, 542, 544, 573, 576, 615, 621, 677
Портосистемный шунт 217, 543, 544
Посев крови 265, 390, 401, 402, 413, 418, 421, 424, 445, 446, 449, 454, 464, 467, 470, 474, 475, 502–505, 540, 544, 548, 637, 755
Постгерпетическая невралгия 411, 412
Постмитотические клетки 609, 612
Постнагрузка 165, 170–173, 592, 594, 601–608
Постобструктивный диурез 150, 152, 154
Постобструктивный отек легких 570
Постоянное положительное давление в воздухоносных путях 69, 249, 265, 266, 457, 567
Постперикардиотомный синдром 605, 606
Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) 17, 74–77, 88, 107
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание 473
Постуральная сутулость 814, 817, 818
Потери воды неощутимые 152, 161, 277, 687
Потери тепла 257
Потери третьего пространства 150
Потница 252, 790
Потовый тест 575
Потта болезнь 494
Потта одутловатая опухоль 429, 504
Поттера синдром 240, 250, 663, 677
Походка, вразвалку 796, 802
Походка, носками внутрь 796, 805–811, 825
Походка, носками наружу 796, 805–811
Почечная агенезия 204, 260, 677, 678
Почечная агенезия, односторонняя 677
Почечная медуллярная карцинома 642
Почечная недостаточность 65, 66, 92, 123, 129, 132, 144–146, 150, 151, 155–159, 162, 173, 177, 180, 236, 247, 261, 337, 344, 372, 373, 382, 394, 395, 400, 447, 479, 484, 488, 494, 520, 541, 542, 575, 613, 627, 630, 646, 654, 658, 664, 667–674, 677, 681, 682, 685, 689, 693–697, 703, 744, 748, 753, 756, 769
Почечная недостаточность, острая 150, 173, 372, 664, 671, 689, 726, 748
Почечный канальцевый ацидоз 158, 162, 217, 218, 223, 699, 702, 795
Почки, болезнь 19, 42, 63, 132, 135, 151, 152, 158, 185, 241, 300, 547, 657, 663–682, 692, 698, 755, 771
Почки, повреждение 146, 176, 505, 670–682, 689
Почки, ультразвуковое исследование 63, 672, 675, 679
Почки, физиология 663
Поясно-конечностная мышечная дистрофия 744
Правило двух 291, 342
Правило трех 55, 71
Правовые вопросы 17, 22
Правожелудочковая гипертрофия 600
Прадера — Вилли синдром 43, 58, 123, 196, 200, 204, 205, 699–704, 727, 749, 771
Пралидоксим 184
Предменструальное дисфорическое расстройство 79, 80
Преднагрузка 165, 170–172, 601, 602, 608
Преднизолон 263, 280, 358, 378, 435, 652
Преднизон 340, 373, 378, 382, 383, 428, 574, 619, 632, 647, 652, 668
Предсердный натрийуретический пептид 144
Преждевременное половое созревание 58, 123, 623, 706–714, 720, 724, 727, 728
Преждевременное сокращение желудочков 590
Преждевременное сокращение предсердий 589, 590
Преждевременные роды 14, 239–244, 259–266, 284, 285, 289, 303, 304, 312, 456
Презервативы 304–307, 462
Прекордий 268, 582, 588, 593
Премутации 197, 301
Пренатальная генетическая оценка 198, 747
Пренатальный анамнез 42, 581
Пренатальный уход 304, 312
Препараты, принимаемые матерью 117, 279, 281, 711, 712, 716
Преренальная азотемия 173, 672, 688
Преэклампсия 239–245, 260, 263, 279
Приапизм 278, 623, 624, 677
Приведенная стопа 797, 805, 811, 825
Признак большого пальца при эпиглоттите 192
Признак струны при пилорическом стенозе 526
Примахин 183, 261, 364, 488, 625
Примитивные неонатальные рефлексы 26, 255
Приступы задержки дыхания 559, 566, 736
Проглатывание едких веществ 181, 526
Прогрессирующий первичный туберкулез 493
Проксимальные канальцы 144, 146, 154, 158, 663, 665, 681
Проктоколит аллергический 362
Промоторная последовательность 189, 197, 208
Пронатор, смещение 732
Проопиомеланокортин 123, 722
Пропердин 317, 329–331, 334, 395, 396, 402, 623
Пропилтиоурацил 261, 262, 327, 711, 715
Пропионатный путь 230
Пропионовая ацидемия 215–218, 220, 228, 693
Пропофол 186
Пропранолол 180–183, 261, 262, 544, 590, 591, 693, 715, 736, 788, 794
Простагландин 133, 153, 244, 268, 302, 335, 347, 354, 400, 575, 596, 598, 600, 646
Пространство подсвязочное 434, 551, 553, 556, 562, 564, 567, 580
Простуда 180, 289, 342, 348, 415, 425, 430, 434, 437, 561
Протеинурия 357, 370–373, 380–382, 665–677, 681
Противовоспалительные средства 352, 780
Противоинфекционная терапия 129, 399, 503
Противоотечные препараты 348, 349, 426, 432, 599
Противорвотные препараты 514, 529, 735, 753
Противосудорожные препараты 46, 78, 83, 87–90, 134, 184, 279, 281, 282, 306, 492, 630, 631, 736–742, 751, 755, 768, 772, 789–791
Протозойные заболевания 481, 486
Проток артериальный открытый 244, 256, 267, 270, 286, 287, 291, 292, 581–584, 591–596, 600–602, 608
Проток–зависимый врожденный порок сердца 250
Протонная помпа, ингибиторы 522, 523, 528, 545, 549
Протромбиновое время 131, 278, 451, 452, 507, 519, 541, 543, 629–637, 702
Профаза 200, 211
Профессионализм 16, 22
Прямой ДНК анализ 200, 207, 211
Псевдоаппендицит 479
Псевдогермафродизм 254
Псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия 194
Псевдогипертрофия 194, 714, 732
Псевдогипоальдостеронизмом 150, 155, 156, 575, 725
Псевдогипонатриемия 150
Псевдогипопаратиреоз 123, 683, 699, 700, 717, 718
Псевдо-Гурлер полидистрофия 233
Псевдокиста 176, 546, 550
Псевдомембранозный колит 364, 449, 518
Псевдонейтропения 326
Псевдообструкция 149, 515
Псевдоопухоль мозга 122, 135, 573, 648, 702, 735, 758, 759
Псевдопаралич 130, 285, 391, 464
Псевдоприступы 73, 738
Псевдоуридин 221
Псевдоэфедрин 349
Псилоцибин 312
Пситтакоз 404, 479, 604
Психические заболевания 13–18, 47, 57, 60, 62, 73–88, 103, 204, 225, 308
Психические расстройства 6, 15, 17, 73–90, 100, 308, 705
Психогенные неэпилептические судороги 738, 772
Психологическое развитие подростков 294, 308
Психосоциальная карликовость 699
Психосоциальная низкорослость 94
Психосоциальная оценка 27, 92
Психосоциальное поведение, модификация 28
Психосоциальные проблемы 6, 8, 13, 15, 91–114, 126, 293, 298, 311, 648, 650
Психотерапия 45, 75–90, 109
Психотропные препараты 46, 516, 517
Псориаз 352, 376–378, 414, 456, 500, 775, 780, 783–785, 793, 794
Псориаз обыкновенный 785
Птичий грипп 440
Пубархе 297, 311, 312, 703, 711, 727, 728
Пубертат/половое созревание 73, 77, 79, 82, 90, 98, 102, 108125, 136, 143, 296–301, 311, 343, 414, 453–461, 680, 685, 689–692, 698, 700–711, 721, 724, 727, 728, 739, 779, 782, 786, 787, 794
Пульс на бедре (при коарктации аорты) 675
Пульсовая оксиметрия 33, 56, 163, 164, 168, 187, 264, 291, 343, 437, 555, 557, 560, 584, 642, 740, 754
Пульсовое давление 163, 171, 268, 292, 581, 593, 604, 606
Пуповина 239, 241, 243–250, 254, 258, 263, 264, 271–274, 278, 279, 284, 314, 315, 325, 327, 332, 334, 524, 529, 611, 621, 631, 675, 713
Пупочная грыжа 254, 713, 714
Пупочные артерии 240, 264, 632
Пурины 189, 208, 221, 226, 321, 322, 419, 534, 546, 600, 645–648, 660
Пурпура 98, 128, 131, 142, 171, 239, 255, 259, 260, 272, 279, 280, 286, 288, 302, 319, 320, 358, 369, 372, 373, 379, 386, 391, 406, 411, 421, 461, 468, 471, 484, 489, 499, 509, 572, 609–615, 620, 626, 629–643, 649, 664, 667, 671, 775
Пурпура, идиопатическая тромбоцитопеническая 98, 239, 259, 260, 280, 302, 319, 372, 484, 610, 630–632, 640
Пурпура, неонатальная аутоиммунная тромбоцитопеническая 630
Пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая 613, 626, 632, 633, 636, 671
Пустулезный меланоз 252
Пустулы 405, 413, 414, 456, 777, 791
Пучки волос на пояснично-крестцовом отделе позвоночника 291
Пылевые клещи 338–342, 347, 349, 350, 353, 780
Пьера — Робена последовательность 559
Пьера — Робена синдром 250, 520, 562
Пятна «кофе с молоком» 615, 619, 675, 727, 729, 767, 786, 794
Пятна винные 9, 252, 768, 786, 788, 789
Пятна листовидные пепельные (на коже) 768
Пятнистая лихорадка Скалистых гор 327, 375, 404–406, 423, 478, 480, 483, 506, 604, 636
Пяточно-вальгусная стопа 805, 806, 812

Р

Рабдомиолиз 154–156, 236, 664, 669, 670
Рабдомиосаркома 641–647, 650, 652, 657, 658, 662
Радиация, тератогенный эффект 197, 198
Радионуклидное сканирование 403, 405, 465, 468, 676, 680, 716
Радиочастотная абляция 586, 591
Развитие подростков 31, 52, 83, 294, 297, 308, 311
Развитие психосоциальное 27, 101, 114
Развитие, задержка 13, 33, 42–44, 58, 71, 86, 90, 129, 199, 202, 211, 226, 231, 234, 238, 269, 286, 288, 301, 517, 582, 700, 701, 714, 717, 729, 749, 764, 768, 808
Развитие, нарушения 29, 31, 34, 41–47, 52, 60, 61, 64, 68, 70, 84, 86, 106, 129, 196–204, 215, 228, 516, 599, 720, 737, 770
Развитие, основные вехи 27, 29, 653, 763, 770, 796
Развитие, скрининг 18, 92
Развод родителей 15, 101, 109–111, 114
Разгибательный подошвенный реакция 743
Раздувание ноздрей 164, 168, 250, 264, 291, 437, 440, 553
Различение двух точек 733
Разная длина ног 255, 796, 797, 807, 808, 814, 825
Разрыв плодных оболочек 239, 240, 244, 245, 284, 298, 502
Рак детский 641, 642, 649, 651, 657–661
Рак шейки матки 101, 415, 416, 458, 463, 500
Рак, лечение 645, 647, 660
Рамсея — Ханта синдром 411, 751

Расстройства аутистического спектра 58, 60, 72, 78, 79, 84–90, 204, 729, 766
Расстройства пищевого поведения 80, 84, 101, 109
Расстройства сна 67–71, 81, 109, 736, 760
Расстройства шизофренического спектра 84–90
Расстройство обсессивно-компульсивное 74, 76, 77, 83–85, 90, 308, 754
Раствор регидрационный пероральный 161, 449
Расщелина губы и нёба 195, 252, 521, 549, 615, 619
Расщелина позвоночника (spina bifida) 195, 243, 260, 769, 795, 817
Рахит 98, 128, 131–136, 142, 158, 194, 252, 379, 520, 674, 699, 717–719, 758, 795, 806, 825
Рахит, витамин D-резистентный 132, 194
Рахит, гипофосфатемический 194, 718
Рахит, семейный гипофосфатемический 718
Рахитические четки 136, 142, 718
Рвота 19, 26, 56, 57, 65, 76, 78, 91, 94, 96, 106, 118, 130, 133, 134, 139, 142–155, 159, 160, 162, 170, 176, 181–186, 195, 199, 210, 214–218, 224–229, 238, 250, 259, 261, 277–282, 292, 304–309, 312, 33, 355, 359, 361, 362, 391, 420, 421, 427–432, 436, 438, 446–460, 478, 486, 504–536, 544–550, 571, 642–654, 661, 665, 675, 678, 687–689, 694, 723, 724, 732–735, 752–765, 772, 790
Рвотный рефлекс 732, 746
Реактанты острой фазы 378, 390, 464
Реанимация 21, 147, 148, 163–179, 187, 188, 210, 243–258, 264, 268, 274, 291, 357, 398, 517, 519, 535, 546, 549, 560, 595, 762
Ревматическая лихорадка 370, 379, 404, 405, 413, 421, 428, 429, 468, 483, 504, 581, 589, 602–608, 753
Ревматические заболевания 8, 260, 353, 369–89, 403, 405, 444, 462, 468
Ревматоидный артрит 319, 326, 370, 375–378, 405, 582, 605, 606
Регургитация 129, 146–148, 448, 450, 514
Резервный объем вдоха 552
Резервный объем выдоха 552
Резерпин 261
Резус-фактор 175, 179, 240, 255, 273, 279, 519
Рейе синдром 214, 217, 229, 230, 238, 400, 412, 424, 425, 528, 636, 693, 737, 755, 758
Рейно феномен 371, 380, 381
Рекомбинантный фактор 634, 637, 640
Ренин 144, 154–156, 160, 162, 663, 666, 722, 725, 726
Ренин-ангиотензиновая система 144, 150, 666, 722
Рентгенография при опухолях 824
Реснитчатый эпителий 551, 553
Респираторная компенсация 157, 159, 555, 688
Респираторные заболевания 106, 115, 169, 185, 264–269, 291, 349, 437, 444, 494, 551, 688
Респираторный алкалоз 157–161, 214, 216, 237, 282
Респираторный ацидоз 157–161, 166, 263, 265, 555, 748
Респираторный дистресс-синдром 164–169, 177, 187, 256, 484–486, 570, 763
Респираторный синцитиальный вирус 168, 169, 269, 339, 343, 425, 434, 436, 439, 440, 442, 474, 504, 560, 600
Рестриктивная болезнь легких 552, 576, 579, 580, 623, 817
Рестриктивная кардиомиопатия 604, 605
Ретикулоциты 135, 138, 272–276, 380, 410, 487, 507, 538, 611–627, 637, 639, 671
Ретикулярная дисгенезия 321, 327, 332
Ретикулярные тельца при хламидиозе 461
Ретинобластома 641–644, 647, 658, 660
Ретиноиды 777
Ретинол 135
Ретинопатия недоношенных 47, 253, 269, 291
Ретракции субстернальные/подгрудинные 553
Ретракция 164, 246, 250, 253, 264, 266, 269, 291, 338, 345, 391, 434, 437, 440, 499, 553, 562, 627, 628
Ретракция сгустка крови 627, 628
Ретровирусный синдром острый 417, 428, 499
Ретролентальная фиброплазия 269
Ретта синдром 9, 194, 205, 559, 764, 765
Рефлекс, парашютный 730
Рефлекс, поисковый 26, 255, 281, 731
Рефлекс, сосательный 26, 747
Рефлекс, тонический шейный 26, 730
Рефлексы новорожденных 26
Рефлексы, глубокие сухожильные 135, 255, 257, 283, 730, 733, 742–748, 752, 772
Рефлексы, неонатальные примитивные 26, 255
Рефлексы, окулоцефалические вестибулярные 731, 755
Рефлексы, примитивные 255, 281, 729, 730, 772
Рефлюкс, везикоуретеральный 63, 313, 392, 453, 454, 666, 675–677, 682
Рефлюксная нефропатия 676, 682, 769
Рибонуклеиновая кислота (РНК) 135, 189, 195, 201, 208, 209, 235, 392, 405, 407, 445, 450–452, 498–501, 543, 611
Рибофлавин 128–133, 141, 230, 237
Ригидность 181, 186, 201, 391, 420, 424, 509, 510, 513, 536, 549, 732, 737, 738, 741, 748, 750, 756–761, 811
Рид — Штернберга клетки 652
Риккетсии 326, 327, 404–408, 417, 480, 484, 636
Риккетсиозы 327, 406, 417, 480, 484
Римские критерии III для функциональных желудочно-кишечных синдромов 511
Ринит, аллергический 68, 287, 289, 313, 335, 337, 338, 342, 343, 347–350, 353, 366, 367, 426, 429, 779, 782, 793
Ринит, аллергический круглогодичный 347, 350
Ринит, вазомоторный 348
Ринит, вкусовой 348
Ринит, инфекционный 348
Ринит, медикаментозный 348, 349
Ринит, неаллергический 348, 349
Ринит, неаллергический неинфекционный 348
Ринит, рефлекторный 348
Ринит, сезонный аллергический 347–350
Ринит, эпизодический 347
Ринорея 289, 313, 337, 347, 348, 355, 361, 391, 425–429, 471, 761
Риносинусит 338, 348
Ристоцетин кофактор, анализ 635
Ритуксимаб 425, 646, 647
Рифампин 278, 287, 398, 422, 497
Рифидинг синдром 93, 129, 154
Роговичный рефлекс 731
Родимые пятна 785, 786, 789
Роднички 128, 136, 142, 206, 231, 252, 263, 277, 281–286, 289, 291, 421, 513, 653, 713, 729, 734, 759, 761
Родовая опухоль головы (caput succedaneum) 256
Родовая травма 47, 98, 228, 239, 240, 241, 247–250, 256, 260, 281, 282, 291, 562, 818
Родопсин 135
Роды, анамнез 641
Роды, преждевременные 14, 239–244, 259–266, 284, 285, 289, 303, 304, 312, 456
Розеола младенческая 375, 409
Рост, задержка 43, 51, 91–94, 154, 203, 240, 259, 340, 363, 522, 533, 550, 560, 592, 609, 622–626, 648, 663, 699–705, 727, 765
Рост, паттерны 23, 25, 251, 262
Ростовая пластинка 378, 387, 463, 464, 795–800, 804, 808, 821, 822, 825
Ротавирус 392–394, 397, 446, 447, 450, 515, 549
Ротация внутренняя 385, 795, 803–805
Ротация наружная 755, 795, 803–805, 825
Ротовая полость 35, 92, 119, 181, 205, 250, 288, 298, 315, 370, 427, 446, 462, 499, 501, 517–526, 532, 533, 549, 553, 571, 711, 789
Рубцы 135, 178, 287, 315, 369, 380, 412, 415, 443, 444, 453–455, 461, 470, 505, 547, 564, 666, 675, 676, 682, 762, 776–779, 788

С

Салицилаты 158, 159, 181–185, 217, 278, 412, 528, 534, 538, 603, 693
Салициловая кислота 416, 534, 777, 784, 785, 794
Салла болезнь 234
Салтера — Харриса классификация 798, 799, 825
Салтера — Харриса перелом 799, 823
Сальметерол 340
Сальмонеллез 448–450, 479, 502
Самоубийство 14, 15, 28, 53, 77–83, 88, 112, 113, 293, 295, 309, 311
Сандхоффа болезнь 233, 763
Санфилиппо синдром 232, 764, 765
Саркомы 299, 404, 419, 500, 641–662, 677, 693, 743, 767, 795, 810, 819
Сахарный диабет 1335, 63, 79, 116, 119-124, 131, 140, 145, 152-165, 171, 182, 195-199, 206, 209, 236-245, 251, 258-266, 269, 276, 278, 281, 290-293, 305, 308, 316, 323, 325, 340, 383, 394, 395, 404, 433, 460, 494, 495, 509, 517, 520, 521, 534, 544, 547, 550, 554, 573-576, 582, 610, 611, 622, 643, 647, 653, 664, 667, 677, 685-699, 706, 714, 726, 728, 744, 755, 756, 758
Сахарный диабет, 1-го типа 686, 690, 714, 726
Сахарный диабет, 2-го типа 692
Свайра — Джеймса синдром 444
Свертываемость крови 312, 315, 541, 572, 640
Светочувствительность 131, 133, 142, 380, 387
Свечи с глицерином 65, 66
Свинец 34, 53, 181–185, 209, 261, 263, 737
Свиной цепень 492
Свищ трахеопищеводный 250, 339, 442, 524, 549, 555, 566, 567, 677, 816
Свободные жирные кислоты 118, 221, 230, 275, 277, 688, 694, 695, 727
Свод стопы высокий 825
Святого Витта пляска 603
Сдвиг влево при инфекционных заболеваниях 688
Севера болезнь 810, 813, 825
Североамериканский печеночный сосальщик 491
Седативные препараты 77, 166, 173, 186, 256, 535, 752, 766
Седация 61, 108, 167, 178, 185–188, 261, 310, 349, 555, 556, 562, 597, 759, 762, 773
Седация процедурная 185
Секвестр 313, 315, 442, 465, 466, 497, 568, 572, 620, 623, 630, 632, 640
Секвестрационный криз 623
Секвестрация легочная 568, 572
Сексуальное насилие 13, 15, 62, 83, 94, 97–100, 107, 108, 113, 293, 299, 307, 311, 385, 396, 453, 454, 459–461, 739
Сексуальность, развитие 99, 100
Селезенка 176, 208, 232, 234, 254–257, 271, 274, 279, 326, 335, 366, 402, 411, 418, 419, 446, 481, 488, 500, 507, 509, 542, 582, 609, 619, 621–627, 632, 639, 649, 764
Селезенка, дисфункция 622, 639
Селезенка, повреждение 176
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 78, 80, 84–90, 512
Селективный мутизм 77
Селен 128, 137, 181, 414, 784
Семейная низкорослость 25, 52, 700–702
Семейное мужское преждевременное созревание 707–709
Семейный анамнез 42, 62, 68, 88, 91, 192, 199, 206, 210, 212, 272, 308, 378, 389, 510, 513, 527, 553, 588, 603, 609, 614, 628, 640–642, 663, 680, 692, 701, 714, 720, 767, 775, 801, 806, 810, 814, 825
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 332, 539, 540, 619, 621
Семейный гипофосфатемический рахит 718
Семья с одним родителем 15, 103
Семья с однополыми родителями 103
Семья фостерная/патронатная 105, 114
Семья, функции 102–105, 114
Сенна 66, 347
Сенная лихорадка 347
Сеннецу эрлихиоз 480
Сепарационное тревожное расстройство 76–78, 106
Сепсис бактериальный 213, 255, 264, 276, 284, 285, 452, 484, 538
Сепсис катетер-ассоциированный 149
Септические эмболы 413, 446, 572
Септический артрит 401, 404, 460, 466, 467, 505, 790, 795, 797, 803, 808, 825
Септический тромбофлебит 476, 477
Септооптическая гипоплазия 685
Сердечная недостаточность 25, 52, 128–131, 143, 150, 151, 162–173, 187, 218, 222, 240, 245, 252, 254, 256, 261–274, 283, 287, 291, 292, 339, 374, 375, 394, 395, 410, 438, 442, 445, 446, 504, 540, 550, 554, 565, 571, 572, 578, 580–582, 592–610, 618, 622, 623, 630, 638, 646, 667–675, 693, 699, 715, 716, 754

Сердечно-легочная реанимация 165, 166, 178, 179, 357, 560
Сердечно-сосудистая система 8, 26, 61, 130, 164, 165, 185, 191, 197, 260, 356, 382, 391, 581–608, 677
Сердечный тон, второй 254, 271, 283, 608
Сердечный тон, первый 254
Сердечный шум 250, 254, 267, 272, 292, 445, 581–584, 591, 596, 600, 603, 607, 608, 612, 623
Сердце в форме сапога на рентгенограмме 585, 597
Сердце нормальное 444, 586, 587, 590, 596, 598, 599, 601
Сердце, врожденные мальформации 241
Сердце, порок проток–зависимый 250
Сердце, порок цианотический 33, 160, 394, 395, 444, 446, 552, 596, 597, 610
Сердце, пороки врожденные 33, 53, 170, 171, 201–203, 211, 250, 260, 270, 291, 315, 321, 334, 339, 348, 437, 444, 446, 551, 557, 570, 581, 582, 584–586, 589, 591–608, 631, 749, 750, 773, 816
Сердце, силуэт 598
Серозит 369, 370, 377, 380, 381
Серологические тесты 286, 289, 332, 391, 407–410, 418, 424, 436, 441, 449, 451, 461, 462, 483, 484, 492, 499, 512, 533, 534, 550
Серповидноклеточная болезнь 7, 18, 33, 92, 132, 134, 152, 156, 190–193, 198, 210, 239, 246, 247, 262, 274, 316, 379, 394–396, 402, 410, 442, 463, 465, 503, 509, 538, 549, 588, 602, 604, 614, 615, 619, 622–624, 639, 642, 664, 669, 670, 699, 749, 750, 773, 819
Сиалидоз 43, 233
Сибирская язва 417, 478
Сиденгама хорея 603, 753
Сидячий образ жизни 14, 22, 124, 126
Симпатомиметики 182, 243, 261, 589, 590
Симптом «остро заточенного карандаша» 434, 563
Симптом шали 383
Симптом шарфа у новорожденных 252
Симуляционные расстройства 76, 515, 536
Синдактилия 123, 205, 207, 212, 254, 524, 765, 813, 823
Синдром «голых» лимфоцитов 321, 322, 332
Синдром CATCH 22 43, 322
Синдром HELLP 241
Синдром MELAS 195, 196, 237, 764, 765
Синдром PFAPA 428
Синдром WAGR (опухоль Вилмса, аниридия, урогенитальные аномалии и умственная отсталость) 204, 657
Синдром активации макрофагов 370, 379, 387
Синдром аллергии на пыльцу 361
Синдром андрогенной нечувствительности 679, 706, 721
Синдром артрита-дерматита 466, 467
Синдром аспирации мекония 241, 242, 263, 264, 270, 292
Синдром беспокойных ног 68
Синдром верхней полой вены 646, 651
Синдром внезапной младенческой смерти 37, 213, 229, 237, 259, 523, 561, 579
Синдром врожденной центральной гиповентиляции 559
Синдром вторичного воздействия 761
Синдром гемофагоцитарный 404, 409, 419, 452, 613–615, 619
Синдром гипервязкости крови 277, 693
Синдром гипоплазии левого сердца 255, 592, 596
Синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) 13, 58–61, 69, 71, 72, 78–86, 739, 754
Синдром дистальной кишечной обструкции 573, 574, 576
Синдром задней черепной ямки 654
Синдром короткой кишки 131, 149, 161, 281, 515, 530, 531
Синдром кошачьего глаза 204
Синдром кошачьего крика 43, 203, 211
Синдром ломкой Х-хромосомы 196, 197, 209, 770
Синдром множественных врожденных аномалий 207
Синдром неадекватного антидиуретического гормона 145, 422
Синдром неподвижных ресничек 316, 568
Синдром ошпаренной кожи стафилококковый 98, 405, 406, 790, 791
Синдром подтекания капилляров 647
Синдром постперикардиотомный 605, 606
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) 244, 247, 287, 311, 419, 442, 448, 472, 498–501, 506, 515, 634, 699, 784
Синдром раздраженного кишечника 75, 89, 508–511, 515
Синдром системного воспалительного ответа 173
Синдром Слая 235, 764, 765
Синдром сонливости 654
Синдром удлиненного QT интервала 199, 736
Синдром уязвимого ребенка 41, 106
Синдром фето-фетальной трансфузии 240, 255, 272, 274, 278, 291
Синдром циклической рвоты 511, 513, 528, 549
Синдромы делеции хромосомы 204
Синергия противомикробных препаратов 292, 314, 340, 400, 489
Синие/цианотические приступы 597
Синкопальные события типичные 588
Синовиальная жидкость 376, 378, 466–468, 809, 825
Синовит 369, 371, 376, 379, 460, 466, 797, 802, 803, 824
Синовит токсический 379, 802
Синовит транзиторный моноартикулярный 797, 802, 824
Синостоз лучелоктевой 207
Синофриз 123, 205
Синусит 92, 315, 319, 338, 348–350, 403, 404, 426, 429, 436, 471, 472, 475, 500, 504, 506, 553, 569, 573–576, 580, 734, 735
Синусовая аритмия 589, 607
Синусовая тахикардия 183, 589, 590
Синусовый ритм 589, 590, 607
Синхронизированная кардиоверсия 590, 591
Синяки 56, 95–98, 113, 176, 302, 315, 344, 385, 507, 518, 610, 615, 629, 635, 640, 642, 643, 655, 660, 762, 822
Сироп ипекакуаны при отравлениях 184
Система комплемента 284, 313, 317, 329–335, 355
Системное подтекание капилляров 484
Систолический шум 583, 584, 592–595, 599, 607, 608, 612
Сифилис 35, 42, 43, 47, 98, 104, 117, 198, 239, 244, 259, 272, 275, 284, 286–291, 307, 327, 404, 405, 417, 418, 420, 426, 458–463, 500, 520, 537–539, 550, 631, 638, 640, 667, 742, 743, 753, 766, 771, 791
Скарлатина 375, 405–410, 426–428, 603, 753
Скафоцефалия 205, 797
Склерит 381, 471
Склероз 43, 47, 73, 86, 194, 371, 423, 25, 559, 582, 642, 654, 653, 667, 677, 733, 737–743, 751, 758, 766, 768, 770, 776, 786, 794
Сколиоз, врожденный 254, 815–817, 825
Сколиоз, грудной 576
Сколиоз, идиопатический 814–818, 825
Сколиоз, компенсаторный 817
Сколиоз, нейромышечный 817, 825
Сколиоз, подростковый 815
Сколиоз, ювенильный 815
Скрининг новорожденных 13, 18, 33, 48, 53, 193, 201, 210, 220, 224, 237, 238, 247, 325, 574, 624, 711
Скрининговые тесты 29–33, 49, 86, 93, 104, 107, 164, 198, 208, 210, 219, 223, 231, 238, 247, 276, 291, 336, 347, 354, 366, 390, 403, 405, 431, 462, 502, 507, 572, 584, 630, 631, 644, 698, 702, 713, 777
Скрофула 494
Скрытая кровь 46, 507, 514, 517, 519, 614
Слабительные средства 65, 66, 72, 152, 154, 185, 309, 312, 514–517, 576
Слабость 50, 74, 85, 133, 136, 142, 151, 154, 156, 160, 162, 182, 196, 201, 210, 214, 215, 222, 230, 261, 274, 382–388, 417, 419, 425, 457, 544, 571, 615, 646, 653, 671, 696, 700, 714, 715, 717, 724–733, 742–756, 763–773, 796, 800, 801, 805, 808, 810, 812, 818, 821, 825
Слая синдром 235, 764, 765
Слепота 47, 131, 135, 139, 194, 199, 210, 245, 260, 269, 289, 377–379, 422, 461, 490, 692, 735, 757, 762–765, 788
Слух, дефицит 31, 48, 49, 740
Слух, оценка 33, 422
Слух, потеря 42, 43, 48, 49, 58, 123, 154, 196, 286, 288, 289, 315, 420, 422, 424, 430, 432, 433, 504, 764, 765, 767
Слух, скрининг 31, 291
Слуховая реакция ствола мозга 48
Смазка творожистая 251
Смеси на основе коровьего молока 117, 129, 138
Смешанная венозная кислородная сатурация 171–173
Сниженная минерализация костей 131, 378, 717, 718
Снохождение 68–70
Собирательные трубочки почек 663, 681
Совместная опека 111
Содоку (лихорадка крысиного укуса) 404, 417, 479
Соевые молочные смеси 118
Соевый белок 117–121, 449, 513, 535
Соки, потребление младенцами и детьми 119
Сокращение предсердий, преждевременное 58–591, 601
Соль, потребление 121, 153, 668, 675
Соматическая боль при аппендиците
Соматические симптоматические расстройства 73–75, 89
Соматостатин 544, 547, 684, 695, 697, 698, 712
Соматотропин-рилизинг ингибирующий фактор 697
Сон нормальный 67, 69, 72
Сон с быстрым движением глаз 281
Сон, нарушения 46, 58–72, 80, 81, 86, 87, 384–388
Сон, поза во сне 68, 755
Сонливость 67–71, 80, 82, 146, 168, 169, 213, 214, 218, 261, 277, 310, 345, 542, 544, 560, 612, 649, 653–655, 694, 735, 738, 752, 756, 760, 762, 773
Соотношение верхнего и нижнего сегмента тела 704
Сорбитол 66, 185
Сосательный рефлекс 26, 747
Соски 57, 116, 140, 202, 203, 251, 253, 296–300, 351, 521, 700
Сосудистые аномалии 98, 197, 567, 699, 764, 765, 787, 794
Сосудистые катетеры 444, 472, 475–477
Сосудистые кольца 92, 313, 338, 339, 434, 504, 555, 562, 565, 567, 580
Сосудистые мальформации 446, 733, 735, 749, 750, 787–789
Сотоса синдром 43, 206, 770
Сотрясение мозга 751, 755, 760, 761, 773
Социальное тревожное расстройство 77, 78
Социальные аспекты педиатрической практики 15
Социальный стресс 15, 63, 73, 772
Социофобия 77, 78
Спазмы младенческие 739, 741, 768, 772
Спастичность 51, 54, 92, 137, 277, 425, 732, 742, 743, 748, 753, 763–766, 772, 773
Спецификаторы для биполярного расстройства 81
Спецификаторы для депрессивных расстройств 80
Спинальная мышечная атрофия 199, 210, 732, 743, 744, 749, 772, 814, 817
Спинальные деформации 814, 817
Спинальный дизрафизм 788, 789
Спинной мозг, аномалии 64, 516, 517, 769
Спинной мозг, компрессия 464, 466, 645, 649, 656
Спинной мозг, повреждения 174, 175, 248, 256, 257, 672, 679, 743, 762, 772
Спирометрия 338, 343, 366, 552, 556, 576–579, 623
Спирохеты 461, 462, 482
Спленомегалия 319, 326, 380–383, 387, 391, 406, 417, 445, 484, 489, 537, 612–625, 629, 638, 642, 696, 764
Спленэктомия 176, 394, 473, 614, 619, 621–626, 632, 633, 648
Спондилез 818–820
Спондилит ювенильный анкилозирующий 377, 378, 819
Спондилоартропатии 376–379, 387
Спондилолистез 819, 820
Спонтанное кровотечение 630, 633
Спонтанные мутации 190, 200, 354, 625, 767
Спонтанный бактериальный перитонит 509, 542, 544–550
Спонтанный первичный пневмоторакс 577
Спорогония 486
Спорообразующие кишечные простейшие 447
Спутанность сознания 68, 70, 151, 164, 182, 226, 345, 542, 544, 646, 692, 694, 735, 750, 757, 762, 766
Сравнительная геномная гибридизация 200, 207
С–реактивный белок 313, 374, 390, 391, 464–468, 509, 533, 702, 803, 825
Средиземноморская пятнистая лихорадка (марсельская лихорадка) 480
Среднедиастолический шум 584, 592, 593, 599, 603
Средняя скорость потока в середине выдоха 556

Станозолол 331, 354
Статические неврологические аномалии 729
Статус, астматический 343, 367
Статус, эпилептический 282, 740, 754–757, 772
Стафилококк золотистый 353, 442, 444, 505
Стафилококковый синдром ошпаренной кожи 98, 405, 406, 790, 791
Стеаторея 362, 545, 573–576, 580
Стеноз, легочный 203, 254, 286, 537, 582, 594–597, 608
Стеноз, пилорический 92, 154, 195, 276, 436, 512–514, 526, 527, 538, 549, 724
Стеноз, подсвязочный 438, 553, 558, 562–564
Стерджа — Вебера синдром 252, 737, 766–770, 786, 789
Стереогнозия 733
Стероидная контрацепция 304
Стероидные гормоны 215, 683, 697
Стертор 562
Стивенса — Джонсона синдром 98, 364, 365, 375, 406, 789–791, 794
Стилбестрол 260
Стилла шум 584
Стимсона линия при кори 406
Стимулирующие средства 75, 87, 89
Столбняк 316, 317, 334, 392–399, 436, 761
Стопа, гипермобильная 384, 805, 510, 512, 526
Стопа, деформации 192, 202, 745, 811
Стопа, косолапость 50, 202, 254, 677, 747, 801, 805–811, 824, 825
Стопа, полая 795, 812, 813, 817, 825
Стопа, приведенная 796, 797, 801, 805, 811, 824, 825
Стопа, пяточно-вальгусная 805, 806, 812
Стопа, эквиноварусная 797, 805, 810, 825
Стоп-кодоны 189, 190, 209
Страховое медицинское покрытие 14, 18, 32, 41, 46, 398
Стремена Павлика 802
Стрептококки группы А 84, 315, 329, 370, 405–407, 413–419, 426–430, 434, 439, 443, 444, 446, 468, 503, 504, 507, 563, 578, 580, 603, 606, 781
Стрептококки группы А, фарингит 428, 507
Стрептококки группы В 240, 264, 284, 285, 292, 401, 417, 420, 439, 443, 463, 466, 468, 503, 536, 733
Стрептококки группы В, остеомиелит 285
Стрептококковые инфекции 84, 213, 285, 418, 428, 429, 456, 503, 603, 670, 681
Стрептококковый фарингит 399, 416, 427, 428, 503, 504, 513, 669
Стрептомицин 260, 497
Стресс токсический 15
Стридор 164, 168, 355, 391, 434, 435, 440, 504, 553, 554, 556, 562–568, 580, 643, 787, 788
Стул у младенцев 116, 448
Ступенчатая терапия при астме 340
Ступор 77, 148, 283, 542, 754, 756, 766
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома 758, 768
Субэпендимальные узелки 768
Судороги, генерализованные 217, 492, 737
Судороги, клонические 739, 764
Судороги, неонатальные 281, 282, 740
Судороги, посттравматические 762
Судороги, психогеннные неэпилептические 738, 772
Судороги, тонико-клонические 281, 559, 737–740
Судороги, фебрильные 409, 447, 738, 740, 772
Судороги, фокальные 281, 734, 737, 740, 750, 768, 772
Суицидальные попытки 77, 79, 83, 310, 525
Сукцинилацетон 220, 221, 224, 225
Сульфадиазин 286, 287, 489
Сульфаниламиды/сульфонамиды 130, 183, 261, 277, 279, 327, 358, 364, 625, 790, 791
Сульфасалазин 370, 378, 534, 546
Сульфат железа 138
Сульфатаза 232–234, 763, 764
Сульфонилмочевина 261, 293
Сурфактант 168, 177, 242, 246, 256, 264–270, 285, 552
Сурфактант, легочный 265, 266, 552
Суставное пространство 466, 468, 796, 809
Суфентанил 186
Сфероцитоз наследственный 274, 612, 613, 625, 626, 639
Сфинголипидозы 763, 764
Сфингомиелиназа 232, 763, 764
Сфингомиелиновый липидоз 232
Сцинтиграфия костей 803, 819, 820
Сывороточная болезнь 335, 336, 353–359, 362, 364–368, 373, 404, 405–408, 419
Сывороточные иммуноглобулины 316, 443
Сыпь на щеке в виде пощечины 410, 503
Сыпь пустулезная 412, 415, 781

T

Табачный дым 338, 339, 347, 367, 432, 523, 553, 780
Тазаротен 777
Такролимус 352, 646, 686, 780
Талассемия 132, 134, 198, 210, 246, 272, 274, 276, 379, 410, 606, 612–624, 639, 699
Талидомид 260, 521
Танатофорическая дисплазия 191
Таннера стадии 297, 298, 311, 312, 708, 711
Тараканы 339, 341, 342, 347
Таргетная терапия 646, 660
Таргетные повреждения 674, 675, 682
Тарзальная коалиция 810, 812, 825
Таруи болезнь 222
Тахикардия, желудочковая 154, 166, 167, 256, 590, 602, 607
Тахикардия, наджелудочковая 166, 167, 256, 589–591, 602, 607
Тахикардия, синусовая 183, 589, 590
Тахипноэ 106, 145, 164, 168, 170, 171, 177, 182, 185, 226, 228, 238, 245, 246, 256, 259, 260, 264–272, 284, 290, 338, 343, 391, 400, 438, 440, 442, 499, 553, 570, 572, 578, 581, 598, 599, 602, 604, 608, 687, 688, 754
Тахипноэ транзиторное новорожденных 245, 256, 260, 264, 269
Телархе 25, 297, 299, 300, 311, 703, 707–710
Телеангиэктазия 43, 251, 315–319, 323, 371, 615, 630, 642, 648, 729, 751–753, 766, 775, 785, 786, 788
Телекантус 205
Телосложение 43, 309, 748
Темперамент 29, 31, 40, 42, 55, 57, 92, 102, 109–112
Температура, окружающая для новорожденных 257, 258, 267
Температурная нестабильность у младенцев 242, 280, 401
Теофиллин 154, 181–185, 271, 340–342, 367, 589
Тепловой стресс у новорожденных 258
Тератогенные агенты/факторы 46, 91, 92, 189, 197, 205, 206, 209, 212
Тератома 240, 517, 567, 602, 707
Тернера синдром 301, 582, 677
Тест CH50 316
Тест Адамса с наклоном вперед 814, 825
Тест быстрых плазменных реагинов 272, 289
Тест с отменой прогестерона 301
Тест, флуоресцентной абсорбции трепонемных антител 781
Тетания 128, 136, 154, 248, 258, 321, 322, 642, 717, 718
Тетрада Фалло 204, 211, 256, 291, 582–585, 596, 597, 608
Тетрациклин 260, 290, 400, 439, 443, 472, 519, 526, 528, 546, 759, 777, 778
Тея — Сакса болезнь 43, 47, 192, 198, 210, 233, 763, 764
Тиазиды 153–162, 173, 261, 279, 358, 679
Тиамин 128–133, 141, 226, 236, 755, 766
Тики 31, 61, 77, 84, 85, 122, 160, 309, 310, 352, 365, 391, 399, 413, 421, 448, 454, 465, 466, 471, 547, 563, 736, 753, 754, 773, 775, 824
Тимпанограмма 431
Тимпанометрия 48, 431
Тимпаностомические трубки 432
Тимпаноцентез 431, 432
Тиреоидный гормон 51, 80, 123, 265, 663, 698, 700, 709, 711–717
Тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) 684, 685, 701, 711–713
Тиреотропный гормон (ТТГ) 247, 301, 335, 684, 685, 711–713, 728
Тирозинемия 217, 220, 221, 225, 246, 247, 276, 452, 537–542
Тироксин 123, 137, 247, 684, 685, 697, 701, 702, 711–713, 728
Тироксин-связывающий глобулин 247, 713
Тиф 327, 404, 405, 406, 478, 480, 485, 793
Т-клетки 314–336, 347, 350, 352, 366, 474, 498, 610, 646, 651, 686
Т-клеточная пролиферация 317, 780
Токолитические β-агонисты 261, 266
Токсемия 240, 241, 626, 636
Токсемия беременности 240
Токсические синдромы 182, 221, 405, 484, 755, 791
Токсический мегаколон 532
Токсический стресс 15
Токсический эпидермальный некролиз 364, 365, 406, 789, 790, 794
Токсоиды для иммунизации 392
Токсокара 404, 490
Токсоплазмоз 42, 43, 47, 198, 239, 247, 272, 276, 286, 375, 390, 403, 404, 407–410, 417, 418, 471, 481, 486, 489, 496, 500, 502, 538, 539, 604, 631, 652, 667, 742, 743, 769, 771
Толерантность 104, 122, 137, 148, 217, 301, 323, 360, 362–365, 514, 576, 634, 686
Толстая кишка 62, 64, 66, 199, 210, 255, 260, 448, 449, 508, 516–518, 532–534, 545, 671
Толстая кишка, мальформации 517
Толуол 260
Тонзиллит 417, 426, 427
Тонзиллофарингит 427
Тонический шейный рефлекс 26, 730
Тонкий кишечник 138, 447, 449, 490, 508, 512
Тонус мышечный 26, 165, 196, 213, 218, 237, 248, 250, 283, 542, 560, 579, 587, 607, 765, 797
Тоны сердца 604, 606
Топотекан 647, 656, 659
Торакоскопическая процедура 556, 579
Торакотомия 577
Тотальный аномальный легочный венозный возврат 585, 592, 596, 599, 608
Травма живота 96, 176, 188, 509
Травма непреднамеренная 14, 95, 173, 177, 187, 293, 311, 795
Травматическое внутричерепное кровоизлияние 760, 761
Травматическое повреждение мозга 760–763, 772
Травмы родовые 47, 98, 228, 239–241, 247, 248, 250, 256, 260, 281, 282, 291, 562, 818
Травмы, профилактика 36, 37, 95, 173, 187
Транзиторное тахипноэ новорожденных 245, 256, 260, 264, 269
Транзиторный апластический криз 410, 503, 619, 623, 625
Транквилизаторы 259, 310, 312, 766
Трансгендеры 100–102, 113
Транскрипция 189, 190, 197, 208, 235, 265, 321–323, 407, 450, 498, 720, 766
Трансплантат против хозяина, реакция 274, 277, 315, 316, 321–335, 352, 452, 474, 538, 638, 640, 646
Трансплантация/пересадка сердца 446, 571, 605, 608
Транспозиция магистральных артерий 582–585, 596, 597, 602, 608
Транссудат 578–580
Трансформирующий фактор роста β 192, 314
Трахеит бактериальный 434, 435, 563
Трахеомаляция 339, 504, 525, 553, 554, 565–567, 580
Трахеопищеводный свищ 250, 339, 442, 524, 549, 555, 566, 567, 677, 816
Трахеостомия 145, 180, 331, 357, 435, 558–560, 564–567, 575
Трахея 245, 338, 489, 490, 524, 525, 551, 558, 564–568, 646, 652
Трахея компрессия 566, 567, 580, 643, 646
Тревожное расстройство 70–89, 105, 106
Трейтца связка 176, 518, 528, 529
Трематоды 489, 491
Тремор 76, 197, 259, 261, 281, 340, 349, 364, 412, 542, 544, 692, 694, 715, 732, 752–756, 766
Тренделенбурга походка 357, 796
Трепетание предсердий 590
Трепонемные антитела 272, 458, 461, 462
Третиноин 260, 648, 656, 777, 778
Триада астматическая 343
Триамцинолон ацетонид 344, 349
Трийодотиронин 137
Триметадион 260

Триметоприм-сульфаметоксазол 156, 260, 287, 329, 400, 413, 436, 445, 449, 455, 469, 471, 475, 501, 613, 650, 676, 693
Тринуклеотидные повторы 196, 209
Трипаносомоз 404, 481, 488
Трипсин 33, 246, 247, 276, 452, 537–550, 574
Триптаны 529, 735, 736
Триптофан 131, 133, 215, 224, 227
Трисомии 19, 22, 43, 47, 123, 196–211, 240, 247, 250, 254, 278, 384, 534, 539, 550, 560, 562, 582, 594, 608, 648, 650, 699, 770, 771, 813, 825
Трисомическое спасение 201
Трисомия 13 19, 22, 198–202, 207, 211, 247, 771, 813
Трисомия 18 43, 198–202, 206, 211, 539, 771, 813
Трисомия 21 47, 123, 200, 201, 250, 384, 534, 550, 562, 594, 648, 650, 771, 813, 825
Трифункциональный белок 229, 230, 241, 246
Трихинеллез 390, 490
Трихомонада 459
Тройничный нерв 731, 768, 789
Тромбин 627–629, 633, 636, 639, 640
Тромбоз 147, 149, 161, 177, 217, 225, 238, 260, 263, 278, 279, 371, 375, 381, 428–432, 476, 572, 582, 610, 619, 623, 628, 632–640, 646, 647, 663, 664, 667, 668, 672, 675, 681, 689, 733, 749, 750, 755, 758
Тромбоз глубоких вен 177, 572, 610
Тромбоз катетер–ассоциированный 476
Тромбопоэтин 610, 612
Тромботическая микроангиопатия 626, 633, 640, 671
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 613, 626, 632, 633, 636, 643, 671
Тромбофлебит 254, 404, 422, 476, 477
Тромбоцитарный сгусток 627
Тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая 98, 239, 259, 260, 280, 302, 319, 372, 484, 610, 630–632, 640
Тромбоцитопеническая пурпура, неонатальная аутоиммунная 630
Тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая 613, 626, 632, 633, 636, 643, 671
Тромбоцитопения 207, 218, 238, 255, 259–261, 270, 276, 279, 280, 286, 287, 319, 323, 335, 370–372, 380, 381, 406, 408, 410, 418, 451, 486, 488, 500, 518, 609, 610, 630–633, 637, 640–649, 655, 670–672
Тромбоцитопения при отсутствии лучевой кости (TAR-синдром) 630
Тромбоцитопения, приобретенная 631
Тромбоциты, активированные 627
Тромбоциты, нарушения 328, 633
Тромбоциты, функция 278, 629–634, 640, 647
Тромбоциты, число 265, 632, 637
Тромбоэмболия 160, 168, 305, 306, 311, 356, 570–573, 588, 597, 600, 610, 636, 637, 668, 681
Трофозоиты 449, 486
Трудный ребенок 29, 31, 40
Труссо симптом 258, 717
Туберкулез 33, 34, 53, 92, 104, 117, 287, 327, 396, 399, 403, 404, 416–424, 440, 441, 467, 473, 476, 488, 492–506, 539, 565, 567, 578, 579, 654, 733, 755, 756, 819
Туберкулез, абдоминальный 494
Туберкулез, внелегочный 495, 497
Туберкулез, врожденный 494
Туберкулез, костно-суставной 494, 495, 497
Туберкулез, латентный 493, 494, 497
Туберкулез, легочный 493–497, 506
Туберкулез, милиарный 34, 493, 498
Туберкулез, урогенитальный 494
Туберкулезные бациллы 493
Туберкулезный выпот 578, 579
Туберкулезный менингит 421, 493, 497, 498, 755, 756
Туберкулиновая кожная проба 34, 335, 441, 493–495, 506
Туберозный склероз 43, 47, 86, 559, 582, 642, 653, 677, 729, 737, 739, 758, 766, 768, 770, 777, 786, 794
Туловище 25, 26, 128, 179, 206, 207, 212, 255, 263, 282, 308, 375, 410, 413, 414, 484, 486, 603, 658, 659, 675, 700, 730, 732, 737, 739, 745, 747, 751, 752, 764, 772, 784–787, 790, 794–796, 825
Туляремия 404, 416–418, 426, 478, 479, 485
Туретта синдром 9, 753, 754
Тцанка тест 777, 781
Тяжелый комбинированный иммунодефицит 315, 318, 321, 332, 333, 352, 351
Тяжелый острый респираторный синдром 440

У

Увеит 367–379, 387, 471, 532, 533
Увеит, задний 378, 471
Увеит, передний 378, 471
Угарный газ/моноксид углерода 160, 171, 172, 179–182, 751, 755
Углеводороды 181, 182, 185, 538
Углеводы 93, 117, 118, 130, 218, 220, 330, 690, 691
Углекислый газ 236, 271, 343, 345, 551, 552, 555, 689
Угри 775, 777
Удушье 563
Узелки подкожные 458, 603, 767
Узурация ребер 555, 595
Укус блохи 479, 480, 790
Укус клопа 368
Укус москита 403, 481, 488
Укус муравья 368
Укус мухи 359
Укус насекомого отряда перепончатокрылых 358, 359, 368
Укус осы 359
Укус пчелы 359
Укус триатомового клопа 358
Укус шершня 358, 368
Укус шмеля 358
Ультразвуковое исследование (УЗИ) 63, 176, 198, 208, 212, 239, 242–244, 254, 257, 262, 273–276, 282, 283, 299, 344, 392, 418, 442, 454, 459, 468, 475, 476, 492, 505, 508, 512, 526–536, 540, 543–546, 549, 636, 644, 655, 666, 670–682, 706, 708, 716, 734, 769, 802, 803, 809, 816
Ультразвуковое исследование грудной клетки 578
Ультразвуковое исследование почек 667, 670, 672, 676, 678, 682
Ультрафиолет при атопическом дерматите
Умственная отсталость 41–53, 64, 85, 86, 90, 123, 137, 196, 197, 204, 207, 224, 233, 234, 237, 238, 260, 277, 283, 288, 293, 657, 709, 747, 763, 765, 768, 771, 789
Уникальное вклинение 756
Уретрит 375, 454, 457, 460–462, 467, 467, 505, 669
Уролитиаз/мочекаменная болезнь 510, 669, 678
Урологическая оценка 663, 665, 681
Уртикарная сыпь 405, 417
Уртикарный васкулит 356, 373
Усыновление 14, 104, 105, 304, 494
Утолщение пальцев, «барабанные палочки» 555, 573–575, 600
Утомляемость 19, 79, 91, 133, 236, 356, 369, 380–382, 385, 388, 391, 550, 581, 594, 595, 602, 612, 746
Утопление 15, 47, 51, 173, 177, 178, 188, 742, 754, 755, 773
Ухо пловца 432

Ф

Фабри болезнь 219, 233, 235, 404, 509, 605
Фагоцитоз314, 317, 325, 399, 401, 612, 619, 625
Фагоциты 284, 316–318, 329, 330, 333, 334
Фактор 5 (V) Лейден 573, 610, 629, 635, 636, 640, 749, 803
Фактор 8 (VIII) 194, 278, 280
Фактор 9 (IX) 627, 633, 634, 640
Факторы свертывания 131, 279, 331, 541, 543, 626, 628, 633–637, 640
Фалло тетрада 204, 211, 256, 291, 582–585, 596, 597, 608
Фамцикловир 412, 415, 458, 462
Фанкони анемия 207, 613–615, 619, 620, 632, 639
Фанкони синдром 158, 220, 615, 648, 667
Фарбера липогранулематоз 43
Фарингит 325, 326, 399, 408, 410, 416–419, 426–428, 457, 499, 503–507, 513, 610, 669
Фармакодинамика 399
Фармакокинетика 399
Фармакотерапия 61, 63, 72, 78, 80, 81, 84, 89, 140, 271, 338, 349, 351, 358, 367, 754
Фасцикуляции 181, 182, 383, 732, 734, 743, 744
Фасциолез 491
Фасциолопсидоз 491
Фасцит некротизирующий 392, 412, 413, 503
Фатальные травмы 173, 187
Фациоскапулогумеральная дистрофия 744
Фебрильная негемолитическая трансфузионная реакция 637
Фебрильные пароксизмы 487, 506
Фебрильные судороги 409, 447, 738, 740, 772
Фекалии 398, 399, 448, 456, 481, 492, 793
Фексофенадин 349, 357
Фенилаланин 193, 215, 220–225, 238, 246, 247, 259, 573
Фенилаланингидроксилаза 193, 224
Фенилацетат натрия 227
Фенилкетонурия 33, 43, 47, 86, 117, 193, 197, 213–225, 238, 239, 246, 247, 259, 352, 739, 771
Фенилэфрин 348, 597
Фенитоин 42, 43, 130, 134, 136, 181, 197, 260, 278, 282, 306, 419, 452, 520, 521, 538, 540, 591, 613, 614, 740, 741, 772
Фенобарбитал 57, 130, 136, 185, 259, 260, 261, 275–278, 282, 740, 741, 760, 772
Фентанил 186
Фенциклидин 117, 181, 183, 309, 310, 312
Фермент, ветвящий 222, 223, 693
Фермент, деветвящий 222
Ферментные дефекты 221, 227, 293, 712, 722–724, 763
Ферментопатии 276, 539, 613, 624, 639
Фетальный алкогольный синдром/алкогольный синдром плода 42, 43, 69, 105, 197, 205–207, 260, 582, 663, 771
Фетальный ацидоз/ацидоз плода 242, 243, 248
Фибрилляция 154, 156, 167, 305, 589, 590, 734, 744
Фибриноген 278, 280, 379, 612, 627–637
Фибринолиз 627, 628, 634, 635, 640
Фибринолитические препараты 278, 302, 579, 636, 638
Фиброаденома доброкачественная 299
Фиброзная надкостница 796
Фиброма 729, 824
Фиброма неоссифицирующая 284
Фибромиалгия 73, 75, 89, 379, 385, 386, 388
Фиброплазия ретролентальная 269
Физиологическая стабильность при анемии 613
Физиологический надир 611, 638
Физическое созревание 67, 72, 700
Физической насилие 15, 73, 94–98, 103, 304
Фиксированный спинной мозг 63, 64, 796, 813, 816
Филлохинон 136
Фимоз 677, 679, 680
Фитца — Хью — Куртиса синдром 459, 538
Флавопротеин 229, 230
Флебит 149
Флумазенил 184
Флунизолид 344, 349
Флуоксетин 75, 78, 80, 85, 89, 260, 261
Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) 200, 204, 211, 317, 322, 649
Флутиказон 344, 349, 524
Флюороз 139, 142, 520
Фобии 76–78, 100, 131, 139, 469, 471, 510, 528, 646, 734, 735, 756
Фолаты 79, 128–134, 142, 195, 225, 226, 613, 614, 623, 639, 647, 702, 769
Фолиевая кислота 132, 133, 195, 260, 286, 326, 489, 612, 621, 638, 647, 769
Фолликулит 413, 414
Фон Виллебранда болезнь 302, 572, 610, 612, 627–640, 671
Фон Виллебранда фактор 612, 627–627, 671
Фонтена процедура 598, 600
Формотерол 340
Форсированная жизненная емкость 556
Форсированный выдох 345, 553–556, 566
Форхгеймера пятна при краснухе 408
Фостерное воспитание 105
Фосфенитоин 740, 772
Фосфорилаза мышечная 222
Фосфофруктокиназа мышечная 222
Фототерапия 131, 145, 152, 256, 276–277, 285, 294
Фрайберга болезнь 810, 813
Фракция вдыхаемого воздуха 168, 169, 267, 271, 552, 557
Фрелиха синдром 123

Фридрейха атаксия 193, 196, 209, 751, 752, 814
Фруктоза, непереносимость 43, 217, 224, 539, 540, 664, 693, 697, 699
Фруктозурия 224
Фторидные добавки 139, 142, 520
Фториды 35, 128, 137, 139, 142, 156, 182, 520
Фукозидоз 234, 235, 575
Фумарилацетоацетат-гидролаза 217, 224, 225
Фунгемия 445, 476
Фундопликационная процедура при гастроэзофагеальном рефлюксе 522, 523
Функциональная остаточная емкость легких 75, 169, 245, 266, 271, 379, 552, 625
Фуросемид 173, 602, 646, 673, 674, 760
Фурункулы 413, 414, 776

Х

Халазия 512
Халязион 470
Хантавирус 440, 481
Хантера синдром 582
Хартнупа синдром 227
Хашимото тиреоидит 713–715
Хватательный рефлекс 255
Хвостека симптом 717
Хейверхиллская лихорадка 479
Хелатотерапия 544, 618, 622, 766
Хеморецепторы 558, 559, 579
Херса болезнь 222
Хикмана катетер 476
Химиопрофилактика 398, 422, 487–489, 502, 506
Химиопрофилактика малярии 506
Химиотерапия 300, 332, 370, 390, 394, 407, 419, 473–476, 513, 514, 614, 642–662, 699, 706
Хламидиоз 35, 291, 307, 462, 505
Хлоралгидрат 181–183, 186, 539
Хлорохин 370, 488, 489
Ходжкина лимфома 316, 323, 336, 337, 395, 404, 419, 495, 641–644, 647, 651, 652, 661
Хождение на носках 733, 743, 796, 805–811
Холангиопанкреатография 543, 546, 547
Холекальциферол 135, 663
Холелитиаз 122, 510, 538, 546, 573
Холероподобный энтеротоксин 447
Холестаз 130, 165, 276, 281, 306, 451, 537–542, 550, 576, 614
Холестатическая болезнь печени 149, 161, 537, 539, 573–575
Холецистит 452, 509, 510, 538, 615, 623
Холинергетики 181–183
Холодовая травма у младенцев 258, 279
Хондрит 289, 463, 588
Хондролиз 805
Хорея 370, 381, 603, 753
Хориоменингит лимфоцитарный 420, 423, 481
Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) 102, 198, 210, 239, 243, 299, 300–305, 644, 660, 674, 680, 684, 685, 695, 701–710, 720, 727
Хороидит 471
Хрипы влажные 391, 554, 604
Хрипы сухие 509, 554
Хром 137
Хроматин 189, 208
Хроматография жидкостная высокопроизводительная 220, 624
Хромающий ребенок 796
Хромосома 15 123, 191, 193, 196, 204, 205, 700, 749
Хромосома 22q11.2 60, 200, 204, 321, 322, 334, 582, 633
Хромосомные нарушения 47, 189, 199–211, 239, 243, 291, 591, 700, 771
Хромосомный анализ 25, 47, 86, 200, 201, 204, 207, 211, 212, 264, 317
Хромосомы половые 189, 190, 192, 208, 209, 720–722, 728
Хроническая болезнь легких 157, 241, 268, 394, 395, 438, 580, 623
Хроническая болезнь печени 395, 541–544, 548, 550, 613
Хроническая болезнь почек 152, 372, 386, 665, 673–677, 681, 682, 698, 771
Хроническая гранулематозная болезнь 314, 316, 325, 328, 332, 334, 442, 677
Хроническая респираторная/дыхательная недостаточность 168, 551, 573–575
Хронический кожно-слизистый кандидоз 322, 323
Хронический лимфоцитарный аутоиммунный тиреоидит 713
Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) 649
Х-сцепленная агаммаглобулинемия 319
Х-сцепленная адренолейкодистрофия 220, 231, 763, 765
Х-сцепленная тромбоцитопения 323, 632, 633
Х-сцепленное доминантное наследование 194, 209, 634, 713
Х-сцепленное лимфопролиферативное заболевание 419
Х-сцепленное рецессивное наследование 193, 194, 209, 325, 351, 604, 619, 747
Х-сцепленный гипер-IgM синдром 320, 332
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 319, 323, 324, 332
Х-хромосома 43, 47, 60, 61, 86, 189, 193–197, 202, 203, 207–209, 301, 624, 633, 639, 701, 706, 722, 766, 770
Хэддона матрица 174, 187

Ц

Цвет кожи при сердечно-сосудистой оценке 174, 249, 258, 581
Целиакия 91, 92, 135, 136, 320, 362, 448, 449, 490, 507, 511–520, 534, 535, 545, 550, 691, 699, 702, 714, 728
Целлюлит 325, 326, 359, 413, 419, 428–430, 465, 468, 471, 476, 483, 504, 610, 647, 659, 781, 810
Целлюлит орбитальный 429, 430, 471, 504, 659
Целлюлит периорбитальный 460
Целлюлит постсептальный 429, 471
Цельвегера синдром 43, 231, 538–540
Центр окостенения, вторичный 796
Центральная нервная система, аномалии 705
Центральная нервная система, врожденные мальформации 768, 769, 771, 774
Центральная нервная система, опухоли 92, 122, 559, 641, 645, 653, 654, 661, 704, 705, 750
Центральная нервная система, перфузия 164
Центральная нервная система, рефлексы 730
Центральная нервная система, угнетение у новорожденных 226, 265, 294
Центральная нервная система, шунт-ассоциированные инфекции 477
Центральные венозные катетеры 149, 313, 444, 473–476, 506, 572, 589, 606
Центральный понтинный миелинолиз 147, 151, 162
Цервицит 457, 460, 461, 505
Цервицит слизисто-гнойный 457, 460
Церебральный паралич 19, 43, 50–54, 92, 239, 269, 277, 283, 284, 288, 293, 559, 564, 699, 729, 753, 796, 797, 812, 814, 817
Церебральный синусно-венозный тромбоз 749, 750, 755, 758
Цереброваскулярные события 623
Цереброгепаторенальный синдром 231, 539
Цереброзидаза 233
Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) 281, 282, 285, 287, 313, 348, 374, 382, 390, 394, 395, 401, 407–410, 420, 421, 462, 470, 475, 478, 483, 489, 492, 494, 503, 504, 619, 644, 645, 653, 660, 733, 752–758, 764, 765
Цереброспинальная жидкость, подтекание 478
Цестоды 489, 492
Цетиризин 349
Цефалексин 352, 428, 443, 455, 468, 781
Цефалоспорины 285, 364–366, 413, 419, 422, 428, 433, 456, 475, 477, 781
Цефалотин 261
Цефдинир 432, 443, 517
Цефиксим 307, 443
Цефотаксим 285, 287, 290, 401, 413, 422, 439, 443, 465, 468, 503, 548
Цефтриаксон 287, 290, 307, 370, 398, 401, 402, 413, 422, 430, 432, 439, 442, 443, 455–460, 465–472, 483, 503, 505, 506
Цианид 179–183
Цианоз 33, 43, 130, 146, 164, 168, 249–251, 255, 256, 261, 264, 266, 269, 270, 277, 278, 284, 291, 308, 309, 338, 348, 391, 400, 434–438, 553, 559, 560, 566, 571, 579, 581, 587, 594, 596–600, 607, 608, 610, 636, 646, 713
Цианоз, периоральный 581
Цианоз, периферический 581, 607
Цианоз, центральный 255, 581, 607
Цикл мочевины 214–217, 221, 226, 227, 235, 237, 513, 561
Циклические антидепрессанты 181–184
Циклоспорин 156, 184, 357, 383, 520, 619, 620, 646, 781, 785
Циклотимическое расстройство 81
Циклофосфамид 333, 357, 382, 383, 387, 538, 647, 648, 652, 656, 659
Цинга 85, 130, 131, 133, 142, 615
Цинк, дефицит 139, 316, 352, 699
Циркадные ритмы 67, 69–72
Цисгендер 100
Цисплатин 154, 647, 648, 656, 659
Цис-ретиноевая кислота (Cis-ретиноевая кислота) 648, 656
Цистатион-β-синтаза 225
Цистиноз 158, 220, 234, 664, 713
Цистиноз, нефропатический 234
Цистит 453, 454, 647, 648, 669, 676
Цистоуретрограмма микционная 676, 678
Цитогенетический анализ 201, 649, 661
Цитозин арабинозид 647
Цитокины 170–173, 313, 314, 317, 320–323, 335–337, 349, 353, 354, 360, 366, 369, 371, 379, 387, 400, 425, 610, 637, 647
Цитокины, синтез 314, 317, 320
Цитомегаловирус 42, 43, 47, 48, 104, 197, 198, 217, 239, 264, 272–276, 284–288, 292, 322–324, 327, 334, 390, 403–406, 416, 417, 420, 423, 426, 427, 439, 440, 452, 458, 471–474, 500–503, 537–540, 546, 550, 606, 614, 619, 631, 636, 643, 649, 686, 741–743, 769, 771

Ч

Частичное тромбопластиновое время 278, 519, 541, 543, 629–637
Частота дыхания 164, 167, 169, 185, 186, 250, 258, 267, 345, 552–554, 562, 581, 623, 754
Частота сердечных сокращений 164, 165, 170, 174, 185, 248–250, 310, 345, 581, 587, 589, 590, 601
Чедиака — Хигаси синдром 325–329, 332, 615
Чейна — Стокса дыхание 151, 554, 757
Человеческий парвовирус B19 409, 538, 619
Человеческий хорионический гонадотропин 102, 198, 210, 239, 243, 299, 300–305, 644, 660, 674, 680, 684, 685, 695, 701–710, 720, 727
Череп 128, 205, 206, 219, 252, 430, 758, 824
Череп, переломы 256, 257, 282, 478, 760–762, 773
Черепные нервы 255, 289, 411, 412, 433, 483, 494, 643, 646, 653, 658, 730–732, 745, 746, 750, 756, 757, 759, 762, 773
Черепные нервы, оценка 731
Черепные нервы, паралич 412, 433, 643, 756–759, 762
Черноногий клещ 482, 485
Чесотка 351, 352, 777, 791–794
Четверной тест 198, 210, 243, 291
Чешуйки 776, 779, 780, 784, 785
Чикунгунья вирус 486
Чрескожные электроды для измерения газообмена 556
Чреспищеводная эхокардиография 445, 486
Чувствительность к лекарственным препаратам 375, 497
Чума 417, 479

Ш

Шагаса, болезнь 287, 417, 481, 604, 638, 640
Шагреневая кожа 768
Шанкр 287, 289, 417, 458, 461, 462
Шарко — Мари — Тута болезнь 745, 813, 814, 825
Швахмана — Даймонда синдром 325, 326, 332, 545
Шейермана кифоз 817–819, 825
Шейный отдел 163, 168, 174–177, 207, 253, 377, 378, 757, 762, 773, 817–821
Шига-подобный токсин 447
Шига-токсин 447, 449, 505, 671

Шигеллез 448, 449, 456
Шизоаффективное расстройство 88
Шизогония 486
Шизофрения 82–90, 204
Шизофреноформное расстройство 87
Шизэнцефалия 770, 771, 774
Шистосомоз 488, 491
Шкала комы Глазго 174, 175, 178, 754, 762, 763
Шницлера синдром 356
Шок, гиповолемический 165, 170–172, 176, 255, 279, 449
Шок, диссоциативный 170–172, 187
Шок, дистрибутивный 165, 170–172
Шок, кардиогенный 165, 170–172
Шпренгеля, деформация 821
Шпринтцена, синдром 192, 204
Штейнерта, болезнь 191
Шумы сердечные 250, 254, 267, 272, 292, 445, 581–584, 591, 596, 600, 603, 607, 608, 612, 623
Шунт, вентрикулоперитонеальный 283, 506, 646, 760, 769
Шунт, портосистемный 217, 543, 544
Шунт, слева направо 570, 585
Шунт, справа налево 256, 585, 599, 602
Шунты в центральной нервной системе, ассоциированные инфекции 477

Щ

Щели 192, 201–206, 266, 269, 339, 379, 428, 436, 477, 554, 556, 562–564, 580, 667
Щелкающий большой палец 823
Щелочи 182
Щелчок выброса 599
Щель глазная 43, 192, 201–206
Щитовидная железа, гормоны 25, 698, 711
Щитовидная железа, заболевания 92, 244, 302, 711, 712, 755
Щитовидная железа, опухоли 716

Э

Эбола вирус 486
Эдрофоний 261, 746
Эзофагит 267, 337, 361, 472, 500, 507–513, 521–529, 549, 588
Эзофагит эозинофильный 337, 361, 507, 511, 513, 522, 523, 529, 549
Эзофагограмма бариевая 555
Эйфория при биполярном расстройстве 81, 90
Экзема 43, 315, 322–325, 333–338, 342, 347, 350–353, 367, 411, 414, 415, 483, 575, 633, 775, 779–784, 791, 793
Экзема, герпетическая 353, 411, 415, 779, 781, 793
Экзема, поствакцинальная 779
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы 545, 547, 574–576
Экзоны 208
Экзостозы 824
Эклампсия 51, 239–245, 260, 263, 279
Экскориации 84, 460, 776, 780, 792, 793
Экссудаты 246, 352, 391, 413, 417, 418, 427, 431–433, 438, 471, 496, 531, 578–580, 776, 779
Экстракорпоральная мембранная оксигенация 169, 173, 270, 285, 292, 602
Экстрапульмональный инфекция 404, 500
Экхимоз 98, 136, 251, 279, 372, 400, 546, 610, 629, 635, 643, 649, 655, 775
Электрокардиография 153, 208, 265, 585, 592, 714, 718
Электроконвульсивная терапия 82
Электролитный дисбаланс 280, 450, 725
Электролиты 6, 93, 94, 129, 130, 143–164, 172, 177, 179, 183, 218, 247, 261, 280, 424, 448–450, 455, 505, 507, 514, 515, 522, 527, 530, 541–543, 573, 574, 589, 590, 637, 644, 649, 652, 663, 667, 671–674, 678, 681, 682, 687–689, 702, 725, 736, 740, 743, 753, 760, 791
Электромиография 383, 387, 560, 734
Электроэнцефалография 48, 67, 69, 88, 90, 560, 734–738, 755
Элерса — Данфоса синдром 98, 192, 384, 385, 388, 630, 749
Эллиптоцитоз 612, 613, 625, 639
Эмансипированные несовершеннолетние 296
Эмболия, легочная 160, 168, 171, 270, 311, 356, 404, 428, 555, 570, 572, 573, 588, 610, 636, 637
Эмболы, септические 413, 446, 572
Эмоциональные аспекты педиатрической практики 15
Эмпатия 16, 22, 103, 294
Эмпиема 420, 421, 429, 432, 441–443, 555, 578–580, 755
Эналаприл 261, 602
Эндоваскулярные инфекции 444
Эндокардит, бактериальный подострый 305, 311, 597, 733
Эндокардит, инфекционный 406, 444, 445, 488, 504, 505, 582, 749
Эндокринная система 302, 683
Эндокринные нарушения 25, 52, 64, 73, 137, 215, 246, 323, 539, 589, 622, 683, 699, 726, 728, 755, 758, 759, 804, 805
Эндометриоз 303, 312
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография 543, 547
Эндоскопия 361, 362, 449, 507–512, 519, 522–534, 543, 549, 549, 556, 564, 800
Эндоскопия капсульная 507, 508, 519, 532–534
Эндотрахеальная интубация 166, 173, 180, 248, 266, 298, 435, 525, 558, 564, 689, 745, 760
Эндофтальмит 470, 471
Эндоцервицит 457, 505
Энергетический дефицит 215, 236, 237
Энзоотическая трансмиссия 485
Энкопрез 63, 72, 455, 507, 516, 517
Энтезит 369, 376, 377, 386
Энтерит 326, 446, 448, 449, 514–518
Энтеробиоз 456, 491
Энтеровирусы 284, 285, 315, 319, 334, 391, 401, 405–410, 420, 423–427, 469, 471, 484, 503, 741
Энтероколит 115, 149, 241, 267, 277–280, 292, 360, 362, 473, 516–518, 632, 636, 671
Энтеропатия, вызванная белками 316
Энтеротоксины 447, 514
Энурез 62, 63, 72, 453, 665, 679, 682
Энурез, вторичный 679, 682
Энурез, первичный 62, 679, 682
Энхондрома 824
Энцефалит 47, 54, 160, 286, 287, 319, 359, 389, 390, 407–412, 418–425, 473, 481–485, 503, 504, 679, 709, 733, 737, 738, 742, 751–759, 766, 771
Энцефалит аутоиммунный 423–425, 504
Энцефаломиелит 358, 407, 423, 733, 743, 751, 755
Энцефаломиелопатия некротизирующая подострая 236, 764, 766
Энцефалопатия гипоксически-ишемическая 247, 258, 281–283, 292, 739, 747, 749
Энцефалопатия печеночная 452, 540–544, 737, 753, 756, 758
Эозинофилия 316, 321–326, 336–338, 342, 343, 348, 355, 390, 441, 448, 490, 491, 633, 779
Эозинофилы 252, 314, 337, 347, 348, 354, 426, 518, 611, 612, 778
Эотаксины 314, 337
Эпиглоттит 428, 434, 435, 504, 562, 563
Эпидуральная аналгезия 186
Эпидуральное кровоизлияние 750, 755, 761
Эпизодический ринит 347
Эпилепсия 9, 51, 70, 88, 90, 709, 729, 735–757, 762–774
Эпилепсия миоклоническая 738, 739, 742
Эпилепсия роландическая 739
Эпилептический синдром 735, 737, 739, 742
Эпилептический статус 282, 740, 754–757, 772
Эписклерит 381, 471
Эпифиз 128, 136, 463, 464, 468, 796–807, 821, 822, 825
Эпифизарная пластинка 369, 463, 464, 469
Эпифизарный хрящ 796
Эпифизеолиз головки бедра 803, 804
Эпифизеолиз плечевой кости 821
Эпштейна — Барр вирус 253, 323, 324, 327, 328, 332, 375, 385, 390, 391, 403–406, 416–427, 451, 458, 471, 473, 502, 503, 538, 604, 606, 614, 615, 619, 626, 631, 642, 643, 649, 651, 652
Эрба — Дюшенна паралич новорожденных 257, 291, 821
Эргокальциферол 132, 135
Эризипелас 405, 413
Эризипелоид 479
Эритема конъюнктивы 374, 386
Эритема, инфекционная (пятая болезнь) 405, 409, 410, 503
Эритема, маргинальная 370, 405
Эритема, мигрирующая 370, 405, 467, 479, 480, 482, 483, 506, 603
Эритема, мультиформная 356, 359, 406, 483, 789–791, 794
Эритема, токсическая 252
Эритема, узловатая 418, 493, 533, 534
Эритробластоз фетальный 264, 273, 275, 279, 636, 693
Эритробластопения транзиторная 613, 619
Эритродермия диффузная 321, 322, 405, 784, 785, 794
Эритроидные клетки 410, 611, 619
Эритроидные колониеобразующие единицы 611
Эритромицин 245, 287, 290, 291, 436, 437, 439, 443, 458, 469–472, 506, 585, 777, 778
Эритропоэз 134, 138, 273, 274, 286, 288, 292, 410, 609, 611, 618–622, 639
Эритропоэтин 242, 271, 272, 275, 278, 610, 611, 663, 664, 673, 674
Эритроцитарная фаза жизненного цикла плазмодия 486
Эритроцитарные аплазии 410, 623
Эритроциты, выработка 272, 611, 614, 639, 664
Эритроциты, переливание 619, 623, 624, 638–640
Эритроциты, Р антиген 410, 637
Эритроциты, упакованные 165, 264, 274, 519, 612, 619, 637, 638, 640, 646
Эрлихиоз 327, 403–406, 478, 480, 484, 485, 506
Эрозия 182, 308, 312, 370, 378–380, 429, 493, 520, 527, 567, 685, 705, 776, 779, 781, 790, 791
Этанерцепт 378
Этика в здравоохранении 17
Этиленгликоль 65, 66, 158, 159, 181–185, 325, 514, 517, 576
Этические принципы 17, 21, 22
Этоногестрел 304, 305
Этопозид 619, 647, 648, 652, 656, 659
Эуволемическая гипонатриемия 151
Эффект основателя 219
Эхинококк 491, 492
Эхокардиография 33, 208, 218, 270, 374, 375, 445, 446, 571, 572, 585, 586, 589, 595–607, 675
Эхокардиография, чреспищеводная 445, 586

Ю

Ювенильные полипы 518
Ювенильный анкилозирующий спондилит 377, 378
Ювенильный дерматомиозит 369, 373, 379, 382, 383, 387, 404
Ювенильный идиопатический артрит 369–379, 387, 404, 419, 467, 483, 644, 649, 699, 797, 810, 819
Ювенильный папилломатоз гортани 564
Ювенильный ревматоидный артрит 369, 375, 582
Юинга саркома 404, 641–647, 650, 658–662, 810
Юношеский диабет с поздним дебютом 686, 693

Я

Ядерная желтуха 48, 50, 51, 54, 140, 261, 276, 277, 753
Ядерные эритроциты 611, 627
Язва двенадцатиперстной кишки 511
Язва пептическая 308, 513, 527, 528, 548, 647, 691
Язвенная болезнь 512, 527, 528, 691
Язвенный колит 404, 511, 516, 532–534
Язвы 56, 165, 186, 380, 458, 470, 500, 508, 525–528, 533, 610, 623, 788
Язвы во рту 56, 362, 610
Язвы генитальные 458
Язвы медикаментозные 525, 526
Язвы на ногах 623
Языковое развитие 30, 31, 46, 49, 50, 52, 86, 106, 744
Языковые и речевые нарушения 49
Яички, деторсия и фиксация 680
Яички, неопустившиеся 680
Яичники, недостаточность 197, 301
Яриша — Герксгеймера реакция 462

ЛУЧШИЕ КНИГИ О БИЗНЕСЕ С ЛОГОТИПОМ ВАШЕЙ КОМПАНИИ? ЛЕГКО!

Удивить своих клиентов, бизнес-партнеров, сделать памятный подарок сотрудникам и рассказать о своей компании читателям бизнес-литературы? Приглашаем стать партнерами выпуска актуальных и популярных книг. О вашей компании узнает наиболее активная аудитория.

ПАРТНЕРСКИЕ ОПЦИИ:

- Специальный тираж уже существующих книг с логотипом вашей компании.
- Размещение логотипа на супер-обложке для малых тиражей (от 30 штук).
- Поддержка выхода новинки, которая ранее не была доступна читателям (50 книг в подарок).

ПАРТНЕРСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Рекламная полоса о вашей компании внутри книги.
- Вступительное слово в книге от первых лиц компании-партнера.
- Обращение первых лиц на суперобложке.
- Отзыв на обороте обложки вложение информационных материалов о вашей компании (закладки, листовки, мини-буклеты).



У вас есть возможность обсудить свои пожелания с менеджерами корпоративных продаж. Как?

Звоните:
+7 495 411 68 59, доб. 2261

Заходите на сайт:
eksmo.ru/b2b

Все права защищены. Книга или любая ее часть не может быть скопирована, воспроизведена в электронной или механической форме, в виде фотокопии, записи в память ЭВМ, репродукции или каким-либо иным способом, а также использована в любой информационной системе без получения разрешения от издателя. Копирование, воспроизведение и иное использование книги или ее части без согласия издателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.

Научное издание

МЕДИЦИНСКИЙ АТЛАС: КУЛЬТОВЫЙ БЕСТСЕЛЛЕР

Маркданте Карен
Клигман Роберт

ОСНОВЫ ПЕДИАТРИИ ПО НЕЛЬСОНУ

Главный редактор *Р. Фасхутдинов*
Начальник отдела *Т. Решетник*
Руководитель медицинского направления *О. Шестова*
Ответственный редактор *Д. Никищенко*
Художественный редактор *Е. Анисина*
Компьютерная верстка *С. Терентьева*
Корректоры *О. Пономарев, В. Елетина, К. Буравов*

Страна происхождения: Российская Федерация
Шығарылған елі: Ресей Федерациясы

В оформлении переплета использованы иллюстрации:
shmel, s_maria / Shutterstock.com
Используется по лицензии от Shutterstock.com

ООО «Издательство «Эксмо»
123308, Россия, город Москва, улица Зорге, дом 1, строение 1, этаж 20, каб. 2013.
Тел.: 8 (495) 411-68-86.
Home page: www.eksmo.ru E-mail: info@eksmo.ru
Өндіруші: «ЭКСМО» АҚБ Баспасы,
123308, Ресей, қала Мәскеу, Зорге көшесі, 1 үй, 1 ғимарат, 20 қабат, офис 2013 ж.
Тел.: 8 (495) 411-68-86.
Home page: www.eksmo.ru E-mail: info@eksmo.ru.
Тауар белгісі: «Эксмо»
Интернет-магазин : www.book24.ru

Интернет-магазин : www.book24.kz
Интернет-дүкен : www.book24.kz
Импортёр в Республику Казахстан ТОО «РДЦ-Алматы».
Қазақстан Республикасындағы импорттаушы «РДЦ-Алматы» ЖШС.
Дистрибьютор и представитель по приему претензий на продукцию,
в Республике Казахстан: ТОО «РДЦ-Алматы»
Қазақстан Республикасында дистрибьютор және өнім бойынша арыз-талаптарды қабылдаушының өкілі «РДЦ-Алматы» ЖШС,
Алматы қ., Домбровский көш., 3«а», литер Б, офис 1.
Тел.: 8 (727) 251-59-90/91/92; E-mail: RDC-Almaty@eksmo.kz
Өнімнің жарамдылық мерзімі шектелмеген.
Сертификация туралы ақпарат сайтта: www.eksmo.ru/certification

Сведения о подтверждении соответствия издания согласно законодательству РФ о техническом регулировании можно получить на сайте Издательства «Эксмо» www.eksmo.ru/certification
Өндірген мемлекет: Ресей. Сертификация қарастырылмаған

Дата изготовления / Подписано в печать 02.04.2021. Формат 60x90 $^{1}/_{8}$.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 106,0.
Тираж экз. Заказ

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К НАМ!

eksmo.ru

МЫ В СОЦСЕТЯХ:
eksmolive
eksmo
eksmolive
eksmo.ru
eksmo_live
eksmo_live

ISBN 978-5-04-099031-3



16+

ЧИТАЙ ГОРОД

В электронном виде книги издательства вы можете купить на www.litres.ru

ЛитРес: один клик до книг

Москва. ООО «Торговый Дом «Эксмо»
Адрес: 123308, г. Москва, ул. Зорге, д.1, строение 1.
Телефон: +7 (495) 411-50-74. **E-mail:** reception@eksmo-sale.ru

По вопросам приобретения книг «Эксмо» зарубежными оптовыми покупателями обращаться в отдел зарубежных продаж ТД «Эксмо»
E-mail: **international@eksmo-sale.ru**

International Sales: International wholesale customers should contact Foreign Sales Department of Trading House «Eksmo» for their orders.
international@eksmo-sale.ru

По вопросам заказа книг корпоративным клиентам, в том числе в специальном оформлении, обращаться по тел.: +7 (495) 411-68-59, доб. 2261.
E-mail: **ivanova.ey@eksmo.ru**

Оптовая торговля бумажно-беловыми и канцелярскими товарами для школы и офиса «Канц-Эксмо»:
Компания «Канц-Эксмо»: 142702, Московская обл., Ленинский р-н, г. Видное-2, Белокаменное ш., д. 1, а/я 5. Тел./факс: +7 (495) 745-28-87 (многоканальный).
e-mail: **kanc@eksmo-sale.ru**, сайт: www.**kanc-eksmo.ru**

Филиал «Торгового Дома «Эксмо» в Нижнем Новгороде
Адрес: 603094, г. Нижний Новгород, улица Карпинского, д. 29, бизнес-парк «Грин Плаза»
Телефон: +7 (831) 216-15-91 (92, 93, 94). **E-mail**: reception@eksmonn.ru

Филиал ООО «Издательство «Эксмо» в г. Санкт-Петербурге
Адрес: 192029, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской обороны, д. 84, лит. «Е»
Телефон: +7 (812) 365-46-03 / 04. **E-mail**: server@szko.ru

Филиал ООО «Издательство «Эксмо» в г. Екатеринбурге
Адрес: 620024, г. Екатеринбург, ул. Новинская, д. 2щ
Телефон: +7 (343) 272-72-01 (02/03/04/05/06/08)

Филиал ООО «Издательство «Эксмо» в г. Самаре
Адрес: 443052, г. Самара, пр-т Кирова, д. 75/1, лит. «Е»
Телефон: +7 (846) 207-55-50. **E-mail**: RDC-samara@mail.ru

Филиал ООО «Издательство «Эксмо» в г. Ростове-на-Дону
Адрес: 344023, г. Ростов-на-Дону, ул. Страны Советов, 44А
Телефон: +7(863) 303-62-10. **E-mail**: info@rnd.eksmo.ru

Филиал ООО «Издательство «Эксмо» в г. Новосибирске
Адрес: 630015, г. Новосибирск, Комбинатский пер., д. 3
Телефон: +7(383) 289-91-42. E-mail: eksmo-nsk@yandex.ru

Обособленное подразделение в г. Хабаровске
Фактический адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Фрунзе, 22, оф. 703
Почтовый адрес: 680020, г. Хабаровск, А/Я 1006
Телефон: (4212) 910-120, 910-211. **E-mail**: eksmo-khv@mail.ru

Филиал ООО «Издательство «Эксмо» в г. Тюмени
Центр оптово-розничных продаж Cash&Carry в г. Тюмени
Адрес: 625022, г. Тюмень, ул. Пермякова, 1а, 2 этаж. ТЦ «Перестрой-ка»
Ежедневно с 9.00 до 20.00. Телефон: 8 (3452) 21-53-96

Республика Беларусь: ООО «ЭКСМО АСТ Си энд Си»
Центр оптово-розничных продаж Cash&Carry в г. Минске
Адрес: 220014, Республика Беларусь, г. Минск, проспект Жукова, 44, пом. 1-17, ТЦ «Outleto»
Телефон: +375 17 251-40-23; +375 44 581-81-92
Режим работы: с 10.00 до 22.00. **E-mail:** exmoast@yandex.by

Казахстан: «РДЦ Алматы»
Адрес: 050039, г. Алматы, ул. Домбровского, 3А
Телефон: +7 (727) 251-58-12, 251-59-90 (91,92,99). E-mail: RDC-Almaty@eksmo.kz

Украина: ООО «Форс Украина»
Адрес: 04073, г. Киев, ул. Вербовая, 17а
Телефон: +38 (044) 290-99-44, (067) 536-33-22. **E-mail**: sales@forsukraine.com

Полный ассортимент продукции ООО «Издательство «Эксмо» можно приобрести в книжных магазинах «Читай-город» и заказать в интернет-магазине: www.chitai-gorod.ru.
Телефон единой справочной службы: 8 (800) 444-8-444. Звонок по России бесплатный.

Интернет-магазин ООО «Издательство «Эксмо»
www.book24.ru
Розничная продажа книг с доставкой по всему миру.
Тел.: +7 (495) 745-89-14. E-mail: **imarket@eksmo-sale.ru**

book 24.ru
Официальный интернет-магазин издательской группы "ЭКСМО-АСТ"

КАРЕН МАРКДАНТЕ

Профессор педиатрии и заместитель завкафедрой педиатрии и декана по учебной программе Медицинского колледжа Висконсина; педагог, врач-педиатр и автор множества научных статей, научный редактор профессиональной литературы. Лауреат президентской премии за разработку показателей качества Общества детской реаниматологии и член Общества ученых-преподавателей.

РОБЕРТ КЛИГМАН

Профессор, врач-педиатр, занимал пост заведующего педиатрическим отделением детской больницы Висконсина, исполнительный вице-президент детского научно-исследовательского института. В настоящее время является почетным председателем Медицинского колледжа Висконсина, занимается обучением студентов, ординаторов и стипендиатов, а также руководит программой помощи детям с редкими и недиагностированными заболеваниями.

Обновленное, 8-е издание книги «Основы педиатрии по Нельсону» содержит полномасштабный обзор основных аспектов педиатрии, краткие сведения по детским болезням, их профилактике, диагностике и лечению, а также описывает последние достижения и открытия в исследовании детских заболеваний. Удобная навигация, четко структурированные разделы дополнены списками рекомендованной к прочтению для углубления в тему литературы, а также выводами для практикующего врача – ключевыми клиническими моментами и информацией о лечении.

«Невозможно все держать в голове, врачу ежедневно требуется подручный источник информации: вспомнить, какие анализы нужно назначить при подозрении на гемолитико-уремический синдром, что общего между винным пятном около глаза и эпилепсией или чем отличается синдром Ретта от синдрома Туретта.

Короткие и емкие главы этой книги будут удобны и интересны коллегам и принесут много пользы как врачам, так и их пациентам».

Сергей БУТРИЙ,
практикующий врач-педиатр, автор популярного блога о доказательной педиатрии «Заметки детского врача», автор книг «Здоровье ребенка» и «Современные родители»

ISBN 978-5-04-099031-3