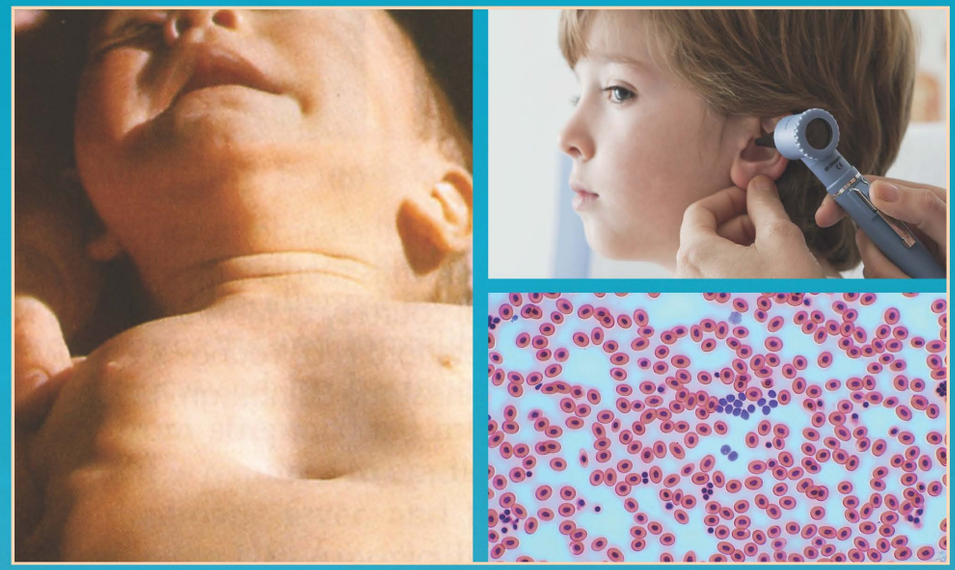
ПЕДИАТРИЯ

В пяти томах

Под редакцией
доктора медицинских наук ***Д.Ю. Овсянникова***

ТОМ 2
Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология



Москва
Российский университет дружбы народов
2022

2

ПЕДИАТРИЯ

9 785209 110767

ПЕДИАТРИЯ

Учебник

В пяти томах

Под редакцией
доктора медицинских наук ***Д.Ю. Овсянникова***

ТОМ 2
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ

Москва
Российский университет дружбы народов
2022

УДК 616-053.2-07-08-09(075.8)
ББК 57.3я73
П24

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Рецензенты:
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ
профессор кафедры и клиники детских болезней имени М.С. Маслова
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ *Н.П. Шабалов;*
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой
факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России *Е.Г. Фурман*

Авторы:
Д.Ю. Овсянников *(пп. 4.1–4.3, 4.5–4.8, 4.10–4.12, 5.1–5.4, 5.7, 5.8),*
Е.В. Бойцова *(пп. 4.1, 4.10),* ***Н.И. Стуклов*** *(пп. 5.1, 5.4, 5.6),*
Л.Г. Кузьменко *(пп. 5.1–5.3, 5.7),* ***О.В. Алексеева*** *(п. 4.1),* ***Ф.Э. Ахвердиева*** *(п. 4.3),*
И.К. Ашерова *(п. 4.9),* ***Ш.А. Гитинов*** *(п. 4.10),* ***И.В. Давыдова*** *(п. 4.3),*
М. Даниэл-Абу *(п. 4.11),* ***Е.А. Дегтярева*** *(п. 4.1),*
М.А. Жесткова *(пп. 4.1, 4.2, 4.11, 4.12),* ***М.Г. Кантемирова*** *(п. 5.5),*
М.А. Карнаушкина *(п. 4.1),* ***М.А. Карпенко*** *(пп. 4.1, 4.2, 4.8, 4.11),*
А.К. Константинова *(п. 4.1),* ***И.В. Кршеминская*** *(пп. 4.4, 4.7),* ***В.Н. Ларина*** *(п. 5.3),*
Е.В. Макаренко *(пп. 4.1, 5.5, 5.8),* ***Т.И. Назарова*** *(п. 4.3),* ***Ю.Ю. Новикова*** *(п. 4.1),*
Н.А. Петрова *(п. 4.1),* ***Е.С. Петряйкина*** *(п. 4.10),* ***А.А. Поляков*** *(п. 4.4),*
А.Д. Струтынская *(п. 4.1),* ***П.А. Фролов*** *(пп. 4.1, 4.2, 4.12)*

П24 **Педиатрия** : учебник : в 5 томах / под редакцией д-ра мед. наук Д. Ю. Овсянникова. – Москва : РУДН, 2021– .
ISBN 978-5-209-09652-8
Том 2 : Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, Н. И. Стуклов [и др.]. – 2022. – 592 с. : ил.
ISBN 978-5-209-11076-7

Учебник содержит современные сведения об особенностях детского возраста, эпидемиологии, этиологии, патогенезе, патоморфологии, клинической картине, диагностике, диагностических критериях, дифференциальной диагностике, терапии, профилактике и прогнозе важнейших детских болезней. Во втором томе представлена информация о развитии, возрастных особенностях, методике обследования, семиотике заболеваний систем органов дыхания, крови, лимфоидной системы и иммунитета у детей. Подробно описаны основные острые и хронические респираторные, гематологические заболевания и синдромы. Отдельные параграфы посвящены дыхательной недостаточности, небулайзерной терапии, иммунодефицитам.

Издание предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», ординаторов, аспирантов, слушателей системы непрерывного медицинского образования.

ISBN 978-5-209-11076-7 (т. 2)
ISBN 978-5-209-09652-8

© Коллектив авторов, 2022
© Овсянников Д.Ю., ред., 2022
© Российский университет дружбы народов, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений ……..… 6

Глава 4. Оториноларингология и пульмонология …… 11

4.1. Пропедевтика заболеваний органов дыхания у детей …… 11

4.1.1. Развитие, возрастные особенности органов дыхания у детей и их клиническое значение (*Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В.*) …… 12

4.1.2. Основные респираторные симптомы (*Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Макаренко Е.В.*) ... 44

4.1.3. Методика обследования и семиотика поражений органов дыхания (*Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Новикова Ю.Ю., Жесткова М.А., Макаренко Е.В., Алексеева О.В., Константинова А.К.*) …….. 71

4.1.4. Лучевая диагностика заболеваний легких (*Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Овсянников Д.Ю.*) ……. 97

4.1.5. Основные респираторные синдромы (*Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Дегтярева Е.А., Фролов П.А., Карпенко М.А., Петрова Н.А.*) ……... 120

4.2. Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (*Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Жесткова М.А., Фролов П.А.*) …….. 181

4.3. Небулайзерная терапия (*Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Давыдова И.В., Ахвердиева Ф.Э.*) …….. 202

4.4. Острый средний отит (*Кршеминская И.В., Поляков А.А.*) ……..214

4.5. Вирусный и рецидивирующий круп (*Овсянников Д.Ю.*) ……. 224

4.6. Эпиглоттит (супраглоттит) (*Овсянников Д.Ю.*) ….. 240

4.7. Острый бронхиолит (*Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В.*) …… 244
4.8. Пневмонии (*Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А.*) ….. 264
4.9. Муковисцидоз (*Ашерова И.К.*) ……. 314
4.10. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит (*Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Петряйкина Е.С.*) …… 342
4.11. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (*Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Карпенко М.А., Даниэл-Абу М.*) …… 352
4.12. Бронхоэктазы (*Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Фролов П.А.*) …….. 359

Глава 5. Гематология и иммунология ……. 374
5.1. Пропедевтика гематологических заболеваний у детей …… 374
5.1.1. Развитие, возрастные особенности системы крови у детей и их клиническое значение (*Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г.*) …… 374
5.1.2. Методика обследования и семиотика поражений системы крови (*Овсянников Д.Ю., Стуклов Н.И.*) ……... 387
5.1.3. Интерпретация общего клинического анализа крови (*Овсянников Д.Ю.*) …… 402
5.2. Пропедевтика заболеваний лимфоидной системы у детей (*Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г.*) ……... 410
5.2.1. Костный мозг …….. 411
5.2.2. Тимус (вилочковая железа) ……... 412
5.2.3. Селезенка …… 421
5.2.4. Лимфатические узлы …….. 425
5.2.5. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками ……. 433
5.3. Развитие, возрастные особенности иммунитета у детей и их клиническое значение (*Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Ларина В.Н.*) …….. 435

5.4. Анемии (*Стуклов Н.И.*) 462
5.4.1. Классификация 463
5.4.2. Врожденные апластические анемии 468
5.4.3. Железодефицитная анемия (*Стуклов Н.В., Овсянников Д.Ю.*) 476
5.4.4. Анемия хронической болезни 486
5.4.5. Наследственный сфероцитоз 490
5.4.6. Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы ... 495
5.4.7. Серповидно-клеточная анемия 500
5.4.8. Талассемии 508
5.5. Иммунная тромбоцитопения (*Макаренко Е.В., Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г.*) 516
5.6. Наследственные коагулопатии (*Стуклов Н.И.*) 530
5.6.1. Гемофилия 530
5.6.2. Болезнь Виллебранда 536
5.7. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (*Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г.*) 541
5.8. Иммунодефициты (*Овсянников Д.Ю., Макаренко Е.В.*) 552

Список основной использованной литературы 567

Описание и программа курса «Педиатрия» 587

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДБ – анемия Даймонда–Блекфана
АКДС-вакцина – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
Алло-ТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга
АФ – анемия Фанкони
АФС – антифосфолипидный синдром
АХБ – анемия хронической болезни
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БВ – болезнь Виллебранда
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БОС – бронхообструктивный синдром
БЦЖ – противотуберкулезная вакцина (бацилла Кальметта–Герена)
БЭ – бронхоэктазы
ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ВПС – врожденный порок сердца
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
ГКС – глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГСБЛ – гипертензионная сосудистая болезнь легких
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДК – длительная домашняя кислородотерапия
ДЖ – дефицит железа
ДН – дыхательная недостаточность
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
ДСЛ – диффузионная способность легких
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГВВ – иммуноглобулин для внутривенного введения
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИЛ – интерлейкин
ИЛАГ – изолированная легочная артериальная гипертензия
ИТП – иммунная тромбоцитопения
ИФН – интерферон
КОС – кислотно-основное состояние
КТ – компьютерная томография
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛФК – лечебная физкультура
МВ – муковисцидоз
МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости
МДС – миелодиспластический синдром
МОС$_{25, 50, 75}$ – максимальная объемная скорость в точке 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НТЖ – насыщение трансферрина железом
НЭК – нейроэндокринные клетки
НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев
ОБ – облитерирующий бронхиолит
ОЕЛ – общая емкость легких
ООЛ – остаточный объем легких
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПЖ – поджелудочная железа
ПКТ – прокальцитонин
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПСГ – полисомнография
ПТВ – протромбиновое время
ПЦД – первичная цилиарная дискинезия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс-синдром
РНК – рибонуклеиновая кислота
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СЖ – сывороточное железо
СКА – серповидно-клеточная анемия
СКВ – системная красная волчанка
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром первичного иммунодефицита
СРБ – С-реактивный белок
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
СЦВГ – синдром центральной врожденной гиповентиляции
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТФРβ – трансформирующий фактор роста β
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
фл – фемтолитр ($мкм^3$)
ФНОα – фактор некроза опухолей α
ФС – ферритин сыворотки
ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
ХЗЛ – хроническое заболевание легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система
ЦП – цветовой показатель
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ATS – American Thoracic Society – Американское торакальное общество
Bcc – *Burkholderia cepacia* complex
BE – base excess – дефицит или избыток оснований
CD – cluster of differentiation **–** кластер дифференцировки
CO – монооксид углерода
CO_2 – двуокись углерода
COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 – новая коронавирусная инфекция
CPAP – continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях
FVIII – фактор свертывания крови VIII
FIX – фактор свертывания крови IX
Fc – постоянный фрагмент иммуноглобулина
FiO_2 – fraction of inspired oxygen – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом вооздухе
Hb – гемоглобин
HbA – вариант гемоглобина здорового взрослого человека
HbA2 – вариант гемоглобина здорового взрослого человека
HbCO – карбоксигемоглобин
HbF – фетальный гемоглобин
HbH – аномальный гемоглобин H (β_4-тетрамер)
HbO_2 – оксигемоглобин
HbS – аномальный гемоглобин S
Ig – иммуноглобулин
MAP – mean airway pressure – среднее давление в дыхательных путях
MCH – mean corpuscular hemoglobin – среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCV – mean corpuscular volume – средний объем эритроцита

MRSA – метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*
NK-клетки – nature killer – клетки естественные киллеры
NO – оксид азота
O_2 – кислород
$PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови
pH – pondus Hydrogenii – водородный показатель
REM – rapid eye movement – быстрые движения глаз
RDW – red blood cell distribution width – степень анизоцитоза эритроцитов
SaO_2 – arterial saturation O_2 – сатурация (насыщение гемоглобина кислородом) артериальной крови
SpO_2 – peripheral saturation O_2 – периферическая сатурация (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови)
Th – T-helper – Т-хелпер
vWF – фактор Виллебранда

ГЛАВА 4
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ И ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4.1. Пропедевтика заболеваний органов дыхания у детей

Пропедевтика (от греч. *pro* – перед, *paedeu* – обучать, воспитывать) – вступительный курс, предварительное обучение, введение в обучение. Пропедевтика детских болезней – это базисные знания педиатрии, включающие:

1) закономерности роста и развития ребенка, его органов и систем;

2) возрастные анатомо-физиологические, гистологические, биохимические особенности всех органов и систем детского организма, начиная с внутриутробного периода, в их связи с этиологией, патогенезом, патоморфологией, клинической картиной, терапией и профилактикой отдельных заболеваний (этим пропедевтика детских болезней, основы которой были заложены трудами Н.П. Гундобина, отличается от пропедевтики внутренних болезней);

3) методику сбора анамнеза, непосредственного исследования (осмотр, пальпация, аускультация, перкуссия) с целью выявления у пациента отдельных признаков заболевания (симптомов) и групп связанных симптомов (синдромов), составляющих знания о семиотике отдельных заболеваний;

4) определение показаний к проведению лабораторно-инструментальных методов обследования и интерпретацию их результатов.

В данном учебнике параграфы, посвященные пропедевтике детских болезней, размещены в соответствующих главах по разделам педиатрии.

4.1.1. Развитие, возрастные особенности органов дыхания у детей и их клиническое значение

Дыхательная система состоит из следующих развивающихся и созревающих в разном темпе компонентов:

1) верхних воздухоносных путей (полость носа, придаточные пазухи носа, носоглотка, ротоглотка, гортань);

2) нижних воздухоносных путей (трахея и бронхи);

3) паренхимы легких, включая легочную и бронхиальные сосудистые сети;

4) плевры и ее полостей;

5) аппарата, обеспечивающего дыхательные движения (ребра с прилегающими костными образованиями, дыхательные мышцы – межреберные, брюшной стенки и диафрагма);

6) дыхательного центра, локализованного в стволе головного мозга, центральных и периферических хемо- и механорецепторов и нервов (диафрагмальный, межреберные, подъязычный и блуждающий), обеспечивающих дыхание.

Развитие легких и его нарушения

Развитие дыхательной системы человека представляет собой многоуровневый процесс, в результате которого формируется сложная морфологическая и функциональная структура, основной функцией которой является газообмен. Морфогенез легких в основном зависит от взаимодействия между легочной энтодермой и окружающей ее мезодермой. Эти взаимодействия строго регулируются во время внутриутробного развития, и любой дефект — генетический или эпигенетический — может привести к формированию различной легочной патологии в постнатальном периоде. Развитие дыхательной системы человека проходит несколько последовательных, связанных между собой стадий или периодов, выделенных,

прежде всего, на основании морфологических критериев. Нарушения во время внутриутробного развития могут привести к формированию врожденных пороков легкого или другим врожденным заболеваниям. Нормальное развитие легких, одновременно с которым происходит и развитие легочных сосудов, включает шесть стадий, охватывающих антеи постнатальный онтогенез. Нарушения развития на каждой из данных стадий сопровождаются соответствующими патологическими состояниями (табл. 4.1).

Эмбриональная стадия. Закладка органов дыхания происходит у человека в конце 3-й недели эмбрионального развития. Органы дыхания являются производными пищеварительной трубки. В каудальной части первичной глотки, в центре ее вентральной стенки, формируется ларинготрахеальная борозда, выстланная энтодермой. Через несколько дней каудальный конец ларинготрахеальной борозды увеличивается в размерах и раздваивается за счет клеточной пролиферации, формируя так называемые первичные бронхиолярные (бронхолегочные) почки, которые внедряются в окружающую мезенхиму. В возрасте 28–32 дней бронхиолярные почки увеличиваются в размерах и происходит второй этап разветвления с формированием закладки первичных долевых почек, третий этап разветвления приводит к формированию структур, которые в зрелых легких будут соответствовать долям и сегментам. Одновременно с этими этапами краниальная порция зачатка является основой для формирования трахеи и гортани, которые к концу данного этапа отделяются от пищевода трахеоэзофагеальной перегородкой.

Таблица 4.1

Стадии развития легких, их морфологическая характеристика и результат нарушения [по Шамсиеву С.Ш., Шабалову Н.П., 1986; Вауэру Р., 2011; Банклари Э., 2015, с дополнениями]

Стадия	Возраст	Формирование структур легкого	Рост сосудов	Результат нарушения
Эмбриональная	3–7 недель гестации	Из выроста вентральной стенки передней кишки формируются проксимальные структуры респираторного тракта: трахея, главные бронхи, 5 долей и 18 основных долек, крупные дыхательные пути	Васкулогенез в незрелой мезенхиме; ветви легочных артерий образуются из 6-й пары артериальных жаберных дуг, вены как отростки от левого предсердия	Атрезия гортани, трахеи или пищевода, стеноз трахеи, трахеопищеводный свищ, легочная агенезия, артериовенозная мальформация, врожденные легочные кисты (включая бронхогенные кисты)
Псевдогландулярная	5–16 недель гестации	Деление дыхательных путей, формирование проводящих дыхательных путей, терминальных бронхиол, 16 уровней разветвления дыхательных путей	Ветвление крупный артерий легких параллельно с ветвлением дыхательных путей; появление лимфатических сосудов	Ацинарная дисплазия, секвестрация легкого, врожденный порок развития нижних дыхательных путей (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация), врожденная диафрагмальная грыжа, легочная гипоплазия, врожденная лобарная эмфизема, синдром Вильямса–Кэмпбелла, врожденный стеноз бронха, синдром Мунье–Куна (трахеобронхомегалия)

Продолжение табл. 4.1

Стадия	Возраст	Формирование структур легкого	Рост сосудов	Результат нарушения
Каналикулярная	17–26 недель гестации	Превращение дистальных дыхательных путей в окончательный первичный ацинус, состоящий из респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и рудиментарных альвеол, разветвление до 23-го уровня	Повышенная пролиферация сосудов и их организация в капиллярную сеть вокруг воздушных пространств	Легочная гипоплазия, врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным местоположением легочных вен, гипоплазия легкого, легочная гипертензия
Саккулярная	24–36 недель гестации	Расширение ацинарных трубочек, истончение их стенок, увеличение числа мешочков, начало формирования перегородок	Заметное разрастание сосудов с истончением и сгущением мезенхимы; тонкий барьер «воздух–кровь»; двойная капиллярная сеть в перегородке	Легочная гипоплазия, РДС новорожденных, БЛД, легочная гипертензия

Окончание табл. 4.1

Стадия	Возраст	Формирование структур легкого	Рост сосудов	Результат нарушения
Альвеолярная	С 36 недель гестации до 2–3 лет постнатальной жизни	Вторичные перегородки внутри мешочков, относительно толстые альвеолярные перегородки	Ускорение роста сосудов, слияние двойной капиллярной сети с истончением перегородки	Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогеноз; нарушение альвеоляризации, роста бронхиол, бронхиальная гиперреактивность, ремоделирование стенки бронхов вследствие легочной инфекции, ИВЛ, другой респираторной терапии, пассивного курения
Постнатального созревания	От 3 до 18 лет после рождения	Формирование новых альвеол, истончение альвеолярных перегородок	Заметный рост и ремоделирование сосудов, так как площадь поверхности увеличивается более чем в 20 раз	Постнатальные нарушения развития, бронхиальная гиперреактивность вследствие пассивного и активного курения

Псевдогландулярная (псевдожелезистая) стадия. На этом этапе легкое выглядит как железа, что и определяет название стадии. Псевдожелезистая стадия протекает с 6-й по 16-ю неделю внутриутробного развития. На этой стадии продолжаются рост и ветвление первичных бронхов. Конечным этапом этого ветвления (дихотомического и латерального) является образование 16 генераций бронхов. Дистальные отделы ветвящихся первичных бронхов и их генераций образуют в дистальных отделах так называемые терминальные почки, представляющие собой группы активно пролиферирующих клеток. Формирующаяся капиллярная сеть соединяется с артериями и венами. На данном этапе контакта немногочисленных кровеносных капилляров, лежащих в мезенхиме, и первичных бронхов еще не происходит. Эпителий бронхов цилиндрический с рудиментарными ресничками. Гладкие мышцы бронхов появляются на 6–8-й неделе гестации, на 8–12-й неделе в трахее и бронхах появляются хрящи, на 10-й неделе в трахее появляются железы. На 8-й неделе иммуногистохимическими методами обнаруживаются легочные нейроэндокринные клетки. С 16-й недели гестации обнаруживаются внутриэпителиальные лимфоциты.

Каналикулярная стадия. На данной стадии просвет дыхательных путей расширяется, увеличивается количество капилляров, формируются респираторные бронхиолы и альвеолярные протоки, появляются альвеолярные мешочки. Клетки эпителия дифференцируются на альвеолоциты I и II типов, появляется альвеолярно-капиллярная мембрана. На этой стадии выявляются примитивные ацинусы, состоящие из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Формируется аэрогематический барьер: за счет истончения интерстиция происходит сближение примитивных ацинусов между собой, капиллярная сеть окружает развивающиеся ацинусы и приближается к воздушному пространству, образуя контакт с эпителием. Одним из ключевых моментов на этой стадии является дифференциация альвеолоцитов I типа в

альвеолоциты II типа. Альвеолоциты II типа, начинающие синтезировать сурфактант, находятся в фазе становления, и их можно обнаружить в дистальных отделах воздухоносных путей. Резко разрастается капиллярное звено, проникая в легочную паренхиму. К концу этого периода легкое способно осуществлять газообмен, хотя дефицит сурфактанта резко повышает риск респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных. Считается, что до 22 недель внутриутробного развития площадь поверхности газообмена в дистальных отделах легких недостаточна для надежной оксигенации и вентиляции даже при наличии сурфактанта. В настоящее время интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) возможны у недоношенных новорожденных начиная с 22 недель внутриутробного развития. Именно на этапе формирования первичного аэрогематического барьера незрелые легкие наиболее чувствительны к гипоксии, а дефицит сурфактанта резко повышает риск РДС у новорожденных.

Саккулярная (мешотчатая) стадия. Терминальные ацинарные трубочки на периферии легких продолжают ветвиться, резко увеличивая площадь воздушного пространства. Созревают альвеолоциты II типа, продуцирующие сурфактант. Альвеолоциты I типа дифференцируются и обеспечивают рост дистальной поверхности легких, увеличивая эффективную площадь газообмена. Появляются гребни с эластическими волокнами, которые делят альвеолярные мешочки на альвеолы, истончается мезенхима. Увеличение числа альвеол сопровождается развитием микроваскулярной структуры внутри ацинуса, капилляры приближаются к альвеолоцитам I типа. В эту стадию уменьшается содержание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, сокращается расстояние диффузии между воздушным пространством и капиллярным руслом. Переход от каналикулярной к саккулярной стадии в развитии легких отмечает порог жизнеспособности недоношенного плода. Синтез сурфактанта начинается с 22–24-й недели гестации и нарастает к рождению, этот

процесс чувствителен к гипоксии, гипотермии и ацидозу, поэтому у недоношенных детей имеется не только снижение синтеза сурфактанта, но и быстро истощается пул имеющегося сурфактанта. Недостаток и нарушения синтеза сурфактанта играют важную патогенетическую роль в развитии РДС новорожденных (подробнее см. параграф 2.6). Главная функция легких в период внутриутробного развития – это образование фетальной легочной жидкости, изливающейся через трахею, рот или нос в амниотическую жидкость. В условиях усиленного дренажа фетальной легочной жидкости или при маловодии развивается гипоплазия легких. После рождения фетальная легочная жидкость подвергается резорбции, нарушение этого процесса приводит к транзиторному тахипноэ новорожденных (подробнее см. параграф 2.4). Первые дыхательные движения регистрируются у 7-месячного плода, они необходимы для стимуляции развития дыхательных мышц.

Нарушение развития легкого на каналикулярной и саккулярной стадиях сопровождается гипоплазией легкого, представляющей собой нарушение развития периферических отделов бронхиального дерева, легочных сосудов (что сопровождается легочной гипертензией) и альвеолярной ткани, в ряде случаев сочетающейся с пролиферацией интерстициальной ткани.

Первичная гипоплазия – дефект ангиогенеза, васкулогенеза и морфогенеза легких в результате нарушения регуляторной функции сигнальных систем. Проявлениями первичной гипоплазии легких являются такие летальные в первые месяцы жизни генетически обусловленные заболевания, как ацинарная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен, относящиеся к разновидности интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) – диффузным нарушениям развития легких.

Возникновение вторичной гипоплазии легких, часто недооцениваемой в клинической практике, связано с генетическими заболеваниями, большим числом различных

внутриутробных аномалий, следствием которых является нарушение дыхательных движений плода или ограничение внутригрудного пространства, например, олиго- или полигидроамнион, деформации грудной клетки. Также гипоплазия легких может быть результатом наличия дополнительных внутригрудных или внутрибрюшных масс, нейромышечных заболеваний, приводящих к нарушению функции диафрагмы (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией [Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., 2016]

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	Диафрагмальная грыжа Врожденный порок развития нижних дыхательных путей (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация) Легочная секвестрация Фетальный гидроторакс (гемолитическая болезнь плода, неиммунная водянка плода) Врожденные деформации грудной клетки Ахондроплазия Незавершенный остеогенез Внутригрудная нейробластома Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	Агенезия почек Врожденная обструкция мочевыводящих путей Двусторонняя почечная дисплазия Двусторонний поликистоз почек Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	Внутриутробные повреждения ЦНС, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва Врожденный множественный артрогрипоз Прием матерью во время беременности антидепрессантов

Окончание табл. 4.2

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	Тетрада Фалло Гипоплазия правого сердца Гипоплазия легочной артерии Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией легких
Хромосомные и генетические болезни	Трисомия 13, 18, 21 хромосом Х-сцепленная мутация гена филамина А (*FLANA*) Синдром Элерса–Данлоса

Признаком гипоплазии легкого может быть деформация грудной клетки, характеризующаяся как уплощение. Также о гипоплазии легких будет свидетельствовать задержка увеличения окружности грудной клетки. Гипоплазия легких сопровождает большое число различных патологических состояний и влияет на их течение следующим образом:

– предрасполагает к частым и тяжелым легочным инфекциям (например, острому или облитерирующему бронхиолиту);

– способствует более тяжелому повреждению альвеол при использовании ИВЛ в послеоперационном периоде (например, при операциях по поводу врожденных пороков сердца);

– может определять неэффективность терапии (заместительная сурфактантная, респираторная терапия) у части пациентов;

– может предрасполагать к развитию пневмоторакса;

– приводит к развитию легочной гипертензии;

– изменяет показатели функции внешнего дыхания на весь период предстоящей жизни.

Альвеолярная стадия. Альвеолярная стадия начинается с 36-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до 3 лет. В эту стадию происходит формирование истинных альвеол. Наиболее активный рост и дифференцировка всех структур ацинуса с образованием новых альвеол

происходят на первом году жизни. Альвеолы формируются не только из мешотчатых структур, но также берут начало от терминальных бронхиол, которые перестраиваются в респираторные бронхиолы. Интерстициальный компонент в первичных межальвеолярных перегородках заметно истончается, одновременно происходит слияние двойной капиллярной сети во вторичных межальвеолярных перегородках в одну. В результате стремительно увеличивается количество альвеол – примерно с 30–50 млн у новорожденных до 100–350 млн у взрослых. Диаметр альвеол новорожденного (0,05 мм) в 4–5 раз меньше, чем альвеол взрослого (0,2–0,25 мм). Альвеолы увеличиваются в числе до 2-летнего возраста, особенно интенсивно в первые 6 месяцев. Этот процесс в легких сопровождается ростом числа альвеолоцитов I и II типов. Альвеолоциты I типа выстилают на данном этапе 95 % поверхности альвеол. На поверхность конечной площади газообмена и альвеоляризацию негативно влияют дефицитное питание беременной, гипоксия плода, внутриутробные инфекции, глюкокортикостероиды (ГКС). В периоде новорожденности ИВЛ и токсическое воздействие кислорода также могут нарушать рост легких и предрасполагать к развитию хронических заболеваний легких (ХЗЛ), к которым относится бронхолегочная дисплазия (БЛД, подробнее см. параграф 2.7). Механизм первого вдоха и пограничные состояния со стороны легких у новорожденных описаны в параграфе 2.2. Пневматизация легких новорожденных происходит постепенно в течение первых 48 часов. Неравномерность пневматизации легких у новорожденных сохраняется в течение 7–10 дней, что может определяться при проведении в этом возрасте методов визуализации.

Имеются определенные половые особенности легких у новорожденных: средние размеры легких у новорожденных девочек меньше, чем у мальчиков; дыхательные движения во внутриутробном периоде раньше возникают у девочек; легкие девочек имеют более зрелый сурфактант, и количество его

больше; дыхательные пути мальчиков вплоть до 12-летнего возраста уже и длиннее, чем у девочек (хуже условия вентиляции).

Хрящи в бронхах продолжают формироваться до 2 месяцев постнатальной жизни. У недоношенных мышечная масса бронхов относительно их размеров больше, чем у доношенных. У детей раннего возраста мышечная масса бронхов значительно увеличивается после ИВЛ или перенесенного острого бронхиолита. К рождению в норме происходит регресс легочных нейроэндокринных клеток, ответственных за нормальное внутриутробное развитие легких, и клеток легкого, содержащих гликоген. При нарушении этих процессов развиваются такие ИЗЛ, связанные с персистенцией гистологических структур фетального легкого как нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (подробнее см. параграф 4.11), легочный интерстициальный гликогеноз.

Стадия постнатального созревания легких. Считается возможным формирование ацинусов на постнатальном этапе развития легких. С ростом увеличиваются размеры хрящевых пластинок в стенках бронхов при уменьшении относительного объема хрящевой ткани в составе бронхиальной стенки, происходит некоторое относительное увеличение мышечного слоя, хотя абсолютное количество мышечной ткани убывает. Аналогично увеличиваются бронхиальные железы. Адвентиция крупных бронхов частично замещается жировой клетчаткой. С возрастом нарастает количество эластических волокон в межальвеолярных перегородках. Если у новорожденного межсегментарные прослойки рыхлой соединительной ткани выражены довольно четко, то в дальнейшем границы между сегментами сглаживаются и определяются с трудом, особенно в нижних долях. К 8 годам структура ацинусов полностью соответствует структуре у взрослых. После 8 лет рост объема легких осуществляется путем увеличения размеров структур ацинусов до тех пор, пока объем грудной клетки не достигнет стабильных размеров.

Возрастные особенности органов дыхания у детей и их клиническое значение

Нос и придаточные пазухи. В связи с тем, что у новорожденных детей недоразвит лицевой скелет, носовые ходы и носоглоточное пространство короткие, носовые ходы узкие. Хрящи носа очень мягкие. Нижний носовой ход отсутствует. Придаточные пазухи носа не развиты. Дыхание через рот у новорожденных затруднено, ибо относительно большой язык оттесняет надгортанник кзади, который, в свою очередь, прикрывает вход в гортань. Слизистая оболочка носа нежная, богатая сосудами, легко отекает. Всем этим объясняется, почему у новорожденных детей ринит может приводить к дыхательной недостаточности. У новорожденных широкий и короткий носослезный канал, недоразвиты его клапаны, поэтому явления ринита часто сопровождаются коньюнктивитом.

В последующие месяцы и годы происходит рост костей лицевого черепа, увеличиваются размеры носа и носовых ходов, формируются придаточные пазухи (табл. 4.3). Лобные пазухи у детей первого года жизни отсутствуют, их развитие начинается на 3-м году и заканчивается к 12–15 годам. Гайморовы полости и клетки решетчатого лабиринта в зачаточном состоянии имеются уже у новорожденного ребенка, однако значительное развитие их наблюдается на 2–3-м году жизни. Этими особенностями определяется редкость синуситов у детей первых 6 лет жизни.

Недоразвитие кавернозной (пещеристой) части подслизистой ткани носа – причина редкости носовых кровотечений до 8–9-летнего возраста.

Глотка. Глотка у маленьких детей узкая и короткая; в первые 2 года жизни слабо развито лимфатическое глоточное кольцо Пирогова–Вальдейера (состоит из двух небных миндалин, двух трубных миндалин, глоточной, или аденоидной миндалины, язычной миндалины, лимфоидных гранул и боковых лимфоидных валиков на задней стенке глотки;

при осмотре ротовой полости у детей первого года жизни миндалины не видны из-за дужек); в заглоточном пространстве имеются рыхлые лимфатические узлы (атрофируются к 5–7 годам); евстахиева труба имеет низкое расположение и широкий просвет. Клиническими последствиями этих особенностей гортани у детей будут редкость ангин, склонность к возникновению заглоточных абсцессов и генерализации инфекции. Риниты и фарингиты у маленьких детей часто осложняются евстахиитами и отитами (тубоотит), так как инфицированный секрет из носоглотки через евстахиеву трубу может легко попасть в среднее ухо.

Таблица 4.3

Развитие придаточных пазух носа [по Воронцову И.М., Мазурину А.В., 2009]

Синус (воспалительное заболевание при его поражении)	**Срок внутриутробного развития, мес.**	**Размер к рождению, мм**	**Срок наиболее быстрого развития**	**Срок обнаружения на рентгенограмме**
Решетчатый (этмоидит)	5–6	5×2×3	К 7–12 годам	3 мес.
Верхнечелюстной (гайморит)	3	8×4×6	От 2 до 7 лет	С 3 мес.
Лобный (фронтит)	Нет	0	Полностью развивается к 15–20 годам	6 лет
Клиновидный (сфеноидит)	3	1–2	Полностью развивается к 15 годам	6 лет

В течение первого года и особенно на втором году жизни происходит выраженный рост лимфоидной ткани. У некоторых детей наблюдаются ее гиперплазия, появление больших аденоидных вегетаций в полости носа. Выраженное увеличение небных миндалин в значительной степени затрудняет дыхание и нарушает развитие костей черепа. Выраженная

гиперплазия лимфоидной ткани у детей наблюдается в возрасте от 2 до 7 лет, а в дальнейшем (к 10–15 годам) происходят обратное ее развитие, уменьшение размеров миндалин, в том числе аденоидных вегетаций. Если миндалины и аденоиды гипертрофированы, сопротивление при дыхании через нос увеличивается. Отек носовых раковин при вирусных инфекциях или аллергическом рините вызывает аналогичные последствия. Дыхание через рот невыгодно, так как происходит, минуя носовые анатомические защитные механизмы.

Гортань. У детей в возрасте до 1 года вход в гортань и надгортанник расположены высоко, поэтому ребенок может одновременно есть и глотать. С малой длиной голосовых связок связан высокий голос как у девочек, так и у мальчиков. У детей первых лет жизни гортань узкая, хрящи гортани нежные и податливые, слизистая оболочка богата кровеносными и лимфатическими сосудами, эластическая ткань развита слабо, клетчатка подсвязочного аппарата отличается повышенной рыхлостью. 1 мм отека слизистой оболочки подсвязочного пространства приводит к сужению его просвета у маленьких детей на 50–75 %, в то время как у взрослых всего на 20 %. У детей до 3 лет перстневидный хрящ является самой узкой частью воздухоносных путей. У более старших детей и взрослых самой узкой частью является голосовая щель. Данными особенностями определяется высокая частота возникновения и тяжелое течение ларингитов, нередко сопровождающихся развитием стеноза гортани (вирусный круп), у детей первых лет жизни.

Наиболее интенсивно гортань растет на первом году жизни и в период полового созревания. До 3 лет форма и величина гортани у девочек и мальчиков одинакова. Половые различия в ее строении появляются с 3-летнего возраста, когда у мальчиков угол между пластинками щитовидного хряща становится более острым. После 12 лет голосовые связки у мальчиков становятся длиннее, а голос более низкий, также появляется характерный внешний вид гортани за счет

выступа, образованного пластинками щитовидного хряща (кадык, или «Адамово яблоко»).

Трахея. У детей трахея относительно широкая и расположена выше. У новорожденных трахея сравнительно короткая и имеет воронкообразную форму. Рост трахеи происходит ускоренно в первые 6 месяцев, а затем замедляется до 10-летнего возраста. К 14–16 годам длина трахеи удваивается, а к 25 годам утраивается. Бифуркация трахеи на первом году жизни находится на уровне III–IV грудных позвонков, с 2 до 6 лет – на уровне IV–V грудных позвонков, а с 12 лет, как и у взрослых, на уровне V–VI грудных позвонков.

Остов трахеи состоит из 16–20 хрящевых неполных колец, обращенных к пищеводу и соединенных между собой кольцевидными связками. Задняя ее стенка представлена мембранозной частью, состоящей из коллагеновых, эластических и гладкомышечных волокон. Такое строение трахеи позволяет ей при разных условиях менять свою конфигурацию и воздушный поток. При кашле просвет трахеи уменьшается в 3–10 раз в зависимости от возраста (чем младше ребенок, тем больше сужается просвет трахеи).

Трахея у детей имеет тонкий мышечный слой, мягкие хрящевые полукольца, которые могут легко сдавливаться и смещаться увеличенными лимфатическими узлами, вилочковой железой и другими образованиями. Более широкая мембранозная часть трахеи у детей (более 1/3 просвета, у взрослых – 1/5 просвета) позволяет значительно уменьшаться ее просвету при повышении внутригрудного давления (активный выдох, кашель), что значительно увеличивает скорость воздушной струи при выдохе. Обильное кровоснабжение и обилие рыхлой соединительной ткани в подслизистом слое трахеи у детей способствует быстрому отеку и сужению просвета при воспалении. В детском возрасте отмечается недостаточное развитие слизистых желез и сухость слизистой оболочки, что создает предпосылки для более легкого

возникновения инфекционного процесса, чаще носящего изолированный характер (трахеит).

Бронхиальное дерево. В состав бронхиального дерева входят главные бронхи, долевые бронхи, сегментарные бронхи, многочисленные ветвления сегментарных бронхов, дольковые бронхи, терминальные бронхиолы. Правый главный бронх является более широким и коротким, к тому же расположен более вертикально, чем левый. У детей первого года жизни угол отхождения главных бронхов от трахеи меньше, чем взрослых, одинаков слева и справа, поэтому инородные тела в этом возрасте попадают с одинаковой частотой в оба бронха, тогда как в возрасте после года – чаще в правый бронх.

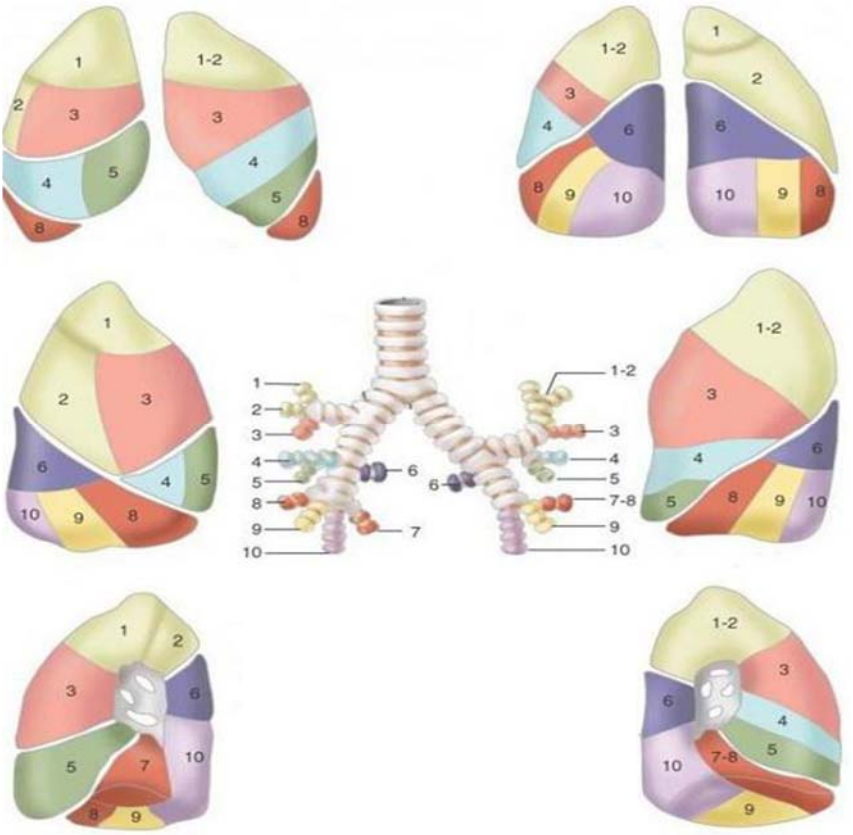
Бронхиальное дерево, выстланное цилиндрическим эпителием, в среднем насчитывает 16 дихотомических генераций бронхов, основная часть которых приходится на ветвления сегментарных бронхов. Дольковые бронхи переходят в терминальные бронхиолы, которые делятся на респираторные бронхиолы (17–19-й генерация), на стенке которых расположены легочные альвеолы. Бронхиолы отличаются от бронхов отсутствием хрящевого слоя и плотной фиброзной оболочки (адвентиции), уменьшением толщины эпителия, богатой сосудистой сетью. Для того чтобы бронхиолы не спадались при вдохе, они располагаются внутри легочной паренхимы, которая за счет эластической тяги расправляется при вдохе и расширяет их. Кроме того, в бронхиолах мышечный слой гораздо более мощный, чем в хрящевых бронхах, что также позволяет им поддерживать просвет. Данные особенности строения периферических (малых) дыхательных путей позволяют воспалению легко переходить в перибронхиолярную интерстициальную ткань и распространяться как в проксимальном, так и дистальном направлении. Это объясняет, почему бронхиолы – место наименьшего сопротивления (лат. *locus minoris resistentiae*) респираторного тракта, и именно здесь возникает типовой патологический процесс при повреждении легкого

различного происхождения (бронхиолит), чаще встречающийся у детей.

Основными морфологическими особенностями бронхиального дерева у детей являются абсолютная узость бронхов и бронхиол, а также мягкость хрящей в результате недостаточного развития мышечных и эластических волокон, что предрасполагает к легкому их сдавливанию извне и развитию ателектазов. Узость бронхов и большое уменьшение их просвета даже при минимальных воспалительных изменениях за счет хорошей васкуляризации слизистой оболочки, развития бронхиальных желез определяет склонность детей к развитию острых бронхиолитов (в возрасте до 6–24 месяцев) и обструктивных бронхитов, являющихся основной формой бронхитов в детском возрасте. Так, бронхиолы новорожденного имеют диаметр всего 0,1 мм в диаметре (у взрослых 0,5 мм). Отек стенки бронхов на 1 мм увеличивает сопротивление в воздухоносных путях новорожденного в 16 раз, в то время как у взрослого – в 2–3 раза. В стенке бронхов у детей содержится большое количество слизистых желез, вырабатывающих, по сравнению со взрослыми, менее вязкий секрет, который не содержит сиаловой кислоты. Если у взрослых слизистые железы занимают до 12 % площади стенки бронхов, то у детей – 17 %. Следствием возрастных особенностей строения стенки бронхов являются преобладание компонентов гиперсекреции слизи и отека слизистой оболочки в обструкции бронхов у детей грудного и раннего возраста («влажная астма»), б*о*льшая склонность к возникновению «воздушных ловушек». Необходимо помнить, что влажные мелкопузырчатые хрипы являются признаком бронхиальной обструкции у детей. Узость бронхов у детей первых лет жизни повышает скорость струи воздуха, особенно на выдохе, что облегчает эвакуацию мокроты. Процесс дифференцировки бронхиального дерева завершается к 7–8 годам, когда слизистая оболочка уплотняется, достигают полного развития эластическая и мышечная оболочки, что совпадает со снижением частоты бронхитов.

Сегментарное деление и относительная масса долей легких у детей те же, что и у взрослых (правая верхняя доля – 20 %, средняя доля – 8 %, правая нижняя доля – 25 %, левая верхняя доля – 23 %, левая нижняя доля – 24 %). Знание проекции долей и сегментов на грудную клетку очень важно для своевременной диагностики различных патологических процессов в легких, носящих сегментарный характер (рис. 4.1).

Паренхима легкого. Паренхима легких, в которой происходит газообмен, состоит из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Респираторные бронхиолы и их альвеолы одновременно выполняют воздухопроводящую и газообменную функцию. От каждой респираторной бронхиолы отходит по 2–3 альвеолярных хода (20–22 генерации деления дыхательных путей), каждый из которых заканчивается альвеолярным мешочком (23-я генерация). Стенки этих мешочков состоят из альвеол. Респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки с альвеолами образуют главную структурно-функциональную единицу легкого – ацинус, в нем происходит газообмен между воздухом и кровью. Респираторные бронхиолы выстланы однослойным кубическим эпителием. Альвеолы отделены межальвеолярными перегородками, в которых имеются отверстия – поры Кона диаметром 2-13 мкм. Через поры Кона осуществляется коллатеральный обмен между альвеолами – воздухом, а также макрофагами (в норме), воспалительным экссудатом (при крупозной пневмонии). С помощью коротких каналов (каналы Ламберта) альвеолы соединяются с бронхиолами, что обеспечивает еще один коллатеральный путь поступления воздуха в альвеолы. В легких взрослого человека на одну альвеолу приходится до 20 пор Кона. Легкое детей грудного и раннего возраста богато соединительной тканью, имеющей обилие кровеносных сосудов. С возрастом количество соединительной ткани уменьшается, по мере редукции соединительной ткани (в возрасте старше 6 месяцев) в межальвеолярных перегородках возникают поры Кона. Поры Кона полностью



1. Верхушечный	1. Верхушечный
2. Задний	2. Задний
3. Передний	3. Передний
4. Латеральный	4. Верхний язычковый
5. Медиальный	5. Нижний язычковый
6. Верхушечный	6. Верхушечный
7. Медиальный базальный (сердечный сегмент)	7. Медиальный базальный
8. Передний базальный	8. Передний базальный
9. Латеральный базальный	9. Латеральный базальный
10. Задний базальный	10. Задний сегмент

Рис. 4.1. Сегментарное строение легких.
Вид легких спереди (*верхний ряд слева*) и сзади (*верхний ряд справа*), снаружи (*средний ряд*), с медиастинальной поверхности (*нижний ряд*). Приведены нумерация и наименования сегментов правого (*левая колонка*) и левого (*правая колонка*) легкого

формируются к 2 годам, а каналы Ламберта – к 7. Недоразвитием пор Кона и каналов Ламберта у детей первых лет жизни определяется снижение функционального резерва органов дыхания при развитии дыхательной недостаточности и быстрое наступление утомления дыхательной мускулатуры, более высокая частота ателектазов и развития синдрома утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум), повышение вероятности вентиляционно-перфузионных нарушений, редкость крупозной пневмонии.

Интерстиций легкого состоит из коллагена, эластина, гликозоаминогликанов и фибронектина и определяет эластичность легочной ткани. В легких выделяют паренхиматозный интерстиций (альвеолярные стенки) и экстраальвеолярную соединительную ткань (перибронхиолярная ткань, внутридольковые перегородки и интерстиций, прилежащий к висцеральной плевре). Соединительнотканные фибриллы (коллагены, эластин) образуют трехмерные корзинчатые структуры вокруг воздухопроводящих путей и дистальных воздушных пространств. В интерстициальной ткани расположены лимфатические сосуды, в ее клеточный состав входят фибробласты, макрофаги, тучные и плазматические клетки, В-лимфоциты. Легкие в детском возрасте богаты рыхлой интерстициальной тканью, содержащей большое количество лимфатических и кровеносных сосудов, что при патологических состояниях приводит к более легкому возникновению и выраженности отека и способствует генерализации инфекции. Объем межклеточного матрикса резко увеличивается при БЛД и ряде других ИЗЛ. Богатство коллагеновыми волокнами объясняет меньшую растяжимость легкого (ригидность) и требует большей механической работы для адекватной вентиляции. Бедность эластическими волокнами, которые определяют эластичность и растяжимость легких, с одной стороны, предрасполагает к более легкому возникновению альвеолярного вздутия, а с другой – к ателектазированию. Клетчатка, окружающая средостение, рыхлая и податливая, в связи с чем

у меленьких детей, особенно новорожденных, средостение легко смещается при любых патологических процессах, возможен потенциально летальный перегиб крупных магистральных сосудов и сдавление легкого при сдвиге средостения.

Плевра. Плевра состоит из внутреннего и наружного листков. Внутренний листок покрывает легкие и называется висцеральной плеврой, наружный листок — париетальной (пристеночной, костальной) плеврой. Между париетальной и висцеральной плеврой имеется замкнутая полость с небольшим объемом жидкости (около 20 мл). Секреция и абсорбция плевральной жидкости происходит по закону Старлинга через стомы, расположенные в париетальной плевре, преимущественно в нижних отделах плевральной полости. Стомы открываются в плевральную полость и связаны с лимфатическими сосудами. В плевре гистологически выделяют четыре слоя: мезотелий, тонкий субмезотелиальный коллагеновый слой, поверхностный эластический слой, глубокий фиброзно-эластический (решетчатый) слой, который содержит кровеносные сосуды и нервы. У детей плевра тонкая, нежная; эластический слой плевры формируется к 7 годам.

Грудная клетка. Мягкость ребер и податливость грудной клетки плода облегчает прохождение по родовым путям, но у новорожденных является одной из причин склонности к парадоксальному дыханию. В фазу быстрого или REM-сна, сопровождающегося быстрыми движениями глазных яблок (англ. rapid-eye-movement), координация дыхательных мышц нарушается, при этом развивается парадоксальное дыхание, когда инспираторное сокращение диафрагмы совпадает с экспираторным движением межреберных мышц. Эта особенность имеет наибольшее значение для новорожденных и недоношенных детей. Продолжительность быстрого сна у доношенных новорожденных детей может достигать 60 %, а у недоношенных – 85 % времени сна.

Грудная клетка новорожденного широкая и короткая, имеет форму цилиндра, ребра расположены горизонтально,

это ограничивает ее подвижность и затрудняет расправление легких. Передние отделы ребер образованы хрящевой тканью и прикреплены к грудине, расположенной гораздо выше, чем у взрослых; грудная клетка детей находится как бы в положении вдоха. Когда ребенок начинает ходить, происходит физиологическое опущение ребер, сужаются межреберные промежутки, увеличивается поперечный размер грудной клетки. К 3 годам переднезадний и поперечный размеры грудной клетки уравниваются, угол наклона ребер увеличивается, реберное дыхание с участием межреберной мускулатуры становится эффективным. Грудная клетка ребенка в отличие от грудной клетки взрослого более податлива, эластична при давлении. Это связано с тем, что детская костная ткань содержит больше воды и органических веществ и меньше минеральных.

Дыхательная мускулатура. Диафрагма состоит из двух видов мышечных волокон – высокоэнергетических, «марафонских», способных к долговременным усилиям, и вспомогательных, так называемых «спринтерских». У взрослых эти волокна представлены в равных количествах, в то время как у новорожденных присутствует лишь 30 % мышечных волокон первого типа (у недоношенных – 10–15 %), поэтому диафрагма у маленьких детей не в состоянии длительное время производить большие дыхательные усилия. Правый купол диафрагмы стоит выше левого. Отверстия для нижней полой вены и аорты расположены на уровне XII, а пищевода – на уровне X позвонка. У плода имеется заднелатеральное плевроперитонеальное отверстие (Бохдалека). Если оно не закрывается, то становится местом диафрагмальной грыжи (чаще слева). Переднее плевроперитонеальное отверстие (Морганьи – около грудины) местом грыжи бывает реже.

Новорожденные и дети первых лет жизни осуществляют вдох за счет сокращения диафрагмы, без участия межреберной мускулатуры, что объясняется экспираторным строением грудной клетки в этом возрасте. Поэтому затруднения

движения диафрагмы (при увеличенных размерах печени и селезенки, при метеоризме кишечника, большом газовом пузыре в желудке и других отклонениях) могут приводить к нарушению внешнего дыхания и развитию дыхательной недостаточности. В подобных случаях, помимо медикаментозных средств и лечебных процедур (например, газоотводная трубка), важно придать ребенку возвышенное (полусидячее) положение, с тем чтобы облегчить движения диафрагмы и улучшить дыхание. У детей в возрасте до 6 лет преобладает брюшной тип дыхания, после 6 лет у мальчиков он остается без изменений, а у девочек появляется грудной тип дыхания.

Меньшее развитие дыхательной мускулатуры у детей, по сравнению со взрослыми, как и мышечной ткани в целом, является одной из причин ограничения возможности увеличения дыхательного объема, преодоления сопротивления при обструкции дыхательных путей; легкости возникновения слабости и истощаемости дыхательной мускулатуры, опасности мукоактивной терапии в первые 2 года жизни (подробнее см. параграф 4.1.2).

Дыхательный центр и регуляция дыхания. Ритмичное дыхание при рождении инициируется и поддерживается такими факторами, как перевязка пуповины и увеличение PaO_2 при дыхании воздухом. Внутриутробная гипоксия может вызвать гаспинг-дыхание антенатально и привести к аспирации мекония (подробнее см. параграф 2.3).

Система регуляции дыхания включает в себя дыхательный центр, расположенный в стволе головного мозга, деятельность которого регулируется за счет стимуляции центральных и периферических хеморецепторов, а также механорецепторов (рис. 4.2). Газообмен в легких осуществляется за счет диффузии благодаря разнице в парциальном давлении O_2 и CO_2 в артериальном воздухе и венозной крови. В крови, оттекающей от альвеол, парциальное давление газов равно давлению в альвеолярном воздухе. Усиление потребления O_2 проявляется



Рис. 4.2. Регуляция дыхания [по: Уорд Д. с колл., 2006]

ВРГ – вентральная респираторная группа нейронов,
ДРГ – дорсальная респираторная группа нейронов (находятся в продолговатом мозге)

учащением и углублением дыхания, при этом CO_2 вымывается из крови, что может привести к гипокапнии и респираторному алкалозу. При снижении альвеолярной вентиляции уровень CO_2 в крови увеличивается (гиперкапния, респираторный ацидоз), что инициирует импульсы от хеморецепторов и стимулирует вентиляцию. Поскольку основная часть CO_2 в крови находится в форме иона HCO_3^-, в регуляции принимают участие почки, накапливая или снижая выделение HCO_3^-. Гипоксемия развивается при гиповентиляции (рост концентрации CO_2 в альвеолах снижает парциальное напряжение O_2 и насыщение крови), при нарушении диффузии – как вследствие утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны (например, при ИЗЛ), так и при снижении поверхности альвеол (например, при гипоплазии легких). Гипоксемия развивается также при шунтировании венозной крови в артериальное русло (например, при врожденных пороках сердца), при снижении кислородной емкости крови (анемия, метгемоглобинемия, отравление CO), при возникновении в легких невентилируемых участков (ателектаз, пневмония), кровоток по которым сохраняется вследствие несоответствия вентиляции и перфузии. При этой форме дыхательной недостаточности дыхание 100 % кислородом повышает PaO_2 за счет непораженных участков, тогда как при истинном шунте повышение PaO_2 не превысит 5 %.

Нейроны дыхательного центра иннервируют через двигательные нейроны спинного мозга дыхательную мускулатуру, синхронизируют дыхание и тонус мышц языка, гортани, глотки, бронхов. Это позволяет снизить сопротивление потоку воздуха на вдохе. Механорецепторы расположены в гладкой мускулатуре дыхательных путей. При растяжении стенок бронхов раздражение механорецепторов приводит к активации блуждающего нерва и блокаде вдоха, что предотвращает растяжение легкого. Этот рефлекс получил название рефлекса Геринга–Брейера. Он особенно активен у детей первых месяцев жизни, когда при глубоком вдохе возможно

апноэ. У детей старшего возраста и взрослых рефлекс проявляется только при объеме вдоха, превышающем 1 л. Однако даже в этом случае отмечается лишь уменьшение глубины и частоты дыхания, апноэ не развивается. Высокая чувствительность рефлекса Геринга–Брейера у новорожденных защищает легкие от перераздувания в условиях значительной податливости грудной клетки.

К механорецепторам также принадлежат ирритантные С-рецепторы, которые расположены в эпителии трахеи и бронхов. Они активируются газами, дымом, пылью, холодным воздухом. При раздражении С-рецепторов развиваются бронхоспазм, кашель, одышка, брадикардия. У детей грудного возраста независимо от состояния сна или бодрствования, а у взрослых – во сне, раздражение С-рецепторов может вести не к кашлю, а к апноэ. К апноэ с брадикардией у новорожденных может привести также активация механорецепторов носоглотки молоком, кислым содержимым желудка, при интубации. Поэтому у новорожденных и детей первых месяцев жизни очень важно при санации носа и введении в нос лекарственных препаратов использовать ватные турунды, а не закапывать их из пипетки.

У детей первых месяцев жизни отмечается замедленный ответ на гипоксию и гиперкапнию, что может быть одним из механизмов синдрома внезапной смерти младенцев (подробнее см. параграф 1.2). Возможное объяснение сниженной реакции на CO_2 кроется в том, что на раннем этапе постнатальной жизни существует повышающая регуляция тормозных нейромедиаторов (γ-аминомасляная кислота, аденозин, эндорфины) и их рецепторов в связанных с дыханием нейронах в стволе мозга.

У недоношенных детей до достижения постконцептуального возраста 44–46 недель и новорожденных (особенно незрелых) детей реакция на гипоксию полностью отличается от таковой у старших детей и взрослых – гипоксемия не возбуждает, а угнетает дыхание. Снижение PaO_2 первоначально

приводит к повышению минутного объема дыхания, однако через 1–2 минуты включается центральный механизм угнетения дыхания вплоть до апноэ. По сути в данном случае постнатальный ответ на гипоксию соответствует ответу на внутриутробную гипоксию, в чем виден механизм целесообразности. В условиях внутриутробного существования гипоксия не может быть исправлена регуляцией собственно дыхания. Дыхательные движения требуют больших энергетических затрат, которые не обеспечиваются сниженной трансплацентарной диффузией кислорода.

У 30 % новорожденных отмечают периодическое дыхание, которое является результатом нарушения дыхания центрального происхождения и характеризуется тремя и более респираторными паузами продолжительностью 3 секунды и более, отделенными друг от друга эпизодами нормальной дыхательной активности продолжительностью 20 секунд и менее. В тех случаях, когда суммарная продолжительность периодического дыхания составляет более 5 % общего времени сна, говорят о патологическом периодическом дыхании. С уменьшением гестационного возраста частота периодического дыхания возрастает, оно присутствует практически у всех недоношенных детей, родившихся ранее 28 недель гестации. В отличие от периодического дыхания, апноэ недоношенных – это апноэ длительностью более 20 секунд или меньшей продолжительности, если оно сочетается с брадикардией или десатурацией. Апноэ недоношенных определяется у половины детей, имеющих периодическое дыхание. Так же как и апноэ, короткие циклические респираторные паузы, которые представляют собой периодическое дыхание, могут сопровождаться брадикардией и/или десатурацией. В основе периодического дыхания у новорожденных, предположительно, лежит большая зависимость от периферических (по сравнению с центральными) хеморецепторов, связанных с колебаниями PaO_2.

У детей первых лет жизни может сохраняться пониженная чувствительность к избытку CO_2 и недостатку O_2. Кроме того, высокое расположение диафрагмы, горизонтальный ход ребер уменьшают дыхательный объем и создают предпосылки для быстрого возникновения гипоксии. У детей младшего школьного возраста сохраняется пониженная чувствительность к избытку CO_2 и недостатку O_2. В период полового созревания наблюдается обратное явление. В процессе роста ребенка регуляция дыхания совершенствуется благодаря развитию периферических рецепторов и дыхательного центра. Кроме вегетативной регуляции дыхание подвергается волевому (осознанному) контролю, человек может в определенной степени контролировать дыхание, поэтому любые эмоции могут влиять на частоту и паттерн дыхания. Произвольная регуляция дыхания развивается вместе с развитием речи и совершенствуется в первые годы жизни. Ритм дыхания является непроизвольным актом, однако он может меняться при произвольной задержке дыхания. Этот феномен, однако, может наблюдаться только у детей старше 3 лет.

Функциональные особенности легких у детей. Дети имеют малый дыхательный объем и поверхностный характер дыхания, в то же время потребность в кислороде на 1 кг массы тела у них больше, чем у взрослых, вследствие более интенсивного и быстрого обмена веществ. Если взрослые потребляют 3–3,5 мл O_2/кг/мин, то у новорожденных потребление кислорода примерно в 2 раза больше (7–9,5 мл O_2/кг/мин). Большую потребность в кислороде ребенок компенсирует за счет большей частоты дыхания и большего минутного объема дыхания, который на 1 кг массы тела у детей первых 3-х лет жизни в 2 раза выше, чем у взрослых (табл. 4.4).

Поверхностный характер дыхания всегда энергетически более выгоден для организма. Проводимость по воздухопроводящим путям соответствует вентиляции, несмотря на малые дыхательные объемы и большое аэродинамическое сопротив-

ление из-за узости бронхов. Диффузионная способность легких у детей грудного возраста снижена, что связано с большей толщиной альвеолярно-капиллярной мембраны. Особенности аппарата вентиляции, механики дыхания и диффузии газов соответствуют потребностям ребенка, хотя и имеют низкие адаптивные возможности системы дыхания, что предрасполагает к более быстрому и легкому возникновению дыхательной недостаточности при тяжелых заболеваниях.

Таблица 4.4

Некоторые показатели функции внешнего дыхания у детей [по Воронцову И.М., Мазурину А.В., 2009; Юрьеву В.В. и др., 2012]

Возраст	Частота дыхательных движений в минуту	Дыхательный объем, мл	Минутный объем дыхания на кг массы тела, мл
0–3 месяца	35–55*	20–30	135
4–12 месяцев	30–40	25–45	210
1–4 года	25–35	60–140	220
5–7 лет	23–28	140–280	170
8–10 лет	20–25	190–330	150
11–14 лет	18–23	205–430	135
15–17 лет	16–20	240–570	100

Примечание: * У недоношенных и детей с массой тела при рождении менее 2500 грамм до достижения массы тела 4000 грамм нормальная частота дыхательных движений 40–70 в минуту.

Мукоцилиарный клиренс. Выведение из дыхательных путей слизи, инородных частиц, мокроты осуществляется мукоцилиарной системой, включающей слизь, реснитчатый (цилиарный) эпителий, а также продуценты слизи – подслизистые железы и бокаловидные клетки. По своей структуре бронхиальный секрет состоит из двух фаз: нерастворимой (гель) и растворимой (золь). Более плотная и вязкая консистенция гелевого слоя определяется содержанием в нем гликопротеидов – муцинов. Золь-слой – жидкий, лежит перици-

лиарно под слоем геля, в него погружены реснички мерцательного эпителия, которые только касаются своими верхушками наружного гелевого слоя. Разделяет две фазы бронхиального секрета прослойка из сурфактанта. В перицилиарном слое происходят движения ресничек. На поверхности одной реснитчатой клетки расположено около 200 ресничек, биения которых с частотой 9–15 Гц у детей способствуют передвижению слизи и мукоцилиарному клиренсу. Эффективный мукоцилиарный клиренс осуществляется при координированной работе ресничек и адекватной продукции слизи. Однако ряд особенностей детского организма могут снижать эффективность мукоцилиарного клиренса. Это относительно низкий уровень секреторного IgA на слизистой оболочке дыхательных путей, достигающий значений показателя у взрослых лишь к 12 годам жизни, а также повышенная способность у детей грудного и раннего возраста к гиперсекреции слизи бокаловидными клетками дыхательных путей.

Микробиом респираторного тракта. Длительное время считалось, что слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов и респираторных отделов легкого в состоянии здоровья сохраняется стерильной благодаря активности эпителия, макрофагов, а также продукции секреторного IgA. Однако в последние годы с использованием некультуральных методов идентификации микроорганизмов было продемонстрировано, что нижние дыхательные пути содержат разнообразные сообщества микробов, которые представляют собой микробиом легких. Плотность бактерий меняется от 10^5 бактерий на 1 мл в ротоглотке (*Streptococcus spp., Haemophilus spp., Neisseria spp.* и др.) до 10^3 в носоглотке (*Corynebacterium spp., Staphylococcus spp.*) и 10^1–10^2 в 1 мл бронхоальвеолярного лаважа. Верхние дыхательные пути – экологическая ниша для условно-патогенных бактерий (*S. pneumoniae, H. influanzae, S. aureus*). До 93 % детей первых 2 лет жизни колонизированы одним из данных патобионтов на уровне верхних дыхательных путей. С одной стороны, такая колонизация – фактор

риска инфекции; с другой – колонизация патобионтами необязательно приводит к инфекции, она даже может обеспечивать устойчивость к приобретению новых патогенных штаммов. Факт носительства патобионтов необходимо учитывать в клинической практике. Нарушение принципа минимальной достаточности при проведении антибиотикотерапии и применение антибиотиков с преимущественно грамотрицательным спектром активности (цефалоспорины III поколения, аминогликозиды, карбапенемы) при внебольничных респираторных инфекциях может способствовать, например, селекции метициллин резистентных штаммов *S. aureus,* повышать риск деструктивной пневмонии.

Различные представители респираторной микробиоты находятся в антагонистических или мутуалистических взаимоотношениях. Состав микробиома нижних дыхательных путей значительно коррелирует с аналогичным составом верхних дыхательных путей, что необходимо учитывать при микробиологической диагностике муковисцидоза, затяжного бактериального бронхита. У детей вклад микробиома носоглотки в композицию микробиома легких выше. Важнейшей функцией микробиома является участие в формировании устойчивости к заселению патогенной микробиотой.

Кроме того, микробиом легких участвует в созревании иммунной системы (накопление NKT-лимфоцитов), в иммунологических реакциях и поддержании нормальной функции и целостности эпителиального барьера. Заселение микроорганизмами происходит при прохождении новорожденного через родовой канал, более быстрому становлению респираторной микробиоты способствуют раннее прикладывание к груди и грудное вскармливание. У младенцев, рожденных путем кесарева сечения, наблюдается задержка в общем развитии профилей респираторной микробиоты и уменьшение колонизации здоровыми комменсалами, что, возможно, влияет на здоровье органов дыхания в дальнейшей жизни. Измененный микробиом легких может играть потенциальную роль в развитии острых и хронических заболеваний дыхательных путей.

4.1.2. Основные респираторные симптомы

Респираторные симптомы верифицируют при тщательном сборе анамнеза или при осмотре. Кроме того, родители могут предоставить аудио- или видеозаписи кашля и других респираторных симптомов больных детей, что также необходимо учитывать в процессе диагностики.

Кашель. ***Кашель*** – это защитная рефлекторная реакция организма в виде внезапного взрывного выдоха, направленного на освобождение дыхательных путей от избыточного секрета и инородных частиц, развивающаяся при неэффективности мукоцилиарного клиренса. Кашель – вторая после лихорадки причина обращений к педиатру. В норме здоровые дети кашляют 10–30 раз в течение дня (физиологический кашель). Примером физиологического кашля, не требующего лечения, является кашель у детей грудного возраста (в интервале 2–4 месяцев жизни), связанный с физиологической гиперсаливацией в этот период, предшествующей прорезыванию зубов. Кашель может иметь патологическое значение, сопровождаясь в тяжелых случаях развитием осложнений (разрыв субконъюнктивальных микрососудов, петехии, пневмоторакс, пневмомедиастинум, при снижении сердечного выброса – обморок).

Кашель возникает при раздражении афферентных сенсорных интраэпителиальных рецепторов блуждающего и ряда других нервов. Местом локализации кашлевых рецепторов являются нос и придаточные пазухи, глотка, гортань, трахея, бронхи, плевра, желудок, перикард, диафрагма и у некоторых наружный слуховой проход. Локализацией кашлевых рецепторов объясняются возможные причины кашля. Афферентные импульсы с чувствительных окончаний при участии сенсорных нейропептидов через ветви *n. vagus, n. trigeminus, n. phrenicus* передаются в кашлевой центр, локализованный в ядре солитарного тракта продолговатого мозга. Через эфферентные нервы, к которым кроме перечисленных относятся

также *n. facialis, n. hypoglossus*, происходит передача нервного импульса на мышцы-эффекторы кашлевого рефлекса (гортани, трахеи, бронхов, живота, межреберные, диафрагма). Сначала при кашле происходит закрытие голосовой щели и смыкание голосовых связок, затем за счет сокращения указанных мышц создается очень высокое внутригрудное давление, голосовая щель раскрывается, при этом воздух выходит из легких со скоростью 160 км/ч (у взрослых). Быстрый поток воздуха удаляет инородный материал из дыхательных путей. У некоторых детей кашлевой и рвотный центры расположены в головном мозге рядом и при кашле легко возникает рвота. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями имеют сниженный кашлевой рефлекс, для них опасна мукоактивная терапия.

Кашлевой рефлекс отсутствует у детей первых дней и недель жизни, его защитную роль, возможно, выполняет крик, способствующий элиминации секрета из дыхательных путей. У детей первых лет жизни нередко наблюдается снижение кашлевого рефлекса, что проявляется хрипом и булькающим звуком при дыхании, при накоплении большого количества мокроты в трахее. Дети младше 5–7 лет не откашливают, а проглатывают мокроту, у них кашель часто сопровождается рвотой. Причины и клинические особенности кашля у подростков сходны со взрослыми.

Критерии оценки кашля, диагностическое значение которых приведено в табл. 4.5, включают в себя:

– продуктивность – сухой или непродуктивный, не сопровождающийся отделением мокроты, и влажный или продуктивный кашель (о продуктивном кашле будет свидетельствовать откашливание мокроты, к чему дети способны обычно в возрасте старше 7 лет, до этого кашель характеризуют как влажный);

– продолжительность (острый – до 8 недель в случае сухого кашля, до 4 недель в случае влажного/продуктивного

кашля; хронический кашель – более 8 недель в случае сухого кашля и более 4 недель в случае влажного/продуктивного);

– характер (сравнительное описание кашля родителями больного ребенка или самим ребенком зависит от их интеллектуального уровня и наблюдательности);

– время появления в течение суток и в зависимости от воздействия причинных факторов.

Таблица 4.5

Причины кашля в зависимости от его характеристик

Характеристика	Причины кашля
Продуктивность и продолжительность	
Острый сухой (до 8 недель)	Острые инфекции верхних дыхательных путей (ринит, синусит, фарингит, ларингит), острый трахеит Сухой плеврит Пневмоторакс Аспирация инородного тела Перикардит Острый наружный отит Прорезывание зубов
Острый влажный/ продуктивный (до 4 недель)	Острый бронхит Пневмония
Хронический сухой (более 8 недель)	Постинфекционный кашель Коклюш Бронхиальная астма Аллергический ринит Синдром кашля (поражения, воспаления) верхних дыхательных путей (синоним: синдром постназального затека, англ. – postnasal drip) Психогенный («привычный») кашель Курение (пассивное, активное) Серные пробки в наружном слуховом проходе Гипертрофия миндалин, давящих на надгортанник Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента Интерстициальные заболевания легких Эозинофильный бронхит Пластический бронхит Легочный альвеолярный микролитиаз

Продолжение табл. 4.5

Характеристика	Причины кашля
Хронический влажный / продуктивный (более 4 недель)	Затяжной бактериальный бронхит Бронхоэктазы Муковисцидоз Первичная цилиарная дискинезия, включая синдром Зиверта–Картагенера Поражение легких при иммунодефиците Повторная и хроническая аспирация Инородное тело бронхов Пороки развития бронхов с хроническим бронхитом Туберкулез
Характер кашля	
Лающий	Ларингит Папилломатоз гортани
Приступообразный	Коклюш Трахеобронхит Респираторный микоплазмоз Острый бронхиолит
С репризами*	Коклюш
Болезненный	Плевропневмония Плеврит
С «металлическим» оттенком	Сдавление извне гортани, трахеи
«Стаккато»**	Хламидийная пневмония у новорожденных
Стихающий после откашливания	Бронхит Пневмония
Мучительный с вязкой мокротой	Муковисцидоз Острый бронхиолит
Спастический	Бронхиальная обструкция Бронхиальная астма
«Глубокий» на слух	Бронхит Пневмония Бронхоэктазы
Частый (до 5–8 раз в минуту)	Психогенный
Демонстративный	Психогенный
Заканчивается рвотой, покраснением лица	Коклюш

Окончание табл. 4.5

Характеристика	Причины кашля
Время возникновения	
При контакте с аллергеном	Бронхиальная астма
При глубоком вдохе	Бронхиальная астма Интерстициальные заболевания легких
После физической нагрузки	Бронхиальная астма
Исключительно дневной	Психогенный
Утренний	Назофарингит Аденоидит Хронические заболевания легких
При приеме пищи	Дисфагия, трахеопищеводный свищ
Ночной	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Бронхиальная астма Синдром кашля (поражения, воспаления) верхних дыхательных путей Застойная сердечная недостаточность

* Реприза (франц. reprise – повторение, возобновление) – судорожный вдох, сопровождаемый свистом, возникающий вслед за быстро следующими друг за другом кашлевыми толчками во время приступа кашля;
** «Стаккато» (итал. staccato — оторванный, отделенный) – отрывистый кашель.

При продуктивном кашле необходимо уточнять характер мокроты, которая может быть:

– прозрачная или белая (слизистая или слизеподобная) – при остром бронхиолите, бронхиальной астме, коклюше;

– желтая или зеленая (гнойная) – при инфекционном процессе (обильная при бронхоэктазах), необязательно бактериальной этиологии (зеленую окраску мокроте придает фермент миелопероксидаза, содержащийся в гранулоцитах);

– в виде слепков бронхов – при пластическом бронхите (ведущие причины – состояние после операции по Фонтену, бронхиальная астма).

Наибольшие диагностические сложности, требующие углубленного обследования, вызывает хронический кашель, в особенности влажный/продуктивный. Для запоминания частых причин кашля у младенцев предложено мнемоническое правило: CRADLE (англ. – колыбель), где:

C – cystic fibrosis (муковисцидоз);

R – respiratory tract infections (респираторные инфекции);

A – aspiration (аспирация вследствие нарушений глотания – дисфагии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, трахеопищеводного свища);

D – dyskinetic cilia (цилиарная дискинезия);

L – lung and airway malformation (врожденные пороки развития легких и дыхательных путей);

E – edema (отек у детей с врожденными пороками сердца, сердечной недостаточностью).

Выделяют некоторые тревожные симптомы и признаки («красные флаги») кашля у детей:

– внезапное начало с эпизода удушья (подозрение на аспирацию инородного тела);

– стойкая осиплость голоса;

– прогрессирование кашля;

– наличие маркеров ХЗЛ, таких как снижение массы тела, ночная потливость (отмечается при туберкулезе), кровохарканье, замедление роста, изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол», аномалии строения грудной клетки;

– рецидивирующая пневмония в анамнезе;

– начало кашля в неонатальном периоде;

– затруднения при глотании (аномалии развития черепа и лица, нейромышечные заболевания);

– одышка (хроническая или при физической нагрузке);

– влажный/продуктивный кашель (более 3–4 недель).

Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефициты – три «большие болезни», сопровождающиеся

хроническим влажным/продуктивным кашлем (продолжительностью более 4 недель) в результате бронхоэктазов. В табл. 4.6 представлены опорные пункты клинической и лабораторно-инструментальной дифференциальной диагностики у пациентов детского возраста с хроническим влажным/продуктивным кашлем. У подростков часто развивается хронический кашель на фоне активного курения обычных и электронных сигарет, парения, использования снюсов (измельченный табак, помещаемый между губой и десной) и сниффинга (разновидность токсикомании, вдыхание газов).

Таблица 4.6

Дифференциально-диагностический поиск у ребенка с хроническим влажным/продуктивным кашлем [по: Оказание стационарной помощи детям, 2013, с дополнениями]

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
Муковисцидоз	Специфический семейный анамнез Положительные результаты неонатального скрининга (иммунореактивный трипсин) Задержка физического развития Длительная диарея (более 2 недель), стеаторея Меконеальная, кишечная непроходимость Нарушения электролитного, кислотно-основного баланса Выпадение прямой кишки Полипы полости носа, синуситы Легочная гипертензия, хроническое легочное сердце Изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол» Высев из мокроты *Pseudomonas aeruginosa* Подтверждение: потовый тест, оценка экзокринной функции поджелудочной железы, генотипирование
ВИЧ-инфекция	Подтвержденная ВИЧ-инфекция у матери, или сибсов, или подозрение на ВИЧ-инфекцию Задержка физического развития Кандидоз полости рта и пищевода Хронический паротит Проявления *herpes zoster* на коже (в анамнезе или на момент обследования)

Продолжение табл. 4.6

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
	Генерализованная лимфаденопатия Хроническая лихорадка Длительная диарея (более 2 недель) Изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол»
Первичная цилиарная дискинезия	В материнском анамнезе внематочная беременность Бронхоэктазы у родителей Рождение после беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием родителей Респираторный дистресс-синдром в первые дни-недели после рождения Сопение носом на первом году жизни Рецидивирующие отиты, тугоухость Хронический синусит Зеркальное расположение внутренних органов (сердца, печени) – у 40–50 % больных (синдром Зиверта–Картагенера) Синдром средней доли с развитием бронхоэктазов Высев из мокроты *Haemophilus influenzae* Низкий или нормальный уровень NO в выдыхаемом воздухе Снижение подвижности, неподвижность ресничек цилиарного эпителия слизистой оболочки носа, трахеи (предпочтительно), бронхов при фазово-контрастной световой микроскопии Дефекты ультраструктуры ресничек цилиарного эпителия слизистой оболочки носа, бронхов при электронной микроскопии
Затяжной бактериальный бронхит	Наличие влажного/продуктивного кашля более 4 недель при отсутствии других причин влажного/продуктивного кашля Кашель прекращается после лечения антибиотиками в течение 2 недель (клиническое определение затяжного бактериального бронхита)

Окончание табл. 4.6

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
	При микробиологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа – микробная культура $\geq 10^4$, высев *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarhalis, Staphylococcus aureus* (микробиологическое определение затяжного бактериального бронхита) Кашель прекращается через 4 недели антибактериальной терапии (затяжной пролонгированный бактериальный бронхит) Повторные (более 3 в год) эпизоды затяжного бактериального бронхита (рецидивирующий затяжной бактериальный бронхит)
Туберкулез	Потеря массы тела или задержка физического развития Отсутствие аппетита Ночная потливость Гепато- и спленомегалия Хроническая или эпизодическая лихорадка В анамнезе контакт с больным туберкулезом Рентгенологические изменения в легких Результаты туберкулинодиагностики
Бронхоэктазы	Тяжелая пневмония, острый бронхиолит, корь, коклюш, затяжной бактериальный бронхит, ВИЧ-инфекция, туберкулез, аспирация инородного тела в анамнезе Снижение прибавки массы тела Гнойная мокрота, неприятный запах изо рта Изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол» Локальные изменения на рентгенограммах, компьютерных томограммах (сохранение дилатации бронхов более 6 месяцев) органов грудной клетки

В терапии кашля используются ***мукоактивные препараты*** для повышения его эффективности либо противокашлевые препараты (например, бутамират, преноксдиазин) в случае, когда воздействие на потенциальные этиологические факторы кашля не способствует его облегчению. Противокашлевые препараты противопоказаны при влажном /

продуктивном кашле, заболеваниях нижних дыхательных путей. Термин «мукоактивные препараты» объединяет целую группу различных лекарственных средств, позволяющих управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета. Целью мукоактивной терапии является нормализация свойств бронхиального секрета и оптимизация мукоцилиарного клиренса. Мукоактивные лекарственные препараты назначаются при влажном/продуктивном кашле, являющемся результатом поражения нижних дыхательных путей. С фармакологических позиций в зависимости от точек приложения и механизма действия на мукоцилиарный клиренс мукоактивные лекарственные препараты условно подразделяют на муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Механизмы действия и фармакологические эффекты мукоактивных препаратов [по Овсянникову Д.Ю., Духанину А.С., 2016]

Точка приложения действия	Регулируемые параметры	Фармакологические эффекты	Лекарственные препараты
Муколитики			
Верхний нерастворимый слой слизи (гель)	Реологические свойства слизи – вязкость, текучесть	Деполимеризация первичной сети гликопротеинов муцинового типа	N-ацетилцистеин
		Ферментативная деградация вторичной сети, образованной ДНК	Человеческая рекомбинантная ДНКаза (дорназа альфа)

Окончание табл. 4.7

Точка приложения действия	Регулируемые параметры	Фармакологические эффекты	Лекарственные препараты
Нижний растворимый слой слизи (золь)	Толщина / глубина перицилиарной жидкости	Повышение содержания воды (гидратация) за счет осмотических свойств препаратов	Гипертонический раствор хлорида натрия
		Повышение гидратации за счет увеличения присутствия солей	Модуляторы белка трансмембранного регулятора муковисцидоза
Мукокинетики			
Реснитчатый эпителий	Функциональное состояние реснитчатого эпителия	Увеличение частоты биения ресничек	Амброксол, бромгексин (предшественник амброксола)
Мукорегуляторы			
Бокаловидные клетки, серозные и слизистые клетки бронхиальных желез, клетки Клара	Стимуляция серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализация соотношения слизистого и серозного компонентов мокроты	Уменьшение вязкости и адгезивных свойств мокроты без чрезмерного образования секрета	Карбоцистеин, амброксол

Кроме перечисленных мукоактивных препаратов влияние на кашель оказывают и другие лекарственные средства:

– увлажняющие (увлажняют слизистую оболочку дыхательных путей на разных уровнях – при закапывании в нос, промывании носа, ингаляциях, что облегчает эвакуацию секрета);

– назальные деконгестанты, или сосудосуживающие препараты (используются при остром рините, ринофарингите, синусите, синдроме постназального затека, аллергическом рините; продолжительность терапии должна быть не более 5–7 дней из-за риска при длительном применении развития медикаментозного или атрофического ринита);

– топические назальные глюкокортикостероиды (ГКС, при аллергическом рините, синусите);

– антигистаминные препараты I поколения (обладают подсушивающим эффектом на слизистые оболочки из-за побочного атропиноподобного действия; противопоказаны детям первого полугодия жизни из-за риска апноэ; противопоказаны школьникам и взрослым, в особенности водителям, из-за седативного действия);

– терапии бронхиальной астмы (бронхолитики; М-холинолитики; ГКС);

– антибиотики (при бактериальной инфекции).

Главный недостаток отхаркивающих средств растительного происхождения как фармакологических средств – ограничения на стандартизацию готового лекарственного препарата. Растительные экстракты страдают явной избыточностью действия: значительное число активных и балластных веществ в них является возможной причиной развития аллергических осложнений, особенно у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией. Кроме того, многие отхаркивающие препараты на растительной основе часто вызывают рвоту, с ней связан механизм их действия. Эффективность отхаркивающих средств при бронхитах в контролируемых исследованиях доказана не была, а при ХЗЛ они уступают муколитикам. Назначение отхаркивающих средств – скорее дань традиции, удовлетворяющая потребность родителей «лечить кашель». Необходимо помнить, что и мукоактивные, и отхаркивающие средства – это препараты не от кашля, а для кашля и при отсутствии четко установленного диагноза основного заболевания эффект лечения кашля сомнителен. В соответствии с рекомендациями современных клинических руководств во

всех случаях кашля необходимо постараться установить точный диагноз, чтобы провести этиологическое лечение. Не обосновано и не показано эмпирическое лечение хронического кашля антигистаминными препаратами, ингаляционными ГКС, β_2-агонистами, М-холинолитиками, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, антацидами. С точки зрения доказательной медицины в настоящее время убедительные доказательства эффективности и безопасности большинства препаратов, используемых в терапии кашля при респираторных заболеваниях у детей, отсутствуют.

Не следует назначать мукоактивные препараты детям первых двух лет жизни. Это связано с особенностями каркаса грудной клетки и малым развитием дыхательных мышц у детей данного возраста, что приводит к физиологической слабости кашлевого рефлекса и легкому возникновению нарушения эвакуации мокроты, получившего название эффекта «заболачивания» нижних дыхательных путей. Данный эффект может потребовать проведения дренажа (в тяжелых случаях бронхоскопии, например, у детей с нервно-мышечными заболеваниями), развивается при использовании мукоактивных лекарственных препаратов, в особенности ацетилцистеина, что и лимитирует использование муколитиков у детей первых лет жизни. Вместо муколитиков можно использовать физиологический раствор, который при ингаляционной терапии, использовании через небулайзер, обладает мягким муколитическим действием. Показанием для мукоактивной терапии являются бронхоэктазы и муковисцидоз, при котором используется дорназа альфа. Назначение мукоактивных препаратов должно быть строго обосновано и требует постоянного контроля аускультативной картины над легкими.

Существуют общие принципы использования мукоактивных препаратов, которые необходимо учитывать при их назначении, независимо от конкретного лекарственного средства:

– во время приема мукоактивных препаратов для эффективного разжижения и удаления мокроты необходимо употреблять достаточное количество жидкости;

– последний прием препарата должен быть не позднее 18 часов;

– во время терапии следует проводить дыхательную гимнастику, кинезиотерапию для лучшего откашливания;

– возможно сочетание муколитиков с бронхолитиками при нарушениях бронхиальной проходимости, однако бронхиальная обструкция, приступ астмы не являются показанием для назначения мукоактивной терапии;

– нельзя сочетать муколитики с противокашлевыми препаратами, антигистаминными препаратами I поколения, диуретиками, ухудшающими отхождение мокроты.

Методики немедикаментозного легочного клиренса включают позиционный дренаж (рис. 4.3), мануальную перкуссию и вибрацию, приемы активной дыхательной техники, дыхание с форсированным выдохом, контролируемый кашель. Для улучшения легочного клиренса разработан ряд оригинальных устройств, включая аппаратуру интрапульмональной перкуссионной вентиляции и механической экстраторакальной перкуссии легких. Созданы и индивидуальные портативные устройства, например флаттер (от англ. flutter — трепетать, дрожать), позволяющий создавать, наряду с положительным давлением на выдохе, внутрилегочные высокочастотные осцилляции. При использовании этих устройств в дыхательных путях пациента в комбинации с положительным давлением на выдохе создается осцилляторная вибрация. Эффект вибрации помогает отделению слизи от стенок бронхов, что способствует улучшению легочного клиренса, уменьшению частоты кашля и выраженности одышки, повышению толерантности к физической нагрузке. Основными показаниями для применения этих устройств у детей являются бронхоэктатическая болезнь, бронхиты, ИЗЛ с кашлем. Обязательным компонентом терапии кашля у детей является исключение воздействия на ребенка табачного дыма и других загрязнителей окружающей среды.



Рис. 4.3. Положения постурального дренажа для эвакуации мокроты в зависимости от пораженных сегментов

Тахипноэ. Под ***тахипноэ*** понимают высокую частоту дыхания, по сравнению с обычной для данного возраста (см. табл. 4.4), оно часто сопровождает одышку. Тахипноэ без одышки наблюдается у маленьких детей с податливой грудной клеткой и у детей с лихорадкой, анемией и интоксикацией, а также в результате психогенных причин.

Одышка. ***Одышка*** (лат. *dyspnea* – затруднение дыхания), согласно определению Американского торакального общества (ATS), — понятие, характеризующее субъективный опыт дыхательного дискомфорта и включающее в себя качественно различные ощущения, варьирующие по своей интенсивности. Одышка – это ощущение только того человека, который непосредственно испытывает ее. Адекватная оценка одышки возможна только по описаниям самого пациента, и одышка как субъективные ощущения (жалобы больного) должна четко отграничиваться от объективных клинических симптомов заболевания (например, тахипноэ, вовлечение в процесс дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков при вдохе, называемое ретракциями).

В этой связи в педиатрии получить информацию об ощущениях одышки можно только после определенного возраста ребенка (не ранее 6–7 лет), когда ребенок в состоянии ответить на вопрос, например, вдох (инспираторная одышка) или выдох (экспираторная одышка) у него затруднен, или и вдох, и выдох одновременно (смешанная одышка). По беспокойству маленького ребенка, участию вспомогательной мускулатуры в акте дыхания можно косвенно предполагать наличие одышки. Возможна одышка и без дыхательной недостаточности. Нельзя ставить знак равенства между объективными признаками нарушений дыхания и жалобами больного на одышку. По определению J. Comroe, «диспноэ – это трудное, мучительное, неприятное дыхание, хотя оно и не болезненно в обычном смысле этого слова. Диспноэ субъективно подобно боли, оно включает как ощущение, так и реакцию на него».

При разных заболеваниях одышка воспринимается по-разному, отличаясь от обычного учащения дыхания на фоне физической нагрузки у здоровых лиц. Однако реакция человека на одышку определяется не только физиологическими, но и психологическими, культурологическими факторами, порогом чувствительности.

Одышка является результатом несоответствия между центральной респираторной моторной активностью и входящей афферентной информацией рецепторов дыхательных путей, легких и других рецепторов. К основным стимулам одышки относят гипоксемию, гиперкапнию, перераздутие (гиперинфляцию) легких, коллапс дыхательных путей, ирританты, отек легких, растяжение сердца и легочной артерии, изменение длины мышц при гиперинфляции легких, изменение силы мышц, метаболическую активность, эмоции (например, гнев или страх), увеличение дыхательного усилия.

Для описания одышки предложен «язык, или словник одышки», специальные опросники. Например, респираторные ощущения при приступе бронхиальной астмы включают в себя затрудненный выдох, сдавление, боль в груди, в то время как застойная сердечная недостаточность ощущается в виде чувства удушья и нехватки воздуха. В табл. 4.8 перечислены причины одышки в детском возрасте.

Одышку подразделяют на острую (продолжительность менее 4 недель) и хроническую (продолжительность более 4 недель). Определить причину одышки может помочь ее зависимость от положения тела.

Ортопноэ – усиление одышки при переходе в горизонтальное положение; основные причины – паралич диафрагмы, застойная сердечная недостаточность, нейромышечные заболевания.

Платипноэ – усиление одышки в вертикальном положении; основные причины – внутрисердечный шунт справа налево (например, дефект межжелудочковой перегородки), внутрилегочный шунт (артериовенозная мальформация, гепатопульмональный синдром при циррозе печени).

Таблица 4.8

Причины одышки
[по Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

Респираторные причины
Обструкция верхних дыхательных путей (вирусный круп, эпиглоттит, ларингоспазм, инородное тело) – инспираторная одышка Обструкция нижних дыхательных путей (бронхиальная астма, обструктивный бронхит, острый бронхиолит, аспирация инородного тела и трахеомаляция) – экспираторная одышка Пневмония, ателектазы, пневмоторакс, плевральный выпот, травма, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия – смешанная одышка
Кардиальные причины
Врожденные пороки сердца, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, отек легких Аритмии сердца
Метаболические причины
Метаболический ацидоз (сахарный диабет, врожденные нарушения метаболизма) Метаболический алкалоз (муковисцидоз, гипертрофический стеноз привратника) Гипертиреоз
Заболевания центральной нервной системы и нервно-мышечные заболевания
Заболевания или дисфункции диафрагмы Миопатии и нейропатии Отравление, лекарственные препараты, травма и анемия
Психогенные причины
Гипервентиляция Тревожность и травма Дисфункция голосовых связок

Шумное дыхание. Термин ***«шумное дыхание»*** используется для описания дыхательных звуков, которые слышны «невооруженным» ухом, без использования фонендоскопа. Хотя оценка шумного дыхания не всегда проста, правильная идентификация этих шумов имеет важное клиническое значение, поскольку она может помочь в локализации места обструкции дыхательных путей и, таким образом, в дифференциальной диагностике и определении причин патологии

(табл. 4.9). Выраженность шумного дыхания коррелирует со степенью обструкции. Для того чтобы отличить варианты шумного дыхания друг от друга, как и кашля, для описания которого неслучайно используются музыкальные термины (реприза, стаккато), врачу может помочь музыкальный слух.

Таблица 4.9

Различные виды шумного дыхания, место их возникновения и причины [по Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

Тип шумного дыхания	Место происхождения шума	Причины
Свистящее дыхание	Нижние дыхательные пути	Бронхиальная астма Обструктивный бронхит Острый бронхиолит Инородное тело бронхов Затяжной бактериальный бронхит Трахео/бронхомаляция
Стридор	Верхние дыхательные пути	Круп Эпиглоттит Ларингомаляция Трахеомаляция Паралич голосовых связок Дисфункция голосовых связок
Храп	Дыхательные пути на уровне носо- и рото-глотки	Спадение дыхательных путей из-за аденотонзиллярной гипертрофии Ожирение Черепно-лицевые аномалии Стеноз хоан Большой язык Парез мягкого неба
Проводные хрипы	Верхние и нижние дыхательные пути	Назофарингит Ларингит Трахеобронхит Затяжной бактериальный бронхит Неврологические расстройства с нарушением глотания и/или хронической аспирацией

Окончание табл. 4.9

Тип шумного дыхания	Место происхождения шума	Причины
Хрюканье	Дыхательные пути на уровне голосовой щели	Респираторный дистресс-синдром новорожденных Пневмония Тяжелое обострение хронического заболевания легких
Сопение	Закупорка носовых ходов	Острый ринит Аллергический ринит Полипы носа Первичная цилиарная дискинезия

Свистящее дыхание (англ. wheezing – свистящие звуки) – это непрерывный, обычно пронзительный свистящий звук, который может быть слышен на протяжении всего дыхательного цикла, но лучше во время выдоха, сопровождаясь удлинением фазы выдоха и экспираторной одышкой. Считается, что он возникает в результате колебаний крупных дыхательных путей в ответ на турбулентный поток воздуха в частично заблокированных внутригрудных дыхательных путях. Вибрация стенок крупных бронхов при перепаде давления от отрицательного при вдохе до положительного на выдохе является источником свистящих сухих хрипов. Поскольку шум создается множеством нижних дыхательных путей, хрипы полифоничны. Быстрое исчезновение свистящего дыхания после ингаляции β_2-агониста позволяет с высокой степенью уверенности думать о бронхиальной астме. Острое начало монофонического хрипа, возникающего при локальном нарушении бронхиальной проходимости, повышает вероятность аспирации инородного тела. Монофоническое прогрессирующее свистящее дыхание подозрительно в отношении локализованного эндобронхиального поражения (туберкулез, опухоль) либо сдавления центральных дыхательных путей лимфатическим узлом или опухолью и всегда должно побуждать к дальнейшему исследованию.

Стридор – это музыкальный, монофонический, высокий звук, который можно услышать без фонендоскопа на вдохе, он вызван сужением больших экстраторакальных дыхательных путей и сопровождается инспираторной одышкой; его наличие предполагает значительное затруднение воздушного потока в гортани и проксимальном отделе трахеи. В случаях тяжелой обструкции, сопутствующей бронхиальной обструкции возможно и затруднение выдоха (смешанный стридор).

Храп (стертор) – это звук, который издается во время сна из-за увеличения сопротивления воздушному потоку в верхних дыхательных путях, а именно в области носоглотки и ротоглотки. В фазу быстрого сна с движением глаз (REM-фаза) тонус глоточных мышц снижается, что приводит к увеличению частоты и тяжести обструкции. Храп более выражен на вдохе, но также может быть слышен во время выдоха.

Грубый дыхательный звук, получивший в англоязычной литературе название «rattle» (англ. – дребезжание, стук), напоминает звук, издаваемый детской погремушкой или созревшими семенами, которых гремят внутри стенок сухого плода. Аналогом «rattle» в русскоязычной литературе, очевидно, будет термин ***«проводные хрипы»***. Данный звук возникает в результате движения избыточных скоплений мокроты во время нормального воздушного потока во внегрудных и центральных дыхательных путях; он имеет дребезжащий, непрерывный характер, обычно сопровождается вибрациями грудной стенки, которые легко обнаруживаются родителями, и его можно услышать как во время вдоха, так и на выдохе, но довольно часто родители, да и врачи, ошибочно называют его свистящими хрипами. Ассоциация проводных хрипов со свистящими приводит к гипердиагностике и, соответственно, необоснованному лечению астмы у детей. Наиболее распространенными причинами проводных хрипов являются назофарингит, ларингит, острый трахеит или трахеобронхит (при данных заболеваниях проводные хрипы можно слышать в течение нескольких дней или недель и затем они исчезают

после прекращения кашля и восстановления мукоцилиарного клиренса), затяжной бактериальный бронхит, хроническая аспирация. Проводные хрипы при аускультации имеют сходство с крупнопузырчатыми хрипами, однако необходимо помнить, что калибр влажных хрипов определяется диаметром бронхов. У детей до пубертатного возраста субстрата для формирования крупнопузырчатых хрипов просто нет, диаметр их бронхов позволяет возникать только мелко- или среднепузырчатым хрипам. Проводные хрипы после кашля или форсированного дыхания резко уменьшаются, вплоть до полного исчезновения. Проводные хрипы формируются преимущественно в верхних дыхательных путях, поэтому еще одним способом, позволяющим различать проводные и влажные хрипы, будет сравнительная аускультация над легкими и возле носа ребенка. И если характер выслушиваемых звуков приблизительно одинаковый, то источник хрипов, скорее всего, – верхние дыхательные пути.

Хрюканье (англ. – grunting) – это короткий, хриплый, стонущий или похожий на плач звук выдоха, который возникает, когда частично закрытая голосовая щель останавливает выдыхаемый поток воздуха. Этот механизм можно рассматривать как способ самостоятельного создания пикового давления в конце выдоха, поскольку замедление потока выдоха увеличивает функциональную остаточную емкость и альвеолярное давление, предотвращая таким образом коллапс альвеол. У новорожденных данный шум обычно ассоциируется с РДС, у старших, ранее здоровых детей это признак пневмонии, в то время как у детей с ХЗЛ хрюканье может быть признаком тяжелого обострения ХЗЛ.

Термин ***«сопение»***, или «фырканье» (англ. – snuffles), используется для описания шумного дыхания, исходящего из заблокированных носовых проходов, что бывает при рините. Этот шум слышен на протяжении всего дыхательного цикла и связан с обычно видимыми выделениями из ноздрей. Помимо инфекций верхних дыхательных путей затруднение носового

дыхания может также указывать на аллергический ринит или, в редких случаях, на первичную цилиарную дискинезию, полипы носа.

Шумное дыхание необходимо отличать от охриплости голоса, или дисфонии, которая является нарушением фонации и используется для описания изменения голоса, обычно это не связано с обструкцией дыхательных путей.

Боль в грудной клетке. Хотя наиболее вероятными причинами боли в грудной клетке у детей является патология опорно-двигательного аппарата, психогенные заболевания и боль в груди у детей носит в большинстве случаев самоограничивающийся характер, серьезные заболевания должны быть исключены, особенно у маленьких детей (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Причины боли в грудной клетке
[по Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

Нарушения опорно-двигательного аппарата (миозит, миалгия, костохондрит, синдром Титце и деформации позвоночника, травма)
Опоясывающий лишай
Мастит и гинекомастия
Инфаркт легких
Серповидно-клеточная анемия
Пневмоторакс, плеврит, ателектаз и аспирация инородного тела
Медиастинит
Химический пневмонит
Гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и раздражение диафрагмы
Перикардит, миокардит, ишемия миокарда, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз и сердечная аритмия
Панкреатит и холецистит
Психогенные причины

Кровохарканье и легочное кровотечение. Кровохарканье может произойти у детей от рождения до подросткового возраста. Проявления его могут быть острыми (легочное кровотечение) или хроническими, клинически очевидными или скрытыми и незаметными в течение определенного периода

времени, сопровождать ХЗЛ, осложняться железодефицитной анемией. Этиологию легочного кровотечения у детей удобно подразделять на две возрастные группы: в неонатальном периоде и после него (табл. 4.11). Большое количество крови в дыхательных путях может вызвать асфиксию, гиповолемию и шок.

Таблица 4.11

Причины легочного кровотечения
[по Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

У новорожденных
Респираторный дистресс-синдром новорожденных Открытый артериальный проток Перегрузка жидкостью (отеки, водянка) Сердечная недостаточность, лево-правый шунт Асфиксия новорожденных Введение препаратов экзогенного сурфактанта Геморрагические заболевания Неонатальный сепсис
После неонатального периода
Диффузные легочные кровотечения
Гемосидероз: идиопатический гемосидероз легких, синдром Гудпасчера, аллергия на белок коровьего молока, опосредованная иммунными комплексами (синдром Хейнера) Системные васкулиты: гранулематоз с полиангиитом, пурпура Шенлейна–Геноха, синдром Черджа–Стросс, микроскопический полиангиит Поражение сосудов при диффузных болезнях соединительной ткани: системная красная волчанка и др.
Сердечно-сосудистая патология: лево-правый шунт, обструкция выносящего тракта левого желудочка, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии Целиакия Диффузное альвеолярное повреждение Геморрагические заболевания
Очаговые легочные кровотечения
Вирусная или бактериальная пневмония Туберкулез Атипичная микобактериальная инфекция

Окончание табл. 4.11

Бронхоэктазы: муковисцидоз и бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом (постинфекционные, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит и др.)
Инородное тело бронхов
Сосудистая патология: гемангиомы, артериовенозные мальформации
Новообразования
Трахеостома

Изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол». ***«Часовые стекла»*** – это булавовидное разрастание соединительной ткани концевых фаланг пальцев, приводящее к изменению нормального угла между ногтем и ногтевым ложем (в норме данный угол меньше 180º, при образовании «часовых стекол» он либо утрачивается, либо становится более 180º). При прогрессировании «часовых стекол» происходит утолщение концевых фаланг пальцев, получившее название ***«барабанных палочек»*** (англ. – clubbing), которые у некоторых пациентов сочетаются с периостозом. В этих случаях говорят о ***гипертрофической остеоартропатии*** (синоним: акропахия), она характеризуется морфологически аномальной пролиферацией кожи с чрезмерным отложением коллагена, активацией эндотелиоцитов и сосудистой гиперплазией с пролиферацией периостальных слоев на дистальных участках конечностей, как верхних, так и нижних. Данные симптомы полиэтиологичны (табл. 4.12), причем коррекция основного заболевания приводит к быстрому регрессу симптома.

В основе развития данного симптома лежит нарушение нереспираторных функций легких, а именно функций эндотелия легочных сосудов. Пациенты с гипертрофической остеоартропатией, симптомами «барабанных палочек» и «часовых стекол» часто имеют циркулирующие мегакариоциты и макротромбоциты, в норме разрушающиеся в легочном сосудистом ложе. У пациентов с право-левыми шунтами, воспалительными и злокачественными процессами в легких,

врожденных пороках сердца большие фрагменты тромбоцитов попадают в большой круг кровообращения, достигая дистальных капилляров конечностей, где большие тромбоциты и эндотелиоциты секретируют факторы роста. Одним из них является сосудистый эндотелиальный фактор роста, который является мощным стимулятором ангиогенеза и участвует в дифференцировке остеобластов. Заболевания и состояния, перечисленные в табл. 4.12, сопровождаются по разным причинам повышением содержания в крови данного фактора. Наследственная предрасположенность к симптому «барабанных палочек» имеется чаще у лиц негроидной расы.

Таблица 4.12

Причины изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол» [по Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 9 ed.]

Заболевания легких: бронхоэктазы, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, облитерирующий бронхиолит, злокачественные опухоли, интерстициальные заболевания легких
Заболевания сердца: цианотические врожденные пороки сердца, подострый инфекционный эндокардит, хроническая сердечная недостаточность, право-левый шунт
Заболевания печени: цирроз печени, атрезия желчных протоков, гепатопульмональный синдром
Заболевания ЖКТ: воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), полипоз кишечника, хроническая амебная или бактериальная дизентерия, тяжелые кровотечения из ЖКТ
Опухоли: бронхогенный рак, метастазы рака легкого, лимфогранулематоз, мезотелиома, рак щитовидной железы, рак тимуса, хронический гранулоцитарный лейкоз
Другие: тиреотоксикоз, хронический пиелонефрит, болезнь Фабри, склеродермия, беременность, акромегалия
Заболевания крови: наследственный эритроцитоз, талассемия, врожденная метгемоглобинемия
Первичная (генетическая) гипертрофическая остеоартропатия
Односторонние изменения: сосудистые нарушения (например, аневризма подключичной артерии, плечевой артериовенозный свищ), подвывих плеча, повреждение срединного нерва, локальная травма

Характерными признаками изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол», гипертрофической остеоартропатии (рис. 4.4, см. вклейку) являются:

– отсутствие ногтевого угла;

– отечность ногтевого ложа;

– искривление ногтя по ширине и длине;

– диаметр дистальной фаланги пальцев больше диаметра проксимальной фаланги;

– симптом Шамрота (если два ногтя приложить друг к другу, в норме между ними образуется ромб, или «алмазоподобное окно», которое отсутствует при вышеуказанных симптомах, рис. 4.5).

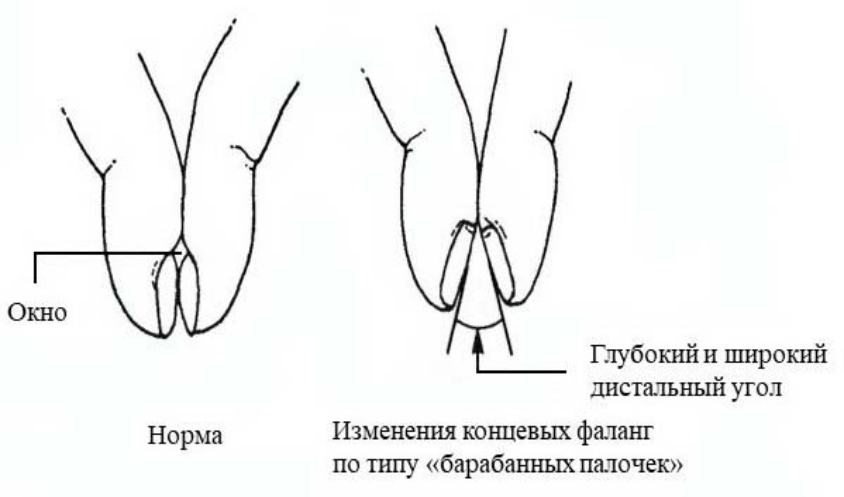


Рис. 4.5. Выявление утолщения концевых фаланг пальцев рук:
слева – норма, *справа* – симптом Шамрота

4.1.3. Методика обследования и семиотика поражений органов дыхания

Анамнез

Правильно собранный анамнез при заболеваниях респираторной системы у детей позволяет решить ряд вопросов, на которые иногда не смогут ответить самые современные методы исследования. Трактовка данных анамнеза заболевания и жизни, тщательный осмотр больного позволяют наметить план наиболее информативного и наименее инвазивного объема обследования для уточнения диагноза.

При острых респираторных заболеваниях необходимо уточнить эпидемиологическую обстановку (больные в окружении ребенка), выраженность катаральных симптомов со стороны верхних дыхательных путей и симптомов интоксикации в начале заболевания, эффективность проводимой терапии. Внезапность появления кашля (с указанием часа и минут его появления) на фоне здоровья должна наводить на мысль о возможности аспирации инородного тела.

Часто дети с рецидивирующей и хронической патологией дыхательной системы нередко годами лечатся от «повторных острых» заболеваний. Высокая частота и однотипность клинических проявлений респираторных заболеваний требует исключения хронической патологии, часто аллергической. В этом случае необходимо:

– собрать семейный и аллергологический анамнез – ранние смерти от пневмоний (муковисцидоз, генетически обусловленные ИЗЛ, первичные иммунодефициты), аллергические болезни и бронхиальная астма;

– проанализировать течение беременности, родов, неонатального периода – многоводие, маловодие, задержка внутриутробного роста плода, недоношенность и малая масса тела при рождении (гипоплазия легких, гиперреактивность бронхов), роды кесаревым сечением, респираторные заболевания в

периоде новорожденности (повышенный риск атопических заболеваний), длительное использование ИВЛ, респираторной терапии (БЛД);

– при наличии у больного локальной аускультативной симптоматики необходимо уточнить, переносил ли ребенок ранее тяжелую пневмонию данной локализации, аспирацию инородного тела (бронхоэктазы) или тяжелую инфекцию нижних дыхательных путей, острый бронхиолит (постинфекционный облитерирующий бронхиолит);

– уточнить клинические проявления заболевания при обострении – выраженность симптомов интоксикации, характер кашля и мокроты, наличие или отсутствие затруднения дыхания при обострении, шумного дыхания (см. параграф 4.1.2);

– оценить эффективность ранее проводимой терапии (бронхолитиками, ингаляционными ГКС – ИГКС, антигистаминными препаратами, антибиотиками);

– выяснить наличие сопутствующей диареи (муковисцидоз), состояние аппетита, активность, переносимость физической нагрузки и динамику физического развития (нарушены при ХЗЛ);

– провести ретроспективную оценку медицинской документации и представленных рентгенограмм, компьютерных томограмм грудной клетки.

Осмотр

При осмотре необходимо обращать внимание на то, что находится возле пациента (ингаляторы, небулайзеры, трубки для дотации кислорода). Осмотр проводится в определенной последовательности и включает общий осмотр, осмотр лица, шеи, грудной клетки, живота, конечностей. Если состояние и возраст ребенка позволяют, осмотр лучше проводить в положении стоя с обнаженным до пояса туловищем (подростков

не следует смущать). Кроме симптомов, описанных в параграфе 4.1.2, при осмотре оценивают:

– цвет кожных покровов – центральный цианоз, развивающийся при накоплении более 2,38 г/дл дезоксигемоглобина в артериальной крови; бледность, сопутствующий атопический дерматит, другие высыпания;

– положение ребенка, которое может быть вынужденным – при патологии плевры – лежа на боку, получившее название трепопноэ; при тяжелом приступе бронхиальной астмы – ортопноэ;

– частоту дыхательных движений (см. табл. 4.4, 4.13; подсчет можно осуществлять во сне, поднеся фонендоскоп к носу ребенка, либо визуально по частоте движений грудной клетки, либо при аускультации, обязательно в спокойном состоянии ребенка, предпочтительно во сне) и пульса;

– соотношение частоты дыхания к частоте пульса – у детей грудного возраста 1:3–3,5, в возрасте старше 1 года – 1:4, при пневмонии это соотношение становится 1:2–1:3, так как дыхание учащается в большей степени, чем пульс;

– характер дыхания, для определения которого дыхательные движения необходимо наблюдать в течение не менее 60 секунд (табл. 4.14);

– лицо – дыхание носом оценивается по силе выдыхаемой струи из каждой ноздри, дыхание ртом при затруднении носового дыхания, раздувание крыльев носа, цианоз носогубного треугольника, цианоз вокруг глаз при гипертрофии аденоидов, гиперемия щек, *herpes labialis* на стороне поражения при крупозной пневмонии, голос;

– шею – увеличение лимфатических узлов, втяжение яремной и надключичных ямок при дыхании, кивание головой в такт дыханию, набухание шейных вен;

– грудную клетку – форма, рубцы после хирургических вмешательств, симметричность участия в дыхании, амплитуда, брюшной или грудной тип дыхания, втяжение межреберных промежутков (см. табл. 4.24);

– живот – втяжение подреберий при дыхании, парадоксальные движения брюшной стенки;

– изменения дистальных фаланг пальцев – «барабанные палочки», «часовые стекла».

Таблица 4.13

Частота дыхательных движений и пульса у детей разного возраста в норме

Возраст	Частота дыхательных движений в минуту	Частота пульса в минуту
Новорожденный	40–60	140–160
1 год	35	120
5 лет	25	100
10 лет	20	80
Взрослый	16–18	60–70

Таблица 4.14

Аномальные паттерны дыхания [по Nelson Essentials of Pediatrics, 2015, с дополнениями]

Паттерн	Характеристики	Причины
Тахипноэ	Частота дыхания больше возрастной нормы	Дыхательная недостаточность, лихорадка, повышенные метаболические потребности, стресс
Брадипноэ	Частота дыхания меньше 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 секунд), 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 в результате диабетического кетоацидоза, уремия

Окончание табл. 4.14

Паттерн	Характеристики	Причины
Дыхание Чейна–Стокса	Циклический паттерн с увеличением и уменьшением глубины дыхания с периодами апноэ	Поражение ЦНС (ствола мозга), повышенное внутричерепное давление, сердечная недостаточность, уремия
Стерторозное (клокочущее) дыхание	Сопровождается взрывчатыми звуками низкой или средней высоты при внезапном раскрытии голосовой щели	Паралич мягкого неба, слабость дыхательной мускулатуры, скопление секрета в трахее и крупных бронхах, крупозная пневмония
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

Для повседневной клинической работы целесообразно запомнить несколько простых числовых значений частоты дыхательных движений и пульса у детей (табл. 4.13).

Носовой оттенок голоса (гнусавость) выявляется при поражении верхних дыхательных путей: рините, гипертрофии аденоидов, синуситах, эпиглоттите, заглоточном абсцессе, парезе небной занавески. Охриплость голоса вплоть до афонии – признак поражения гортани (ларингит, парез голосовых связок, папилломатоз). Стойкое нарушение носового дыхания в результате ринита или аденоидита на первом году жизни может быть симптомом наследственных болезней, поражающих респираторный тракт (муковисцидоз или первичная цилиарная дискинезия).

Оценка участия дополнительных мышц в акте дыхания позволяет оценить повышенную работу дыхания как инспираторную (межреберные, надключичные или подгрудинные ретракции, раздувание ноздрей) или экспираторную (использование

брюшных мышц для активного выдоха). Втяжение передней брюшной стенки на вдохе («парадоксальное дыхание»), чередование брюшного и грудного типов дыхания, инспираторное втяжение трахеи (признак Кэмпбелла), инспираторное втяжение нижних межреберных промежутков (признак Гувера) являются грозными признаками утомления дыхательной мускулатуры и нарушения механики дыхания.

Пальпация грудной клетки

Определяют болезненность, эластичность, отклонение трахеи (отмечается при смещении средостения – ателектазе, массивном плевральном выпоте, пневмотораксе), голосовое дрожание. Голосовое дрожание – это пальпируемая вибрация, ощущение, возникающее под руками исследователя, расположенными на симметричных участках грудной клетки, при произнесении больным слов, содержащих звук «р» («тридцать три» и т.п.), или слов, заканчивающихся на «-ой» («ро…й», «бо…й»). У детей грудного и раннего возраста голосовое дрожание исследуют во время крика или плача ребенка. Определение голосового дрожания основано на способности тканей проводить колебания, возникающие при напряжении голосовых связок. В норме голосовое дрожание проводится симметрично, при патологии над областью поражения может быть ослаблено или усилено (см. табл. 4.24). Реже при пальпации можно обнаружить локальное дрожание грудной клетки, вызванное скоплением мокроты в трахее или бронхах, при подкожной эмфиземе определяется подкожная крепитация.

Перкуссия легких

Перкуссия (лат. *percussio* – нанесение ударов) заключается в выстукивании участков тела и определении по характеру возникающего звука физических свойств органов и тканей. Искусство перкуссии легких зависит от умения

равномерно и отрывисто наносить удары средним пальцем-«плексором» одной руки по среднему пальцу-«плессиметру» другой, плотно прилегающему к грудной клетке. При этом важно контролировать силу удара, так как чем глубже располагается патологический очаг, тем сильнее должен быть перкуторный удар. Перкуссия легких подразделяется на топографическую (определение верхних и нижних границ легких и подвижности легочного края у детей старшего возраста) и сравнительную (оценка симметричности перкуторного звука и его характера). Кроме восприятия полученного звука на слух врач нередко оценивает его пальпаторно, особенно в случае тихой перкуссии. В норме над легкими определяется ясный легочный звук. При патологии перкуторный звук меняется на коробочный (имитирует звук, возникающий при поколачивании по пустой коробке), тимпанический (от греч. *tympanon* – барабан, напоминает звук, возникающий при ударе в барабан), притупленный или тупой. Различия между ними приведены в табл. 4.15.

Таблица 4.15

Перкуторные звуки, их характеристики и клиническое значение [по Маджони С., 2014, с дополнениями]

Перкуторный звук	**Относительная высота**	**Относительная громкость**	**Определяется в норме у здорового человека**	**Заболевания легких / синдромы**
Ясный легочный (резонансный)	Низкая	Громкий	Над легкими	Бронхит
Коробочный	Низкая	Очень громкий	-	Эмфизема, бронхообструктивный синдром
Тимпанический (гиперрезонансный)	Сниженная	Очень громкий	Над желудком и кишечником	Пневмоторакс
Притупленный (притупление)	Высокая	Тихий	Над сердцем	Пневмония, плевральный выпот, ателектаз
Тупой	Средняя	Средний	Над бедром	Пневмония, плевральный выпот, ателектаз с полной обтурацией бронхов

Аускультация легких

Аускультация легких – это выслушивание акустических явлений, возникающих в грудной клетке в связи с нормальным дыханием или заболеваниями. В процессе аускультации необходимо оценить основные (везикулярное, пуэрильное, жесткое, ларингеальное, трахеальное, физиологическое и патологическое бронхиальное, амфорическое, саккадированное дыхание) и дополнительные дыхательные шумы (сухие и влажные хрипы, крепитация, шум трения плевры), а также бронхофонию.

Дыхательные шумы – это аускультативные феномены, которые возникают в связи с дыхательными движениями легких и перемещением воздуха в дыхательных путях и воспринимаются при выслушивании грудной клетки. Широкое применение аускультации связано с внедрением в практику стетоскопа, изобретенного в 1816–1819 гг. французским врачом Рене Т.Г. Лаэннеком (1781–1826). Он же стал первым использовать многочисленные клинические термины, связанные с аускультацией, которые до сих пор применяются в современной медицине. Вместе с тем нельзя сказать, что терминология в отношении аускультации легких является устоявшейся, общепринятой и интернациональной.

При проведении аускультации важно обеспечить плотный контакт фонендоскопа с грудной клеткой, который может быть затруднен при обильном волосяном покрове (уменьшить влияние обильного волосяного покрова на аускультацию позволяет смачивание кожного покрова водой для более плотного прилегания мембраны и исключения формирования побочных шумов, которые могут напоминать крепитацию). Важным условием также является абсолютная тишина в помещении, где проводится аускультация. Больной должен дышать глубоко и желательно открытым ртом, так как большинство шумов в легких образуется при движении воздуха. С помощью диафрагмы фонендоскопа лучше выслушиваются

высокочастотные звуковые феномены (их большинство), а без диафрагмы лучше слышны низкочастотные звуки (например, щелчок открытия митрального клапана, диастолический шум при митральном стенозе). Со студенческой скамьи следует совершенствовать навыки аускультации, пользуясь своим фонендоскопом; не забывать его, приходя на занятия в клинику. Фонендоскоп требует бережного обращения и ухода, периодической дезинфекции.

В норме над грудной клеткой при дыхании выслушиваются нормальные легочные звуки, которые сам Р. Лаэннек сравнивал с «шумом листвы деревьев». Традиционно нормальные дыхательные шумы называют «***везикулярное дыхание***» (средний частотный диапазон 180–350 Гц), хотя, по современным представлениям, в альвеолах (везикулах) воздушный поток отсутствует и не способен генерировать дыхательные шумы. Нормальные дыхательные шумы образуются вследствие турбулентных потоков воздуха в крупных дыхательных путях (трахея), которые проводятся по бронхам в периферические отделы респираторного тракта, где значительно ослабляется «воздушной подушкой» легочной ткани. Нормальные легочные звуки выслушиваются над большей частью легких, имеют мягкий дующий характер, хорошо слышны на вдохе и лишь в начальной трети выдоха. Между вдохом и выдохом везикулярного дыхания нет пауз, оно выслушивается над большей частью легочных полей, за исключением межлопаточного пространства, области спереди и сзади над трахеей (над этими участками в норме определяется трахеальное дыхание). При заболеваниях и некоторых состояниях везикулярное дыхание может быть ослаблено (см. табл. 4.24) или усилено (лихорадка, гипертермия, гипертиреоз, физическая нагрузка).

У детей до 7-летнего возраста выслушивается ***пуэрильное дыхание*** (от лат. *puer* – ребенок), впервые описанное Р. Лаэннеком. Пуэрильное дыхание характеризуется, по сравнению с везикулярным, удлиненным выдохом, составляющим 2/3 от

вдоха. Возникновение пуэрильного дыхания у детей объясняется такими особенностями строения органов дыхания детей, как:

– значительное развитие интерстициальной ткани, уменьшающее воздушность легкого;

– более короткое расстояние от голосовой щели до места выслушивания из-за малых размеров грудной клетки, способствующее примеси ларингеального и трахеального дыхания;

– узкий просвет гортани и бронхов;

– слабое развитие дыхательных мышц и выраженная упругость костного каркаса, что увеличивает способность к вибрации грудной клетки.

У детей старше 7 лет дыхание постепенно приобретает характер везикулярного. Поначалу (в возрасте 7–12 лет) оно бывает переходным (выдох составляет ½ от вдоха), занимая промежуточное положение между пуэрильным и везикулярным дыханием.

Жесткое дыхание (синоним: бронховезикулярное дыхание), выслушиваемое при бронхите, бронхопневмонии, характеризуется увеличением интенсивности и звучности, продолжительность вдоха и выдоха приблизительно равны (1:1). Вдох и выдох шероховатые, неравномерные, грубые, резкие. У здорового человека жесткое дыхание может выслушиваться над верхушкой правого легкого. Механизм возникновения жесткого дыхания связан с неравномерным сужением бронхов (воспалительный отек, вязкий экссудат в просвете бронхов), что способствует удлинению выдоха. Также удлинению выдоха может способствовать чередование неизмененных альвеол с участками небольших очагов уплотнения легочной ткани, так как плотные очаги лучше проводят бронхиальное дыхание.

Существуют варианты дыхания, при которых выдох длиннее, чем вдох, напоминая звук, образующийся при прохождении воздуха через полую трубу. В норме такое тубулярное дыхание выслушивается над гортанью (***ларингеальное***

дыхание) и трахеей (***трахеальное дыхание)*** в результате прохождения воздушной струи через голосовую щель и близкого расположения трахеи и гортани от поверхности тела (средний частотный диапазон 710–1400 Гц). Оно может выслушиваться и над крупными бронхами, в межлопаточной области на уровне III-IV грудного позвонка (***физиологическое бронхиальное дыхание***). При бронхиальном дыхании (синоним: бронховезикулярное дыхание с удлиненным выдохом) между фазой вдоха и выдоха обязательно есть беззвучная пауза.

Патологическое бронхиальное дыхание может определяться при бронхиальной обструкции, бронхопневмонии, ателектазе с сохранением проходимости бронха, выше области плеврального выпота, при клапанном пневмотораксе. Бронхиальное дыхание является патологическим, если оно выслушивается над любым участком грудной клетки, кроме тех, где может определяться в норме ларингеальное, трахеальное или физиологическое бронхиальное дыхание.

Амфорическое дыхание (от лат. *amphora* – сосуд с двумя ручками) образуется при движении воздуха по полостям и кистам, сообщающимся с бронхом узким отверстием (туберкулезная каверна, опорожнившейся в бронх абсцесс, большие бронхоэктазы), отличается гулкостью и громкостью за счет эхоподобного резонанса, напоминает звук, возникающий, если дуть в горлышко бутылки (амфоры).

Саккадированное дыхание (от франц. *saccade* – прерывистый) представляет собой дыхание со вздохом в виде 2–3 толчков, прерывающихся мгновенными паузами. Вдох прерывистый, ступенчатый, иногда отмечается такой же выдох. Саккадированное дыхание может быть тихое и громкое. Оно обусловливается судорожным, прерывистым сокращением дыхательной мускулатуры, что приводит к толчкообразному поступлению воздуха в альвеолы. Причины саккадированного дыхания: нервное возбуждение (дрожь), плач, сильная усталость, озноб, истерия, травма грудной клетки,

поражение дыхательных мышц, неравномерное сужение бронхов и бронхиол (например, при туберкулезе). Таким образом, основные дыхательные шумы можно отличить на основании соотношения продолжительности вдоха и выдоха (рис. 4.6).



Рис. 4.6. Основные дыхательные шумы у детей (соотношение вдох : выдох)

Дополнительные (побочные) дыхательные шумы (хрипы, крепитация, шум трения плевры) в норме над легкими не выслушиваются. Появляются они при патологических процессах в органах дыхания и, как правило, наслаиваются на измененный основной дыхательный шум. Чтобы различить побочные дыхательные шумы между собой, нужно учитывать следующие обстоятельства:

– фаза дыхания, в которую шум выслушивается (только на вдохе с учетом времени их возникновения во время вдоха или и на вдохе, и на выдохе);

– изменения шума после покашливания (предлагают больному покашлять, при этом мокрота перемещается из одного места в другое);

– наличие болевых ощущений, сопровождающих шум;

– усиление шума при надавливании стетоскопом на грудную клетку в области его локализации.

В табл. 4.16 представлена общепринятая в нашей стране классификация дополнительных дыхательных шумов, место, механизмы и причины их возникновения, дифференциально-диагностические особенности. В 1977 г. была принята международная классификация дополнительных дыхательных шумов на основании акустических характеристик (прежде всего продолжительности), сопоставления цифрового анализа дыхательных звуков и возможностей человеческого слуха (табл. 4.17). Основные отличия данной классификации от принятой в нашей стране состоят в объединении крупно- и среднепузырчатых хрипов в крупнопузырчатые влажные хрипы (coarse crackle), а также мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитации в одну группу.

Вопреки широко распространенному в отечественной литературе мнению о возникновении крепитации в результате разлипания альвеол, частично заполненных жидкостью, механизм ее возникновения состоит в открытии дистальных дыхательных путей, спавшихся под влиянием высокого интерстициального давления. На концах частично спавшейся бронхиолы давление различно (высокое в центральной и низкое в дистальной части), поэтому ее внезапное раскрытие на вдохе вызывает быстрое выравнивание давления и появление хлопающего звука. Высокое интерстициальное давление обычно обусловлено заполнением интерстиция жидкостью в результате пневмонии (экссудат), сердечной недостаточности и ателектаза (транссудат) или кровотечения, склерозированием интерстиция при ИЗЛ. Крепитация – маркер сегментарной и долевой пневмонии, в то время как при очаговой пневмонии (бронхопневмонии) выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. При ИЗЛ по мере их прогрессирования и увеличения тяжести возможно повторное открытие бронхиол на выдохе, что порождает поздние экспираторные хрипы (крепитацию). Крепитация чаще и лучше определяется в нижних отделах легких в силу гравитации, возможна и у здоровых людей (физиологическая крепитация). Такая кратковременная

Таблица 4.16

Характеристика дополнительных дыхательных шумов
[по Струтынскому А.В., с соавт., 2007, Манджони С., 2014, с дополнениями]

Отличительные особенности	Хрипы					Крепитация	Шум трения плевры
	Сухие		Влажные				
	Жужжащие (басовые)	Свистящие (дисканто-вые)	Крупнопузырчатые	Среднепузырчатые	Мелкопузырчатые		
1	2	3	4	5	6	7	8
Синонимы	Гулкие хрипы	Свисты	Ранние инспираторные хрипы (выслушиваются в начале вдоха)	Средние инспираторные хрипы (выслушиваются в середине вдоха)	Поздние инспираторные хрипы (выслушиваются в конце вдоха), крепитирующие хрипы, возможна и экспираторная (на выдохе) крепитация		-
Место возникновения	Трахея, крупные и средние бронхи	Мелкие бронхи, бронхиолы	Трахея, крупные бронхи, полости	Средние бронхи, бронхоэктазы	Мелкие бронхи	Бронхиолы	Листки плевры
Условия возникновения	Тяжи вязкой мокроты	Сужение бронхов (спазм, отек, вязкий экссудат)	Жидкий секрет в дыхательных путях, полости, соединенные с бронхом			Транссудат, экссудат в бронхиолах, альвеолах, фиброз	Воспаление листков плевры, отложение на них фибрина

Продолжение табл. 4.16

1	2	3	4	5	6	7	8
Механизм возникновения	Колебание стенок дыхательных путей		Разрыв пленок жидкости или пузырей с «бульканьем»		Внезапное выравнивание давления в бронхиолах и их расправление после частичного спадения		Трение поверхностей листков плевры
Причины возникновения	Трахеит, бронхит	Бронхиальная астма, бронхиолит	Каверна, абсцесс	Бронхит, бронхоэктазы	Бронхит, пневмония	Пневмония, ИЗЛ, бронхиолит, отек легких, ателектаз	Сухой плеврит, спайки в плевральной полости, плевропневмония
Напоминают звуки	Жужжание, гудение	Свист	Лопающиеся пузырьки воздуха			Хруст целлофана	Скрип кожи, шорох бумаги
Акустическая характеристика	Чаще разнообразные звуки		Чаще разнообразные звуки			Однообразные звуки	Разнообразные звуки
Частота и продолжительность	Синусоидальный шум (от < 100 до > 1000 Гц, продолжительность обычно > 80 мс)					Обычно 300 Гц и продолжительность < 100 мс	Продолжительность обычно < 20 мс
Фаза дыхания	На вдохе и выдохе		На вдохе и выдохе			На высоте вдоха	На вдохе и выдохе

Окончание табл. 4.16

1	2	3	4	5	6	7	8
После кашля	Изменяются		Изменяются			Не изменяются	Не изменяются
При надавливании стетоскопом	Не усиливаются		Не усиливаются			Не усиливаются	Усиливаются

Таблица 4.17

Сравнительная классификация дополнительных дыхательных шумов [по Манджони С., 2014]

Характеристика шума	Номенклатура ATS	Названия на разных языках					
		Русский	Английский	Французский	Немецкий	Испанский	Примеры Лаэннека
Короткий (< 250 мс), громкий низкочастотный	Coarse crackle	Крупнопузырчатые (среднепузырчатые) влажные хрипы	Crackle	Rales bulleux, sous crepitant	Grobes Rasseln	Estertores grossos	Вода, изливающаяся из бутылки
Короткий (< 250 мс), резкий высокочастотный	Fine crackle	Мелкопузырчатые влажные хрипы	Crackle	Rales crepitans	Feines Rasseln	Estertores finos	Треск соли на раскаленной сковородке
Продолжительный (> 250 мс), низкочастотный (≤ 200 Гц)	Rhonchus	Сухие жужжащие хрипы	Low-pitched wheeze	Rätes conflants	Brummen	Roncus	Воркование лесных голубей, басовые ноты музыкальных инструментов, храп
Продолжительный (> 250 мс), высокочастотный (≥ 400 Гц)	Wheeze	Сухие свистящие хрипы	High-pitched wheeze	Rätes sibilants	Pfeifen	Sibilancias	Плеск маленькой волны, щебет птиц

крепитация отражает раскрытие спавшихся отделов легких, которое происходит при глубоком вдохе после эпизодов поверхностного дыхания, особенно у долго лежавших людей, а также у худощавых. При тщательной аускультации крепитацию обнаруживали у 63 % молодых студентов-медиков; при использовании электронного стетоскопа с фильтром высоких частот этот показатель возрастал до 92 %.

Бронхофония представляет собой звуковые колебания, возникающие в гортани и распространяющиеся через бронхи и легочную ткань на поверхность грудной клетки. С этой целью исследуемый шепотом произносит слова, содержащие буквы «Р» или «Ч». Выслушивается бронхофония с помощью фонендоскопа, который прикладывается на симметричные участки грудной клетки (как и голосовое дрожание). У здорового человека в таких случаях выслушиваются непонятные звуки или шелест, одинаково определяющиеся на симметричных участках грудной клетки. В патологических случаях бронхофония может усиливаться, что приводит к тому, что слова становятся ясными и хорошо различимыми, либо ослабевать и даже не выслушиваться (см. табл. 4.24).

Лабораторно-инструментальные методы исследования органов дыхания

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 ($PaCO_2$) в капиллярном образце подобно давлению в артериальной крови, в то время как $PaCO_2$ в венозном образце примерно на 6 мм рт. ст. выше, чем артериальное $PaCO_2$.

Необходимо помнить, что измерение уровня кислорода в крови является суррогатным маркером для измерения уровня кислорода в тканях. Уровень тканевого кислорода намного ниже уровня кислорода крови. Кислород в артериальной крови присутствует в виде PaO_2 (растворенный кислород) и SaO_2 (кислород, связанный с гемоглобином). До того момента пока уровень PaO_2 составляет 60 мм рт. ст., SaO_2 остается выше 90 %. Если PaO_2 составляет менее 60 мм рт. ст., это может привести к значительному снижению SaO_2 и ухудшению доставки кислорода в ткани. Оценить оксигенацию у постели ребенка сложно, поскольку на степень видимого цианоза влияют многие факторы, в том числе концентрация гемоглобина у пациента и сохранность периферического кровообращения. Клинически определяемый цианоз отражает абсолютную концентрацию дезоксигемоглобина, а не отношение гемоглобина к оксигемоглобину (HbO_2). Так, наличие анемии делает клиническое обнаружение низкого PaO_2 более трудным, в то время как цианоз может присутствовать у пациентов с полицитемией, даже если PaO_2 только минимально снижается. Уровень HbO_2 можно оценить с помощью ***пульсоксиметрии***. Пульсоксиметр чаще всего используется для неинвазивной оценки оксигенации крови пациента.

Работа данных приборов основывается на способности гемоглобина, связанного с кислородом (HbO_2) и не связанного с кислородом (Hb), абсорбировать свет различной длины волны – 660 и 940 нм соответственно. Светодиоды излучают потоки света, которые, проходя через ткани, достигают фотодетектора. Пульсоксиметр определяет величину артериальной пульсации и по специальному алгоритму оценивает степень насыщения гемоглобина кислородом. Соотношение между количеством кислорода, связанного с гемоглобином, и кислородной емкостью крови, выраженное в процентах, называется сатурацией (насыщение артериальной крови кислородом):

SaO_2 = (O_2, связанный с HbO_2 – кислородная емкость крови) × 100 %.

В клинической практике используются пульсоксиметры, испускающие свет только в двух диапазонах (600–750 и 850–1000 нм), с помощью которых определяется фракция оксигенированного (HbO_2) и восстановленного гемоглобина (Hb), но не учитывается мет- и карбоксигемоглобин. Измерение синхронизировано с пульсом артериальной крови и, таким образом, облегчает измерение значения насыщения Hb, подобного артериальному. Погрешность традиционных пульсоксиметров, определяющих транскутанную периферическую сатурацию (SpO_2), составляет приблизительно 2–5 % по сравнению с сатурацией, определенной методом ко-оксиметрии (SaO_2). Достоинства пульсоксиметрии заключаются в простоте использования, неинвазивности и отсутствии теплового эффекта, что важно при применении в неонатологии. Пульсоксиметр не требует постоянной калибровки, датчик достаточно долго может оставаться на одном месте, результат выводится на монитор в реальном времени, и помимо степени SaO_2/SpO_2 отмечается частота сердечных сокращений (ЧСС) и кривая пульсации артериол – фотоплетизмограмма, косвенно характеризующая периферический кровоток (колебания объема микрососудов).

Пульсоксиметрия находит широкое применение на стационарном и амбулаторном этапах. Вместе с тем важно помнить об ограничениях данного метода. На достоверность показателя SpO_2 влияет большое количество факторов:

– низкая периферическая перфузия;
– применение сосудосуживающих препаратов;
– артериальная гипотензия;
– выраженная вазодилатация;
– движения конечности, на которую помещен датчик;
– $SaO_2 < 75$ %;
– pH < 7,05 или > 7,6;
– падение на датчик яркого света, например от лампы фототерапии;

– высокое содержание в крови HbCO и метгемоглобина (ложно завышенные показатели);

– применение у новорожденных и грудных детей датчика для взрослых;

– наводка от электромагнитного излучения;

– темная пигментация кожи (ложно завышенные показатели);

– лак на ногтях.

Показатель SpO_2 после рождения в норме достигает нормальных значений через 10 минут, составляя в среднем 94 % у недоношенных и 97 % у доношенных новорожденных детей (при рождении SpO_2 ниже 70 %). Средний уровень SpO_2 у здоровых доношенных детей в течение первого года жизни составляет 97–98 %, у здоровых детей в возрасте 1 года и старше – 98 %. Только у 5 % здоровых детей грудного возраста SpO_2, измеренная посредством пульсоксиметра, составляет < 90 % в течение более чем 4 % времени регистрации данного показателя. У здоровых детей в возрасте от 5 до 11 лет SpO_2 ниже 94 % регистрируется не более 5 % времени сна. На основании показателей PaO_2 и SpO_2 можно оценить степень тяжести дыхательной недостаточности (подробнее см. параграф 4.2).

Клинический анализ крови позволяет уточнить степень активности воспаления, маркеры бактериальной инфекции (см. параграф 3.3), анемии (гемолиз при микоплазменной пневмонии), полицитемии (хроническая дыхательная недостаточность), эозинофилии (атопические заболевания, «заря выздоровления» при пневмонии и др.).

Посев мокроты из трахеального аспирата, промывных вод бронхов позволяет выявить возбудитель респираторного заболевания (диагностический титр $\geq 10^4$ микроорганизмов), определить чувствительность к антибиотикам. Необходимо помнить, что мазки из носоглотки и ротоглотки отражают микробиоту верхних дыхательных путей, которая примерно в

половине случаев коррелирует с микробиотой нижних дыхательных путей.

Цитоморфологическое исследование мокроты и бронхиального смыва, полученного путем забора трахеального аспирата или при проведении бронхоальвеолярного лаважа, позволяет уточнить характер воспаления (нейтрофильное, эозинофильное, лимфоцитарное, острое или хроническое), степень активности воспалительного процесса, провести микробиологическое, биохимическое и иммунологическое исследование материала. Мокрота у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей часто содержит нейтрофилы и один доминирующий микроорганизм в культуре.

Состояние наружного и среднего уха оценивается при ***отоскопии***. 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 данный метод, не требующий седации, при оценке стридора и движений / функции голосовых связок. Эндоскопическая оценка подсвязочного пространства может производиться с помощью гибкого или жесткого бронхоскопа под анестезией.

Бронхоскопия – метод визуальной оценки внутренней поверхности трахеи (трахеобронхоскопия) и бронхов. Проводится фибробронхоскопом с волокнистой оптикой (под местной анестезией) или (редко) ригидным бронхоскопом (под наркозом, для удаления инородных тел и выполнения других вмешательств, например расширения просвета воздухоносных путей). Показаниями для проведения диагностической бронхоскопии являются:

– нарушения проходимости дыхательных путей (подозрение на опухоль, инородное тело бронхов, трахеобронхиальную дискинезию, врожденные пороки развития трахеи и бронхов, пластический бронхит, ларингеальную обструкцию,

провоцируемую физической нагрузкой, туберкулез бронхов и лимфатических узлов, сосудистое кольцо);

– легочное кровотечение и кровохарканье;

– абсцессы легкого, не поддающиеся консервативной терапии;

– необходимость визуализации характера эндобронхиальных изменений при хронических заболеваниях бронхов и легких;

– рецидивирующая и затяжная пневмония;

– ателектазы, не разрешающиеся в течение более 2–3 недель;

– послеоперационные осложнения;

– получение жидкости бронхоальвеоялярного лаважа (БАЛ);

– проведение биопсии слизистой оболочки трахеи, бронха или трансбронхиальной биопсии легкого.

Помимо диагностической цели бронхоскопию, по показаниям, используют с лечебной целью, например, введение дорназы альфа, ацетилцистеина для расправления ателектазов, дренирование абсцесса, бронхотермопластика (при лечении тяжелой бронхиальной астмы у взрослых).

Во время бронхоскопии возможно проведение БАЛ – промывание периферических отделов бронхов большим объемом изотонического раствора натрия хлорида, что дает важную информацию при подозрении на ИЗЛ, саркоидоз, гемосидероз легких и некоторые другие редкие заболевания легких. При подозрении на хроническую аспирацию пищи проводят БАЛ с определением наличия жира в альвеолярных макрофагах. Бронхоскопия – инвазивный метод и должен проводиться только при наличии бесспорных показаний.

Пункция плевральной полости проводится при значительном плевральном выпоте; позволяет провести биохимическое, бактериологическое и серологическое исследование полученного при пункции материала (подробнее см. параграф 4.1.5).

Исследование функции системы дыхания (ФВД). В клинической практике наиболее широко исследуют вентиляционную функцию легких, что методически более доступно. Нарушение вентиляционной функции легких может быть по обструктивному (нарушение прохождения воздуха по бронхиальному дереву), рестриктивному (уменьшение площади газообмена, снижение растяжимости легочной ткани) и комбинированному типу. Исследование ФВД позволяет дифференцировать виды недостаточности внешнего дыхания, формы вентиляционной недостаточности; обнаружить нарушения, не выявляемые клинически; оценивать эффективность проводимого лечения.

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 жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), затем с силой выдыхает воздух до конца. Во время маневра форсированного выдоха измеряются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), пиковая скорость выдоха (ПСВ), максимальная объемная скорость в точке 25, 50 и 75 % ($МОС_{25, 50, 75}$) ФЖЕЛ и ряд других показателей. Они сравниваются с прогнозируемыми значениями в зависимости от возраста пациента, его пола, расы, роста и массы. Тяжесть нарушений определяется по рассчитанному проценту от прогнозируемого значения. Снижение $МОС_{75}$ указывает на обструкцию в мелких бронхах, $МОС_{50}$ – на обструкцию крупных бронхов, $МОС_{25}$ – на обструкцию крупных бронхов. Аномальные результаты функциональных легочных тестов могут использоваться для верификации заболевания легких как обструктивного или рестриктивного (табл. 4.18). Вместе с тем деление результатов спирограмм на обструктивный и рестриктивный типы в некоторой степени условно, так как при многих заболеваниях либо при длительном течении обструктивных ХЗЛ в

патологический процесс вовлекается легочная паренхима, что приводит к смешанным нарушениям ФВД. Для выполнения спирометрии необходимо сотрудничество пациента и исследователя, поэтому метод используется у детей старше 5 лет.

Таблица 4.18

Критерии обструктивных и рестриктивных нарушений по данным спирометрии [по Чучалину А.Г., 2009]

Показатель	Обструктивные нарушения	Рестриктивные нарушения
ФЖЕЛ, л	Норма или снижена	Снижена
$ОФВ_1$, л	Снижен	Снижен
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, % (индекс Генслера)	Норма или снижен	Норма или повышен
$МОС_{25-75}$, л/с	Норма или снижена	Норма или повышена
ПСВ, л/с	Снижена	Норма или снижена

Кроме механического запоминания вариантов вентиляционных нарушений, представленных в табл. 4.18, очень важно для диагностики визуальное сопоставление кривой «поток–объем» пациента и нормальной (должной) кривой. У здорового человека при правильно выполненном маневре после достижения ПСВ начинается плавное снижение скорости экспираторного потока, поэтому верхняя часть кривой «поток–объем» обычно имеет форму почти прямоугольного треугольника. Вогнутая форма верхней части кривой и пологая нисходящая часть вдоха свидетельствуют об обструктивных процессах. Крутой спуск нисходящей части кривой «поток–объем» и уменьшение ФЖЕЛ характерны для рестриктивных нарушений. При обструкции верхних дыхательных путей форма кривой «поток–объем» приплюснутая (рис. 4.7).

Спирометрия может обнаружить характеристики обратимой обструкции дыхательных путей при астме, когда значительное улучшение $ОФВ_1$ (> 12 % и > 200 мл) достигается после ингаляции бронходилататора (положительная проба с бронходилататором, обратимая бронхиальная обструкция).

Максимальная скорость форсированного выдоха (ПСВ) у детей с бронхиальной астмой определятся с помощью портативного, используемого в домашних условиях, простого ручного прибора ***пикфлоуметра***, для мониторинга, однако этот показатель в значительной степени зависит от усилий пациента, и полученные значения должны интерпретироваться с осторожностью. Измерение ОЕЛ, функциональной ОЕЛ и остаточного объема легких (ООЛ) требует использования ***бодиплетизмографии***.

Метод разведения гелия также может использоваться для измерения ОЕЛ и ООЛ с помощью оценки величины разведения вдыхаемого гелия в воздухе, находящемся в легких, однако этот метод может недооценивать воздух, оставшийся в легких после выдоха.

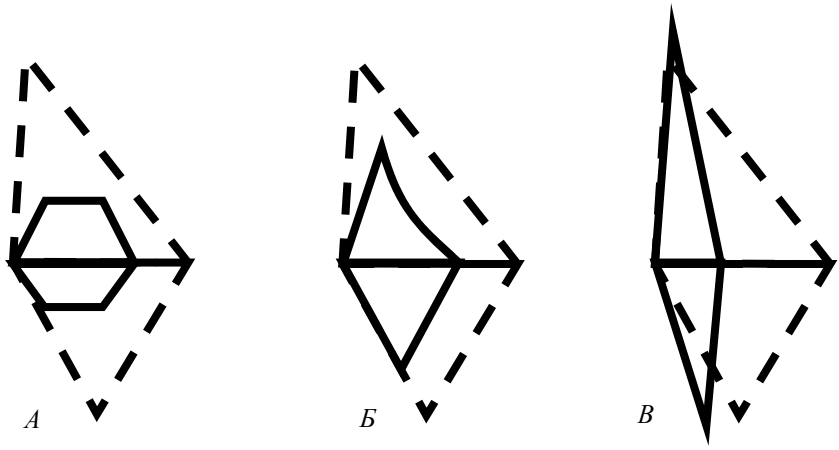


Рис. 4.7. Петли «поток–объем» в норме и при легочной патологии [по Анохину М.И., 2003]

По вертикали – скорость потока; *по горизонтали* – изменение объема; *вверху* – форсированный выдох; *внизу* – вдох; пунктиром обозначены границы нормы; *А* – стабильная фиксированная обструкция, внеторакальная (например, гортани) или крупных бронхов; *Б* – обструкция бронхов (бронхиальная астма, обострение); *В* – рестриктивные нарушения (ФЖЕЛ уменьшена, скорости не снижены)

Ингаляционные провокационные пробы с использованием метахолина, гистамина или холодного сухого воздуха применяются для оценки гиперреактивности дыхательных путей, однако требуют сложного оборудования и опыта и исследуются в педиатрии редко, только в специальных лабораториях.

Импульсная осциллометрия — метод оценки проходимости дыхательных путей на основе измерения параметров импульсного сопротивления. Специальное приспособление (громкоговоритель) генерирует поток форсированных (навязанных) осцилляций с частотой колебаний от 5 до 35 Гц, которые накладываются на спонтанное дыхание пациента и через измерительную часть устройства попадают в дыхательный тракт. Импульсная осциллометрия позволяет определять уровень и степень нарушения бронхиальной проходимости дыхательных путей, изучать изменения параметров при динамическом наблюдении и проведении бронходилатационных тестов. Преимуществом метода является возможность использовать у детей 2–3-летнего возраста.

Биопсия легких может понадобиться, если менее инвазивные методы не позволяют точно установить диагноз. Показаниями для нее у детей являются подозрения на ИЗЛ, атипичные инфекции (особенно у иммунокомпрометированных пациентов) и оценка объемных масс, опухолей, мальформаций. Торакоскопическая или торакотомическая процедура выполняется, если необходима точная гистологическая оценка.

4.1.4. Лучевая диагностика заболеваний легких

Формирование рентгеновского изображения и способы его получения

Самым распространенным методом диагностики респираторных болезней является рентгенография грудной клетки.

Рентгеновское излучение представляет собой такую электромагнитную волну, которая может проникать через различные органы и ткани и оказывать фотохимическое действие на специальную пленку или пластину. Именно за счет этой проникающей способности рентгеновских лучей, а также благодаря тому, что органы и ткани неодинаково пропускают их, получается привычное нам рентгеновское изображение. Любой объект или анатомическая структура будут видны на рентгеновском изображении, только в том случае, если он будет отличаться от окружающих тканей по способности пропускать рентгеновские лучи. При рентгенографии рентгеновское излучение проходит сквозь всю толщину анатомической области. Это значит, что пленки достигнет некоторое суммарное количество лучей, которое не поглотили ткани, что получило название суммационного эффекта при формировании рентгеновского изображения. Но даже при наличии двух разных тканей на пути рентгеновских лучей может получиться так, что данные ткани суммарно поглотят одинаковое количество излучения и на изображении эти две области не будут отличаться друг от друга. Например, купол диафрагмы и тень сердца выглядят одинаковыми по интенсивности затенения, хотя ткани в этих двух областях совершенно разные (см. рис. 4.10 на вклейке). Это похоже на арифметику. Если вы сложите 5 и 5 – получите 10. Если вы сложите 4 и 6 – тоже получите 10, хотя цифры и отличаются.

Другая важная особенность рентгенографии – плоскостной характер получаемого изображения. Из объемного объекта получается картина, на которой все структуры с различной плотностью наложены одна на другую. Зачастую трудно определить, как именно относительно друг друга они расположены. Отчасти данную проблему решает проведение исследования в двух (редко – в трех) проекциях. В связи с суммационным эффектом и плоскостным характером рентгеновского изображения для более точного определения характера патологии и ее локализации необходимо во всех случаях

проводить рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Обычно исследование выполняется в правой боковой проекции, однако, если врач уверен, что патология локализована слева, он назначает левую, а не правую боковую проекцию.

Перечисленные недостатки рентгеновского изображения нивелирует метод компьютерной томографии (КТ), при котором пучок рентгеновского излучения проходит через тонкий слой тела пациента в различных направлениях. По своей сути это все та же рентгенография, когда детекторы улавливают не поглощенное тканями излучение из рентгеновской трубки. Однако теперь пучок рентгеновских лучей захватывает всего лишь 1 срез исследуемой области (толщина варьирует от 0,5–0,3 мм в современных томографах до 7 мм), вращаясь вокруг пациента на 360°, переходя далее к следующему срезу, постепенно продвигаясь через всю область проводимого обследования (рис. 4.8). Сигналы, зарегистрированные детекторами, подвергаются предварительной обработке, после чего можно применять различные алгоритмы реконструкции изображений, что повышает качество исследования и позволяет получить резкое изображение с четкими контурами.



Рис. 4.8. Принцип работы компьютерного томографа [по Dance D.R. с колл., 2014 с изм.]

Анализируя рентгеновские и КТ-изображения, важно знать не только нормальную анатомию, но и нормальный «рентгенологический вид» органов, то есть то, какие оттенки серой шкалы им присущи. Последнее определяется тем, сколько рентгеновского излучения может поглотить та или иная ткань, что, упрощая, зависит от ее плотности (рис. 4.9). Кость, например, обладает высокой плотностью, поэтому на рентгенограмме и на компьютерной томограмме она будет очень светлой. Легочная ткань, которая к тому же содержит воздух, прекрасно пропускающий рентгеновские лучи, будет темной, почти черной, на изображениях. При интерпретации результатов КТ полезно использовать шкалу плотности Хаунсфилда, имеющую 4096 единиц, в то время как обычный монитор имеет до 256 оттенков серого цвета. Более узкие «окна» плотности позволяют различать близкие по плотности структуры. Паренхима легких лучше видна в «легочном окне», а структуры средостения – в «мягкотканном окне».

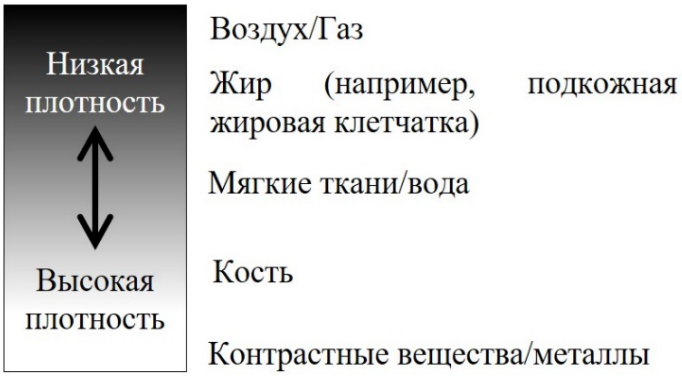


Рис. 4.9. Рентгеновская шкала оттенков серого для тканей различной плотности

КТ с внутривенным контрастированием дает отличное представление о сосудах легких, полезна для выявления врожденных пороков развития сосудов, а также может выявить

тромбоэмболию легочной артерии. 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. Необходимо помнить о возможности снижения пневматизации в задних отделах легких на компьютерных томограммах при исследованиях, выполненных под наркозом.

Важно помнить, что лучевая нагрузка при КТ значительна – при одном исследовании в 30–50 раз выше, чем обычной рентгенографии органов грудной клетки.

Нормальная рентгеновская анатомия легких

Рентгеновская анатомия легких дает представление о структурах, которые в норме визуализируются в грудной клетке, и об их нормальном рентгеновском виде (см. рис. 4.10 на вклейке, табл. 4.19). Самая крупная тень на прямой (переднезадней) рентгенограмме органов грудной клетки расположена между двумя легочными полями – это тень средостения. За счет суммации теней от сердца, сосудов, мягких тканей и превращения их на рентгенограмме в единую тень средостения, заподозрить патологию того или иного органа можно, только зная границы и компоненты отделов средостения. Топографически средостение делится на верхний и нижний отделы (важно для прямой рентгенограммы) и на передний, средний и задний отделы (важно при выполнении снимка в боковой проекции).

Граница между верхним и нижним средостением – плоскость, проходящая через грудинный симфиз и нижнюю замыкательную пластинку IV грудного позвонка. Верхнее средостение содержит дугу аорты и ее ветви, брахиоцефальные вены, верхнюю половину верхней полой вены, трахею, пищевод, грудной лимфатический проток и тимус. Тень тимуса классически описывается как симметричное билатеральное

расширение верхнего средостения, с ровными контурами, плавно переходящее в тень нижнего средостения (т.е. в сердечную тень). Однако нередко за счет положения пациента или в связи с особенностями строения тимус выглядит асимметрично или как большая шарообразная «масса». Нижнее средостение включает в себя сердце с его оболочками, восходящую и нисходящую аорту, легочный ствол, нижнюю половину верхней полой вены, бифуркацию трахеи, главные бронхи и пищевод.

Переднее средостение – это область между задней поверхностью грудины и сердцем (содержит только соединительную ткань и лимфатические узлы, иногда – увеличенный тимус). Заднее средостение находится между позвоночным столбом и задней поверхностью перикарда. Средняя часть средостения, соответственно, включает сердце с крупными сосудами, трахею и главные бронхи.

Артерии, вены, лимфатические сосуды и бронхи, выходящие из средостения, образуют корни легких. Рентгенологически в корне выделяют три части: головку, тело и хвост. Головка корня – это небольшая дуга легочной артерии с отходящими от нее сосудами, которую она образует при вхождении в легкое. Тело представлено основным стволом легочной артерии, направленным косовертикально вниз, а хвост – его разветвлениями. Слева б*о*льшая часть корня обычно перекрывается сердечной тенью. Поэтому долевые бронхи можно чаще проследить только справа в виде неширокой полоски просветления (т.е. легочная ткань здесь выглядит более «черной») между легочной артерией и срединной тенью – это промежуточный и нижнедолевой бронхи, заполненные воздухом.

Дифференцировать отдельные структуры легочной ткани на рентгенограмме за счет суммационного эффекта не представляется возможным. Даже бронхи в норме видны достаточно плохо. Бронхиальная стенка слишком тонкая, чтобы

отчетливо разделить две воздухосодержащие среды – легочную ткань и собственно полость бронха. В норме на рентгенограмме органов грудной клетки дифференцируются некоторые крупные сосуды, как артерии, так и вены, и крупные соединительнотканные перегородки. У новорожденных детей часто можно увидеть междолевую плевру. Сосуды и интерстиций при отсутствии патологии описываются вместе и называются термином «легочный рисунок».

Необходимо помнить, что, если исследование проведено на выдохе, сосуды и интерстиций будут видны более интенсивно. Это важно учитывать при анализе изображений и оценке динамики у детей, которые не могут задерживать дыхание.

Снизу легочное поле ограничено куполообразной тенью диафрагмы. Наивысшая ее точка находится в центральной части, латерально тень резко уходит вниз, образуя со стенкой грудной клетки острые углы – реберно-диафрагмальные синусы (на боковом снимке – передний и задний синусы). Именно в них в первую очередь можно заметить скопление жидкости в плевральной полости.

Разрешающая способность КТ выше, чем у рентгенографии. Это больше всего влияет на визуализацию легочной ткани и позволяет точнее определять характер патологических изменений. При КТ-исследовании можно увидеть – вторичную легочную дольку, структуру диаметром всего 1–2,5 см (рис. 4.11 на вклейке). Она представляет собой группу ацинусов (количеством ≤ 12), окруженную соединительной тканью, к которой подходит дольковая бронхиола и артерия. Знание ее анатомии позволяет понять, какие именно структуры легочной ткани (например, бронхиолы, артериолы или лимфатические сосуды) поражены. Во многих случаях это значительно сужает дифференциально-диагностический ряд при проведении дифференциальной лучевой диагностики.

Таблица 4.19

Нормальная рентгеновская анатомия грудной клетки и ее клиническое значение

Характеристика	Описание
Средостение	Просвет трахеи – по срединной линии, до III–IV грудного позвонка (уровень бифуркации трахеи) Бифуркационный угол, угол отхождения от трахеи главных бронхов – около 70–80° у детей, 55–70° у взрослых (важно для оценки бифуркационных лимфоузлов) Сердечно-сосудистая тень имеет форму немного наклоненного овала, у детей первых лет жизни и при проведении снимка в горизонтальном положении форма может становиться более округлой Правый контур сердечно-сосудистой тени – 2 дуги: восходящей части аорты (может быть слабо выражена в норме) и правого предсердия Левый сердечно-сосудистой тени – 4 дуги: нисходящей части аорты, легочной артерии, ушка левого предсердия, левого желудочка Кардиоторакальный индекс – отношение самого большого длинника сердечной тени к наибольшему поперечному размеру грудной клетки; значение зависит от возраста, в норме ≤ 0,5 (у детей в возрасте до года ≤ 0,58, у детей 1–2 лет – ≤ 0,55); у грудных детей возможно расширение тени средостения (и без того широкой по сравнению с подростками и взрослыми) за счет выполнения большинства рентгенограмм в положении лежа
Корни легких	Головка правого корня – уровень переднего отрезка II ребра, слева – на 1–1,5 см выше (иногда может располагаться так же, как справа, но никогда не ниже) Наружный контур корней ровный, четкий (так как является границей легочных сосудов) По интенсивности затенения корень менее плотный (т.е. менее светлый), чем тень средостения, в его структуре в норме можно рассмотреть тени отдельных сосудов

Окончание табл. 4.19

Характеристика	Описание
Легочный рисунок	Сосуды – основная доля легочного рисунка, интерстициальный компонент менее выражен Наиболее интенсивный в медиальных отделах легких, субплеврально, в пределах 1,5–2 см, практически не прослеживается, поскольку сосуды очень мелкие Калибр сосудов в верхних отделах легких меньше диаметра сосудов в нижних отделах за счет гравитационного градиента (исключение – дети первых лет жизни и лежачие пациенты, у которых калибр сосудов одинаков) Артерии обычно имеют косой ход, вены – горизонтальный
Диафрагма	На высоте вдоха высшая точка купола диафрагмы справа – на уровне пятого межреберья – VI ребра по среднеключичной линии, слева – на 1,5 см ниже (если снимок выполнен без задержки дыхания, положение куполов диафрагмы не оценивается) Контуры четкие и ровные Реберно-диафрагмальные синусы острые

В норме соединительная (интерстициальная) ткань, окружающая вторичную дольку, видна на КТ не на всем протяжении, а визуализируется фрагментарными тонкими полосками (рис. 4.11*б* на вклейке). Даже у детей, особенно первых трех лет жизни, у которых интерстиций в легких более выражен, междольковые перегородки никогда не будут видны по всему периметру вторичной дольки. Интерстиций и мелкие сосуды могут быть видны в субплевральных отделах легких. Бронхиолы в норме могут быть видны на расстоянии более 10–15 мм от плевры, а их диаметр (у взрослых) не должен превышать 3 мм.

План оценки и описания рентгенограммы органов грудной клетки

Перед тем как описывать снимок органов грудной клетки, необходимо выполнить формальные, но важные действия. В первую очередь необходимо проверить указанные на снимке данные: фамилию, имя, отчество пациента, дату его рождения, дату исследования, наличие маркировок «правая сторона», «левая сторона».

Далее необходимо оценить качество снимка. На качественной рентгенограмме должно получиться отображение вся грудная клетка – от верхушек легких до реберно-диафрагмальных синусов. Визуализация синусов необходима для выявления минимального плеврального выпота, о наличии которого на снимках, выполненных в вертикальном положении, будет свидетельствовать симптом «полумесяца» (преимущественно латеральное затенение в области плеврального синуса с верхней вогнутой линией). Критериями оптимальных технических условий выполнения рентгенограммы являются жесткость (в передней проекции должны визуализироваться 4 верхних грудных позвонка, а на фоне левого желудочка – намечаться легочный рисунок), контрастность и четкость. Контрастность рентгенограммы определяется наличием на снимке 3 цветов – белого (средостение, сердце, позвоночник),

черного (легочная ткань), серого (легочные сосуды). Критерием резкости на рентгенограмме является четкость контуров передних отделов ребер. Они наиболее подвижны при дыхании, поэтому на них в первую очередь сказывается динамическая нерезкость, обусловленная незадержанным дыханием во время экспозиции.

Определяют, присутствует ли ротация пациента относительно пленки. Если пациент стоит не ровно, а под углом к пленке, то изображение будет искажено, нарушится симметричность, присущая в норме правой и левой половинам грудной клетки, и визуализация сердечной тени. Также важно определить фазу дыхания, в которую был произведен снимок. Обычно рентгенограмма выполняется на глубине вдоха. При этом высшая точка купола диафрагмы справа находится на уровне 5-го межреберья или VI ребра по среднеключичной линии, слева – на 1–1,5 см ниже. В зависимости от глубины вдоха меняется прозрачность легочных полей. Дети первых лет жизни не умеют задерживать дыхание, поэтому иногда ткань легких выглядит менее воздушной (более серой), чем в норме.

В табл. 4.20 представлен в соответствии с мнемоническим правилом по первым буквам английского алфавита (ABCDE), означающим соответствующие компоненты органов грудной клетки, план описания рентгенограммы органов грудной клетки, который применим для снимков, выполненных как в прямой проекции, так и для боковой проекции (с некоторыми модификациями).

Таблица 4.20

План описания рентгенограммы органов грудной клетки и возможные находки у детей

Параметр	Описание
A – airways (дыхательные пути)	Ход трахеи: диаметр, проходимость У новорожденных трахея может выглядеть искривленной за счет мягкости ее хрящевых колец, при этом она прослеживается на всем протяжении и диаметр ее одинаковый Ход главных бронхов и их ветвей: диаметр, проходимость, отсутствие видимых инородных тел

Продолжение табл. 4.20

Параметр	Описание
B – breathing (дыхание)	Легочная ткань (сравниваются всегда симметричные отделы в правом и левом легких; для удобства можно разделить на верхнюю, среднюю и нижнюю трети), оценить воздушность, наличие дополнительных теней В первые часы жизни возможна неоднородная пневматизация легочной ткани и визуализация плевральных щелей за счет медленной абсорбции фетальной легочной жидкости, что может создать впечатление патологического состояния (например, пневмонии) Легочный рисунок Сосудистый компонент: разветвление сосудов, убывание их диаметра к периферии, отсутствие визуализации сосудов в субплевральных отделах легких Интерстициальный компонент Корни легких: положение, размеры Реберно-диафрагмальные синусы: визуализация, наличие острого угла между грудной стенкой и куполом диафрагмы Куполы диафрагмы: положение (затруднительно оценить при выполнении исследования без задержки дыхания), контуры, наличие дополнительных теней на их фоне
C – circulation (кровообращение), средостение	Тень средостения: положение, размеры (оценить отдельно тень верхнего и нижнего средостения, кардиоторакальный индекс) Контуры средостения: наличие дуг, их положение, размер
D – disability of inspiration (неспособность вдохнуть), при патологии костно-мышечной системы	Оценить контуры ключиц, ребер, грудины (на боковом снимке) и другие видимые костные структуры (например, плечевые суставы, плотность костной ткани, что важно для определения остеопении недоношенных) Грудной отдел позвоночника: ось, состояние тел позвонков Мягкие ткани: наличие дополнительных теней, воздуха
E – everything else (все остальное)	У грудных детей иногда визуализируются кожные складки, которые обычно вертикальные и, при наложении на легкое, очень похожи на край спавшегося легкого при пневмотораксе («псевдопневмоторакс»)

Окончание табл. 4.20

Параметр	Описание
	Видимые отделы брюшной полости: положение газового пузыря желудка, наличие свободного газа в брюшной полости Наличие дополнительного материала (катетеры, трубки, клипсы и т.д.): положение с привязкой к анатомической области, для катетеров и трубок обязательно указать, на каком уровне находится их конец

Признаки заболеваний легких на рентгенограммах и компьютерных томограммах

Основными признаками поражения легких по данным рентгенографии и КТ, отражающими соответствующие морфологические изменения, являются: 1) уплотнение легочной ткани; 2) повышение прозрачности легочной ткани; 3) очаговые затенения в легочной ткани; 4) расширение корня легкого (табл. 4.21).

Уплотнение легочной ткани. Уплотненная легочная ткань менее воздушна (т.е. более плотная), поэтому она пропускает рентгеновское излучение хуже, чем окружающие ее нормальные участки. Вследствие этого при рентгенологическом исследовании уплотнение будет выглядеть светлее, чем легкие в норме, приближаясь к мягкотканной плотности. На рентгенограмме уплотнение легочной ткани определяется как участок затенения (от слова «тень», а не от слова «темный») вне зависимости от того, насколько он светлее (т.е. плотнее) окружающих тканей (см. рис. 4.12 на вклейке, табл. 4.21). По его положению, форме, структуре и контурам возможно провести дифференциальный диагноз и определить направление диагностического поиска.

В отличие от рентгенографии на КТ у уплотнения легочной ткани есть два проявления (см. рис. 4.13 на вклейке, табл. 4.22). Когда в структуре уплотненного участка легочной

ткани можно дифференцировать контуры сосудов, такой картине соответствует термин ***«матовое стекло»*** (рис. 4.13*а*). Если контуры сосудов не видны, такой участок будет называться ***консолидацией*** (рис. 4.13*б*). Безвоздушные участки легочной ткани (консолидация) возникают при заполнении альвеол патологическим содержимым в виде жидкости, клеточных элементов, фиброзной ткани и другого субстрата. Потенциально все факторы, лежащие в основе симптома «матового стекла», могут привести к полной потере воздушности участка легочной ткани. Применение КТ, как правило, не оказывает существенного влияния на интерпретацию изменений в виде консолидации, уже выявленной при обзорной рентгенографии. Участки консолидации легочной ткани изображаются практически одинаково и на рентгенограммах и на компьютерных томограммах, поэтому при пневмонии у детей КТ в большинстве случаев проводиться не должна, ее данные обычно не влияют на терапию, часто необоснованно удлиняют ее. Необходимо помнить, что остаточные изменения на компьютерных томограммах после пневмонии могут определяться на протяжении 8 месяцев у детей и до 2 лет у взрослых.

В некоторых случаях на фоне «матового стекла» можно увидеть тонкую сеть – это утолщенные внутридольковые и междольковые перегородки (рис. 4.13*а*). Данный симптом, напоминающий беспорядочно уложенную плитку на садовых дорожках, получил название ***симптома «булыжной мостовой»*** (англ. «crazy-paving»).

При уплотнении легочной ткани как на рентгенограмме, так и на компьютерной томограмме часто видна «воздушная бронхограмма», представляющая собой не спавшиеся, заполненные воздухом просветы бронхов, проходящих через пораженный участок (рис. 4.13*б*). Это свидетельствует о том, что их воздухопроводящая функция не нарушена. Кроме того, по форме бронхов иногда можно судить о длительности и характере патологического состояния, приведшего к уплотнению

легочной ткани. Так, если бронхи деформированы, неравномерно расширены, уплотненный участок легкого уменьшен в объеме (можно заметить по подтягиванию в его сторону междолевой плевры), это свидетельствует о фиброзных и склеротических изменениях, как, например, при муковисцидозе.

При некоторых заболеваниях, приводящих к формированию уплотнения легочной ткани, «воздушная бронхограмма» может отсутствовать. Например, при обструкции бронха формируется ателектаз – безвоздушный, уменьшенный в объеме участок легочной ткани. У детей в возрасте старше 7 лет по сравнению со взрослыми хорошо развита коллатеральная вентиляция и участок ателектаза может выглядеть небольшим, будучи вызван обструкцией довольно крупного бронха. До 7 лет коллатеральная вентиляция через поры Кона и каналы Ламберта, напротив, развита плохо. Это определяет легкость возникновения ателектазов, типичное и более частое, по сравнению со взрослыми, развитие по данным КТ круглой пневмонии (табл. 4.21), в то время как у взрослых при круглой тени в первую очередь думают о раке легкого.

Повышение прозрачности легочной ткани. Может быть вызвано увеличением количества воздуха (например, при спазме малых дыхательных путей, когда выдох затруднен) в альвеолах или уменьшением количества интерстиция за счет разрушения соединительнотканных перегородок при эмфиземе легких, формировании булл, кист, полостей (см. табл. 4.21, рис. 4.14 на вклейке) или за счет уменьшения калибра сосудов (при пороках развития легочной артерии). Оценка гиперинфляции легких по рентгенограмме только в одной проекции является ненадежной; уплощенная диафрагма и увеличенный переднезадний диаметр, скопление воздуха за грудиной на снимке в боковой проекции являются более точными признаками гиперинфляции.

Таблица 4.21

Основные рентгенологические признаки изменений в легких

Рентгенологический признак	**Описание, характеристики и причины**
	Уплотнение легочной ткани
Обширное затенение	Затенение всего легочного поля или большей его части (≥ 2/3) Затенение половины грудной клетки: – со смещением органов средостения в сторону затенения («минус-объем» пораженной стороны), например при ателектазе или после пульмонэктомии; – со смещением органов средостения в противоположную затенению сторону («плюс-объем» пораженной стороны), например при массивном плевральном выпоте; – без смещения органов средостения, например при пневмонии. Двустороннее затенение: – чаще симметричное, более интенсивное в медиальных отделах легких (острый РДС, кардиогенный отек легких, альвеолярный протеиноз); – иногда двусторонний плевральный выпот в положении пациента на спине выглядит как тотальное двустороннее затенение.
Долевое / сегментарное затенение	Структура затенения (неоднородная структура может быть обусловлена сохранением воздушности части альвеол или наличием округлых просветлений – полостей) Наличие воздушной бронхограммы (пневмония) Уменьшение объема пораженной легочной ткани (вогнутые границы затенения при ателектазе, фиброзе)

Продолжение табл. 4.21

Рентгенологический признак	Описание, характеристики и причины
Круглая тень	Расположение тени (прилегает к стенке грудной клетки / диафрагме или нет) Контуры тени (нечеткие контуры свидетельствуют о течении воспалительного процесса, например, в случае формирования абсцесса или круглой пневмонии, англ. – round pneumonia) Структура тени (неоднородная структура чаще всего является признаком распада и формирования полости)
Повышение прозрачности легочной ткани	
Обширное просветление	Повышенная прозрачность значительной части или всего легочного поля (иногда двусторонняя) Двустороннее обширное просветление часто сочетается с расширением межреберных промежутков, низким стоянием куполов диафрагмы (преходящее – острый бронхиолит, обструктивный бронхит, приступ бронхиальной астмы; персистирующее – облитерирующий бронхиолит, эмфизема легких) Одностороннее обширное просветление и наличие легочного рисунка на его фоне возникает при клапанной закупорке бронха, синдроме Маклеода или Свайра–Джеймса (синдром одностороннего сверхпрозрачного легкого, облитерирующий бронхиолит), гипоплазии легочной артерии Одностороннее просветление без легочного рисунка на его фоне возникает при пневмотораксе, гигантской булле или врожденной долевой эмфиземе легкого

Продолжение табл. 4.21

Рентгенологический признак	Описание, характеристики и причины
Ограниченное просветление	Наполненное воздухом пространство, ограниченное замкнутой стенкой: – булла – воздушное пространство, окруженное тонкой стенкой (≥ 2 мм), возникающее чаще всего на фоне эмфиземы легких; – киста – округлый участок просветления, окруженный тонкой стенкой (≥ 2 мм), не сопровождающийся эмфиземой легких (бронхогенная киста), иногда киста может быть заполнена жидкостью (энтеральные кисты); – полость – газосодержащее пространство, визуализируемое как участок просветления, в пределах консолидации или образования; признаки деструктивной полости – наличие горизонтального уровня жидкости в полости и визуализация дренирующего бронха с утолщенными стенками (две параллельные светлые полоски, подходящие к полости)
Пневмоторакс	Главный критерий – отсутствие легочного рисунка на его фоне Располагается между грудной стенкой и латеральным краем легкого (иногда виден в виде тонкой светлой полоски); при значительных объемах воздуха в плевральной полости легкое спадается и «поджимается» к корню, иногда происходит смещение органов средостения в противоположную сторону В положении стоя малый пневмоторакс всегда будет визуализироваться в области верхушек легких, в положении лежа малый объем воздуха в плевральной полости бывает сложно заметить.
Очаговые затенения	
Очаговые тени	Размер, количество, распространенность и контуры очагов Крупноочаговые (5–30 мм) тени – инфекции (туберкулез, микроабсцессы, грибковая инфекция), ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, метастазы

Окончание табл. 4.21

Рентгенологический признак	Описание, характеристики и причины
	Мелкоочаговые (2–5 мм) и милиарные (менее 2 мм) тени – милиарный туберкулез, гистоплазмоз, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, панбронхиолит, метастазы, гемосидероз легких Ограниченная диссеминация – очаги распространены в пределах не более двух сегментов Распространенная диссеминация – очаги локализуются в пределах более чем двух сегментов Диффузная диссеминация – поражение обоих легких (свидетельствует о гематогенном или лимфогенном распространении болезни) Нерезкие контуры могут свидетельствовать о наличии воспалительного процесса
Расширение корня легкого	
Расширение корня легкого	Расширение за счет увеличенных лимфатических узлов: – чаще двустороннее, наружный контур корня дольчатый, четкий, ровный, иногда в структуре корня визуализируются кальцинаты; – на боковой рентгенограмме – симптом «пончика» (англ. – doughnut sign): увеличенные лимфатические узлы окружают просвет главного и/или верхнедолевого бронха; – может сочетаться с увеличением лимфатических узлов средостения (увеличение бифуркационного угла, расширение тени верхнего средостения); – возникает после перенесенных острого бронхита (двустороннее), пневмонии (обычно одностороннее), при туберкулезном лимфадените, лимфопролиферативных заболеваниях. Расширение за счет увеличения диаметра сосудов: структура корней не изменена, они симметричны, но выглядят как будто под увеличительным стеклом (при легочной артериальной гипертензии) или имеет локальное выбухание, чаще в головке корня (аневризма легочной артерии, постстенотическое расширение легочной артерии)

Таблица 4.22

Варианты визуализации уплотнения легочной ткани и сочетанных с ним изменений на компьютерных томограммах

КТ-симптом	Описание	Патология	Примеры заболеваний
Консолидация	Уплотненный участок легочной ткани, в структуре которого **не дифференцируются** контуры сосудов	Полное заполнение альвеол патологическим содержимым с исчезновением воздуха:	
		транссудат	отек легких, острый РДС
		кровь	альвеолярный геморрагический синдром
		экссудат	пневмония
		клетки	эозинофильная пневмония, опухоль
		соединительная ткань	организующаяся пневмония
«Матовое стекло»	Уплотненный участок легочной ткани, в структуре которого **дифференцируются** контуры сосудов, у них нормальные размеры и количество	Частичное заполнение альвеол патологическим содержимым с сохранением их воздушности:	
		транссудат	отек легких, острый РДС
		кровь	альвеолярный геморрагический синдром
		экссудат	пневмония
		клетки	эозинофильная пневмония, опухоль
		липопротеиды	легочный альвеолярный протеиноз
		другие вещества	болезни накопления
		Увеличение количества соединительной ткани в легочной ткани, утолщение стенок альвеол	ИЗЛ, фиброз легких

Окончание табл. 4.22

КТ-симптом	Описание	Патология	Примеры заболеваний
		Расширение капилляров за счет увеличения кровотока в них	Гиперволемия малого круга кровообращения (врожденный порок сердца, легочная гипертензия), отек легких
Симптом мозаичной картины («псевдоматовое стекло», «ложное матовое стекло»)	«Пятнистая» картина, состоящая из участков повышенной и пониженной плотности Патологический процесс располагается в участках **с повышенной прозрачностью (т.е. более темных);** участки, которые выглядят как «матовое стекло» – легочная ткань нормальной плотности Границы между участками легкого разной плотности обычно четкие; диаметр и количество сосудов уменьшено в участках с повышенной прозрачностью	Поражение мелких дыхательных путей (негомогенность вентиляции)	Бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, гиперчувствительный пневмонит
		Сосудистые изменения (мозаичность перфузии, несоответствие вентиляции перфузии)	Легочная гипертензия
Симптом «булыжной мостовой» (англ. «crazy paving»)	Сочетание утолщенных междольковых и внутридольковых перегородок с матовым стеклом	Частичное заполнение альвеол патологическим субстратом, воспаление интерстиция	Отек легких, пневмония (например, пневмоцистная), альвеолярный геморрагический синдром, альвеолярный протеиноз, интерстициальная пневмония

Наибольшую опасность буллы, кисты и полости представляют при субплевральном расположении. Учитывая, что кисты и буллы чаще всего располагаются именно в периферических отделах легкого и, кроме того, их развитие бессимптомно, часто их первым проявлением становится пневмоторакс. При КТ даже самый небольшой пневмоторакс определить гораздо проще благодаря лучшей контрастности и отсутствию суммационного эффекта.

Очаговые изменения в легочной ткани. ***Очаг, или узелок,*** – округлое, полигональной или неправильной формы ограниченное патологическое уплотнение легочной ткани с максимальным размером 3 см. При рентгенографии размеры узелков варьируют от минимально определяемых до 1,5 см. Морфологическим субстратом очагов служит заполнение альвеол патологическим содержимым (экссудатом, транссудатом или кровью), например при бронхопневмонии, отеке легких, гранулематозе с полиангиитом, или гиперпластические процессы с формированием клеточных инфильтратов в интерстиции (гранулемы или гематогенное метастазирование). Таким образом, очаги являются признаком патологических изменений в тех или иных структурах вторичной дольки (бронхиолах, артериолах или венулах, лимфатических сосудах). Следовательно, правильная интерпретация очаговых изменений в легочной ткани, особенно при проведении КТ, может дать ключ к пониманию патогенеза состояния пациента. Существует три варианта расположения узелков в легочной ткани: центрилобулярное, перилимфатическое и хаотичное (рис. 4.15).

Наличие центрилобулярных узелков свидетельствует о поражении структур, проходящих в центре вторичной дольки – артериолы или бронхиолы. Такие узелки можно встретить, например, при бронхиолите или гиперчувствительном пневмоните. При КТ при клеточном бронхиолите, если в срез попадает протяженный участок пораженной бронхиолы, заполненной патологическим содержимым, будут видны

ветвящиеся Y-структуры с мелкими узелками на концах (рис. 4.16 на вклейке). За внешнее сходство с веточкой цветущего дерева этот симптом получил образное название «дерева в почках» (англ. «tree-in-bud»).

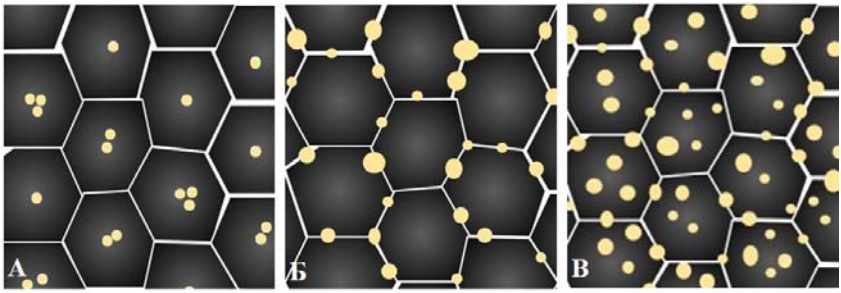


Рис. 4.15. Центрилобулярное (А), перилимфатическое (Б) и хаотичное (В) распределение узелков в легочной ткани

Перилимфатические узелки располагаются вдоль лимфатических сосудов, которые проходят в основном в интерстиции, окружающем вторичные дольки. Такую картину можно наблюдать, например, при саркоидозе, лимфоме, лимфогенном метастазировании.

При хаотичном распределении узелков легочная ткань как будто беспорядочно усеяна крупинками. Это признак гематогенного метастазирования опухоли или милиарного туберкулеза, то есть заболеваний, вовлекающих все сосуды (артериолы, венулы, капилляры), вне связи с их расположением во вторичной дольке.

Другие методы визуализации

Магнитно-резонансная томография (МРТ) полезна для визуализации анатомии сердца и крупных сосудов и повреждений средостения, однако хуже выявляет повреждения легочной паренхимы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) может использоваться для обнаружения внутригрудных масс и является процедурой выбора при оценке объема и характера плеврального выпота. УЗИ также используется для оценки движений диафрагмы у маленьких детей при подозрении на парез диафрагмы. Эхокардиография необходима для диагностики легочной гипертензии, легочного сердца у детей с ХЗЛ.

Бронхография – контрастирование бронхов с целью определения их строения – в настоящее время имеет историческое значение и не применяется, так как КТ заменила данный метод в связи со своей высокой диагностической информативностью, возможностью проведения реконструкции («виртуальная» бронхоскопия).

Пневмосцинтиграфия – используется для оценки капиллярного кровотока в малом круге кровообращения.

4.1.5. Основные респираторные синдромы

С клинико-анатомической точки зрения респираторные синдромы и заболевания удобно подразделять в соответствии с компонентами дыхательной системы (табл. 4.23). Ряд из этих синдромов и заболеваний можно предварительно диагностировать на основании данных объективного исследования (табл. 4.24).

Синдром воспаления верхних дыхательных путей. Поражения респираторного тракта на разных уровнях имеют определенные особенности у детей разного возраста, что определяется анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания.

Острый ринит. Острый ринит – инфекционное воспаление слизистой оболочки носа, наблюдается при большинстве острых респираторных инфекций (ОРВИ) изолированно или в сочетании с другими синдромами. Воспаление при рините сопровождается отеком слизистой оболочки, гиперсекрецией слизи. Часто ринит протекает в сочетании с воспалением

конъюнктивы (риноконъюнктивит), когда отмечается отечность, гиперемия конъюнктивы, инъекция сосудов склер, могут быть фибринозные наложения; реже встречаются кератоконъюнктивит (поражение роговицы); гнойное отделяемое характерны для бактериального конъюнктивита. Для ринита характерно нарушение носового дыхания, наличие серозного или гнойного отделяемого из носа, зуд в носу, чихание, заложенность носа, ночной храп.

Таблица 4.23

Респираторные синдромы и заболевания в соответствии с компонентами дыхательной системы

Компонент дыхательной системы	**Синдром, заболевание**
Верхние воздухоносные путей (полость носа, придаточные пазухи носа, носоглотка, ротоглотка, гортань)	Синдром воспаления (катара) верхних дыхательных путей, или катаральный синдром (острый ринит, острый фарингит) Аллергический ринит Синдром верхних дыхательных путей (постназального затека) Тонзиллит Синусит Ларингит Гипертрофия миндалин и аденоидов Синдром обструкции верхних дыхательных путей (см. параграф 4.5, 4.6): – надсвязочная обструкция (эпиглоттит, перитонзиллярный и заглоточный абсцесс); – обструкция на уровне голосовых связок (дисфункция голосовых связок, инородное тело гортани); – подсвязочная обструкция (острый стенозирующий ларинготрахеит, или вирусный круп, ангионевротический отек гортани и др.)
Нижние воздухоносные пути (трахея, бронхи, бронхиолы)	Трахеит (острый, бактериальный, см. параграф 4.5) Бронхит (см. табл. 4.24) Бронхиолит (см. параграф 4.7) Бронхообструктивный синдром, или синдром бронхиальной обструкции Синдром локальной обструкции бронхов

Окончание табл. 4.23

Компонент дыхательной системы	**Синдром, заболевание**
	Лобарная эмфизема Бронхоэктазы (см. табл. 4.24, параграф 4.12)
Паренхима легких	Пневмония (см. табл. 4.24, параграф 4.8) Легочное кровотечение (см. параграф 4.1.2) Острый респираторный дистресс-синдром (см. параграф 4.2) Ателектаз (см. табл. 4.24) Синдром средней доли Гиповентиляция (ателектаз с частично проходимыми бронхами, дистелектаз) (см. табл. 4.24) Эмфизема легких (см. табл. 4.24) Вздутие (перерастяжение) легких Интерстициальная эмфизема легких Детский ИЗЛ-синдром (см. табл. 4.24)
Легочные сосуды	Отек легких Легочная гипертензия и легочное сердце Тромбоэмболия легочной артерии
Плевра и ее полости	Плеврит Плевральный выпот (см. табл. 4.24) Пневмоторакс (см. табл. 4.24) Пиопневмоторакс
Ребра и диафрагма	Деформации грудной клетки Диафрагмальная грыжа
Дыхательный центр (контроль дыхания)	Апноэ недоношенных Центральное апноэ/гиповентиляция (синдром врожденной центральной гиповентиляции, ROHHAD-синдром) Синдром обструктивного апноэ сна Приступы задержки дыхания (аффективно-респираторные приступы) Синдром внезапной смерти младенцев (см. параграф 1.2) Гипервентиляционный синдром

Таблица 4.24

Симптомы патологических процессов, выявляемых при объективном исследовании грудной клетки у детей

Синдром/ болезнь	Осмотр	Голосовое дрожание, бронхофония	Перкуторный звук	Основной дыхательный шум	Дополнительный дыхательный шум
Норма	Форма грудной клетки не изменена, равномерное участие в дыхании с обеих сторон	Нормальные	Ясный легочный	Везикулярное или пуэрильное (у детей до 7 лет) дыхание	Нет
Бронхит	Форма грудной клетки не изменена, равномерное участие в дыхании с обеих сторон	Нормальные	Ясный легочный	Жесткое дыхание	Диффузные сухие жужжащие, влажные среднепузырчатые хрипы
Бронхообструктивный синдром	Грудная клетка вздута (бочкообразная), равномерное участие в дыхании с обеих сторон	Ослаблены	Коробочный	Бронхиальное, в тяжелых случаях ослабленное дыхание или не проводится («немое легкое»)	Диффузные сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация
Бронхоэктазы	Грудная клетка вздута (бочкообразная), равномерное участие в дыхании с обеих сторон	Ослаблены	Коробочный, притупление	Жесткое дыхание, над большими бронхоэктазами – амфорическое	Средне-, мелкопузырчатые влажные хрипы

Продолжение табл. 4.24

Синдром/ болезнь	Осмотр	Голосовое дрожание, бронхофония	Перкуторный звук	Основной дыхательный шум	Дополнительный дыхательный шум
Пневмония	Отставание в дыхании пораженной стороны грудной клетки	Усилены	Притупление, тупой*	Локально ослабленное везикулярное или жесткое или бронхиальное дыхание*	Локальные влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация; при плевропневмонии – шум трения плевры
Ателектаз с полной обтурацией бронхов	Отставание в дыхании пораженной стороны грудной клетки, западение части грудной клетки	Отсутствуют	Тупой	Отсутствует	Отсутствуют
Гиповентиляция (ателектаз с частично проходимыми бронхами)	Отставание в дыхании пораженной стороны грудной клетки	Усилены	Притупление	Бронхиальное дыхание	Отсутствуют, возможна крепитация
Эмфизема	Грудная клетка вздута (бочкообразная), равномерное участие в дыхании с обеих сторон	Ослабленные	Коробочный	Ослабленное везикулярное дыхание	Возможны сухие свистящие хрипы

Окончание табл. 4.24

Синдром/ болезнь	**Осмотр**	**Голосовое дрожание, бронхофония**	**Перкуторный звук**	**Основной дыхательный шум**	**Дополнительный дыхательный шум**
Интерстициальное заболевание легких	Возможны уплощение, вздутие или нормальная форма грудной клетки, равномерное участие в дыхании с обеих сторон	Нормальные, ослаблены	Ясный легочный	Жесткое дыхание	Крепитация
Массивный плевральный выпот	Увеличение в объеме половины грудной клетки, отставание ее в дыхании, сглаженность межреберных промежутков	Ослаблены или отсутствуют	Притупление, тупой	Бронхиальное дыхание выше области выпота и ослабленное везикулярное или отсутствует над областью выпота	Обычно отсутствуют
Пневмоторакс	Увеличение в объеме половины грудной клетки, отставание ее в дыхании, сглаженность межреберных промежутков	Ослаблены или отсутствуют	Тимпанический	Отсутствует, при клапанном пневмотораксе возможно бронхиальное дыхание	Отсутствуют

Примечания: *в зависимости от формы и стадии заболевания; **в зависимости от формы заболевания.

В связи с тем что у детей первого года жизни слизистая оболочка носа богато васкуляризирована, легко отекает, диаметр носовых ходов сравнительно меньше, а размеры языка больше, у детей в этом возрасте ринит может служить причиной дыхательной недостаточности, отказа от еды, так как они еще не умеют дышать ртом. Затрудненное носовое дыхание у грудных детей приводит к выраженному беспокойству ребенка, расстройству сна. У детей первых трех лет жизни ринит часто осложняется отитом, что связано с относительно б*о*льшим диаметром евстахиевых труб (туботит). Стекание слизи по задней стенке глотки вызывает сухой непродуктивный кашель, который возникает у ребенка преимущественно в горизонтальном положении (синдром верхних дыхательных путей, ранее называвшийся синдромом постназального затека). Данный синдром является частой причиной сухого кашля.

При рините проводится промывание носа изотоническим раствором (0,9 % раствор NaCl), специальными растворами морской соли (Аква Марис, Физиомер), разрешенными к применению с рождения. Вводить растворы следует в положении лежа на спине со свешивающейся вниз и назад головой (у старших детей). После промывания ребенок отсмаркивается или ему проводят отсасывание слизи.

Назначают сосудосуживающие капли в нос – интраназальные деконгестанты симпатомиметического действия (Називин, Виброцил, Нафтизин, Тизин). Использование этих препаратов более 5–7 дней может привести к усилению ринита, атрофическому риниту. При слизисто-гнойном отделяемом из носа назначают местные антибактериальные спреи – Изофра, Полидекса с фенилэфрином. С целью разжижения густого и вязкого секрета рекомендуется введение Ринофлуимуцила, содержащего ацетилцистеин. Детям первых месяцев жизни лекарственные средства вводят при помощи ватных фитильков. Сосудосуживающим эффектом при рините также обладают антигистаминные препараты I поколения

(Супрастин, Тавегил). У детей в возрасте старше 6 лет возможно применение пероральных препаратов с антигистаминным препаратом фенирамином (Фервекс для детей), после 12 лет – пероральных препаратов с фенилэфрином (ТераФлю).

При развитии конъюнктивита промывают глаз от наружного угла глаза к внутреннему, каждый глаз отдельной стерильной салфеткой (ватным шариком) с кипяченой водой, спитым чаем, отваром ромашки (при отсутствии поллиноза), 0,02 % раствором Фурацилина (1 таблетка 20 мг на 100 мл воды).

Острый синусит. Острый синусит – инфекционное воспаление околоносовых пазух продолжительностью менее 3 месяцев. При ОРВИ возникает в 70 % случаев. В зависимости от локализации выделяют гайморит, этмоидит, фронтит и сочетание поражения пазух. В связи с возрастными особенностями формирования околоносовых пазух у детей с рождения встречается этмоидит (воспаление слизистой оболочки решетчатого лабиринта), с 6 месяцев возможен гаймороэтмоидит и только после 6 лет – фронтит.

Характерны приступообразная головная боль в области лба и проекции пазух, могут быть рвота, фебрильная лихорадка, кашель, затяжные проявления ринита, синдром верхних дыхательных путей, болезненность при пальпации в области синусов. При вирусных синуситах эти проявления исчезают самопроизвольно на 10–20-й день болезни. Подозрение на синусит бактериальной этиологии должно возникнуть при профузном гнойном выделении из носа, легкой припухлости щеки, отеке век и конъюнктивы, сохранении лихорадки и признаков активности воспалительного процесса, не имеющих других видимых причин.

Диагноз синусита подтверждается рентгенологическим или ультразвуковым исследованием. Выявление отека слизистой оболочки синусов в первые две недели от начала заболевания является проявлением вирусной инфекции. К диагностически значимым критериям синусита относятся

наличие гнойного отделяемого из носа, стекание гнойного отделяемого по задней стенке глотки, отсутствие эффекта от назначения интраназальных деконгестантов (без проведения антибактериальной терапии), кашель.

Синусит требует местного применения деконгестантов, у детей старше 12 лет возможно их применение системно (ТераФлю), применяют топические стероиды; также используют Ринофлуимуцил для улучшения оттока слизи. Диагностические критерии острого бактериального риносинусита и показания к назначению антибиотиков приведены в табл. 3.19.

Острый фарингит. Острый фарингит – распространенное воспаление задней стенки глотки, передних и задних небных душек, самое частое проявление ОРЗ. Как правило, фарингит сочетается с ринитом (ринофарингит) или тонзиллитом (тонзиллофарингит). Характерны внезапное возникновение ощущения першения, сухости, жара в глотке, появление болезненности при глотании пищи или слюны, которое у маленьких детей может проявляться беспокойством при кормлении. Фарингит проявляется сухим непродуктивным кашлем, который усиливается при смехе, плаче, перемене температуры воздуха, продолжительность кашля при фарингите может составлять 2–3 недели. При осмотре выявляется гиперемия миндалин, небных душек, задней стенки глотки, с выступающими отдельными фолликулами в виде красных зерен.

Терапия фарингита включает в себя теплое питье (чай с вареньем, медом, молоко с медом, сливочным маслом, если у ребенка нет аллергии, минеральная вода), домашние смягчающие средства (ингаляции с настоями трав, щелочные ингаляции). У старших детей используют полоскания растворами противовоспалительных трав (ромашка), фурацилина, обезболивающие и местноанестезирующие таблетки (Стрепсилс), пастилки с экстрактами трав и/или антисептиками (Трависил, Фарингосепт). Сильный кашель, нарушающий сон, может

потребовать назначения противокашлевых средств центрального действия (Синекод).

Острый тонзиллит. Острый тонзиллит (ангина) – острое инфекционное заболевание с местными изменениями в небных миндалинах и регионарных лимфатических узлах. Размножаясь первично в миндалинах, возбудитель (наиболее часто – аденовирус, вирусы Коксаки А, вирус Эпштейн-Барр, *Staphylococcus aureus*, β-гемолитический стрептококк группы А, реже – другие респираторные вирусы, стрептококки групп С и G, микоплазмы) лимфогенно попадает в регионарные лимфатические узлы, вызывая их увеличение.

К общим проявлениям тонзиллита относятся лихорадка (39–39,5 ºС), общие симптомы интоксикации (озноб, недомогание, головная боль, боли в горле, артралгии, миалгии, рвота, боли в животе), кашель. При осмотре местно выявляются гиперемия, налеты, язвочки (афты), увеличение подчелюстных (у края нижней челюсти), шейных (вдоль *m. sternoclaidomastoideus*) лимфатических узлов. Стрептококковый тонзиллит – показание для проведения антибиотикотерапии.

Бронхообструктивный синдром. ***Бронхообструктивный синдром (БОС)*** – это патофизиологическое понятие, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости у больных с острыми, рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями. Клинические проявления БОС включают:

– диспноэ (одышку), чаще экспираторную, и тахипноэ;

– шумное свистящее дыхание с дистанционными хрипами (англ. – wheezing, см. параграф 4.1.2);

– вздутие грудной клетки;

– дрожание при пальпации грудной клетки;

– коробочный звук при перкуссии;

– хрипы, крепитацию, ослабление дыхания при аускультации;

– боль в грудной клетке, боли в животе (из-за утомления мышц, участвующих в усиленном дыхании).

Известно более 100 причин его развития. Высокая частота БОС при заболеваниях легких позволила выделить группу обструктивных болезней легких. Бронхиальная обструкция при данных заболеваниях обусловлена различными механизмами (табл. 4.25).

Таблица 4.25

Механизмы и причины бронхообструктивного синдрома у детей [по: Детская пульмонология, 2021, с изменениями]

Механизмы развития	Заболевания
Обратимая бронхиальная обструкция	
Бронхоспазм	Бронхиальная астма Рецидивирующий (повторный) обструктивный бронхит Облитерирующий бронхиолит Бронхолегочная дисплазия
Отек слизистой оболочки бронхов	Бронхиальная астма Острый обструктивный бронхит Застойная сердечная недостаточность Облитерирующий бронхиолит Бронхолегочная дисплазия
Гиперсекреция слизи, слизистые пробки	Острый обструктивный бронхит Острый бронхиолит Бронхиальная астма Бронхоэктазы, связанные и не связанные с муковисцидозом Облитерирующий бронхиолит Бронхолегочная дисплазия
Аспирация	Дисфагия (привычная аспирация пищи) Инородные тела бронхов Гастроэзофагеальный рефлюкс Трахеопищеводный свищ
Динамический коллапс дыхательных путей	Острый бронхиолит Бронхомаляция Трахеомаляция

Окончание табл. 4.25

Механизмы развития	Заболевания
Необратимая бронхиальная обструкция	
Компрессия дыхательных путей извне	Сосудистое кольцо, аномальная безымянная артерия Кисты бронхов и легких Увеличенные лимфатические узлы Опухоли
Внутренние поражения бронхов	Эндобронхиальные опухоли Эндобронхиальные грануляции Стеноз бронхов и трахеи Облитерирующий бронхиолит Бронхолегочная дисплазия

У детей БОС – самая частая причина дыхательной недостаточности. Обструкция нижних дыхательных путей возникает чаще, протекает более тяжело у детей первых лет жизни. Комплекс механизмов обструкции бронхов у детей включает в себя в качестве ведущих и основных прежде всего свойственную всем детям, особенно мальчикам, узость дыхательных путей, затем отечность слизистых оболочек и гиперсекрецию бронхиальных желез, а также, в меньшей степени, спазм гладкой мускулатуры бронхов (характерен для бронхиальной астмы, у детей старше 2 лет жизни). С этим связаны и особенности клинических проявлений БОС у маленьких детей, в частности аускультативной картины, для которой характерны влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация.

В норме бронхи регулируют просвет благодаря бронхиальным мышцам. Сужение бронхов наступает при активном выдохе за счет повышения внутригрудного давления. При уменьшении просвета бронхов увеличивается скорость воздушной струи, бронхи очищаются от слизи и микроорганизмов. Бронхиальная обструкция, возникающая в результате нарушения бронхиальной проходимости, приводит в неадекватной вентиляции и дыхательной недостаточности следующим образом:

– сужение просвета наиболее выражено в мелких бронхах, так как даже небольшая степень отека слизистой оболочки и спазма гладкой мускулатуры бронхов сужает просвет значительно больше, чем в крупных бронхах;

– сужение просвета большого числа мелких бронхов делает невозможным пассивный выдох только за счет эластической тяги легкого, поэтому для выдоха требуется повышение внутригрудного давления, что достигается напряжением дыхательной мускулатуры и способствует сдавлению бронхов и сужению их просвета;

– часть мелких бронхов закрывается полностью, что ведет к развитию дольковых и субсегментарных ателектазов;

– затруднение выдоха способствует увеличению ООЛ и гиперинфляции (вздутию) легочной ткани, это, в свою очередь, ведет к вентиляционно-перфузионным нарушениям и гипоксемии.

Диагностика БОС у детей основана на преимущественно клинических признаках, к которым относятся шумное свистящее дыхание, слышное на расстоянии, и сухие свистящие хрипы (у детей грудного возраста – диффузная крепитация при остром бронхиолите, у детей первых лет жизни – влажные мелкопузырчатые хрипы). Так как бронхиальная обструкция может быть неравномерно выражена в разных отделах легких, при аускультации может определяться неравномерное проведение/ослабление дыхания. Усиленная работа вспомогательной мускулатуры, участвующей в выдохе, приводит к экспираторной одышке. Клинически это проявляется активным участием в дыхании мышц живота, западением грудины и межреберных промежутков. Важным признаком экспираторной одышки является отсутствие активного участия мышц плечевого пояса в акте дыхания, которые относятся к вспомогательной мускулатуре вдоха. После 5–6-летнего возраста диагноз БОС может основываться на объективных признаках, выявляемых при оценке ФВД (см. табл. 4.18).

Кроме генерализованной бронхиальной обструкции возможно развитие ***локальной обструкции бронхов***. Ее причины включают инородное тело бронха, врожденные пороки развития бронхов (врожденный стеноз бронха, атрезия бронха, лобарная эмфизема), аномальные сосуды, сдавливающие бронх. Последствиями локальной обструкции бронхов могут быть:

1) при полной обтурации просвета бронха – ателектаз (см. табл. 4.24);

2) при неполной – гиповентиляция (см. табл. 4.24);

3) вздутие нижележащих отделов легких за счет развития клапанного (вентильного) механизма при неполном сужении просвета бронха.

При развитии выраженного вздутия легких происходит смещение средостения в здоровую сторону, при дистелектазе или ателектазе – в больную сторону (см. рис. 4.17).

Клиническими симптомами локальной обструкции бронхов являются:

– металлический тембр кашля;

– свистящий монофоничный шум при дыхании;

– при перкуссии – локально коробочный перкуторный звук (в пределах доли, сегмента);

– при аускультации – локальное бронхиальное дыхание, локализованные сухие свистящие монофоничные хрипы на выдохе.

С учетом многообразия причин и гетерогенности механизмов данного синдрома у детей термин «БОС» не может быть использован как самостоятельный диагноз, не может быть и его однотипной стандартной терапии. Высокую частоту заболеваний, протекающих с БОС, или свистящими хрипами у детей, иллюстрируют следующие данные: в возрасте до одного года их переносят 20 % детей, до трех лет – 33 %, к шести годам – каждый второй ребенок. У ряда детей эпизоды БОС повторяются, что соответствует диагнозу «рецидивирующий обструктивный бронхит», необязательно трансформирующемуся в бронхиальную астму, хотя астма –

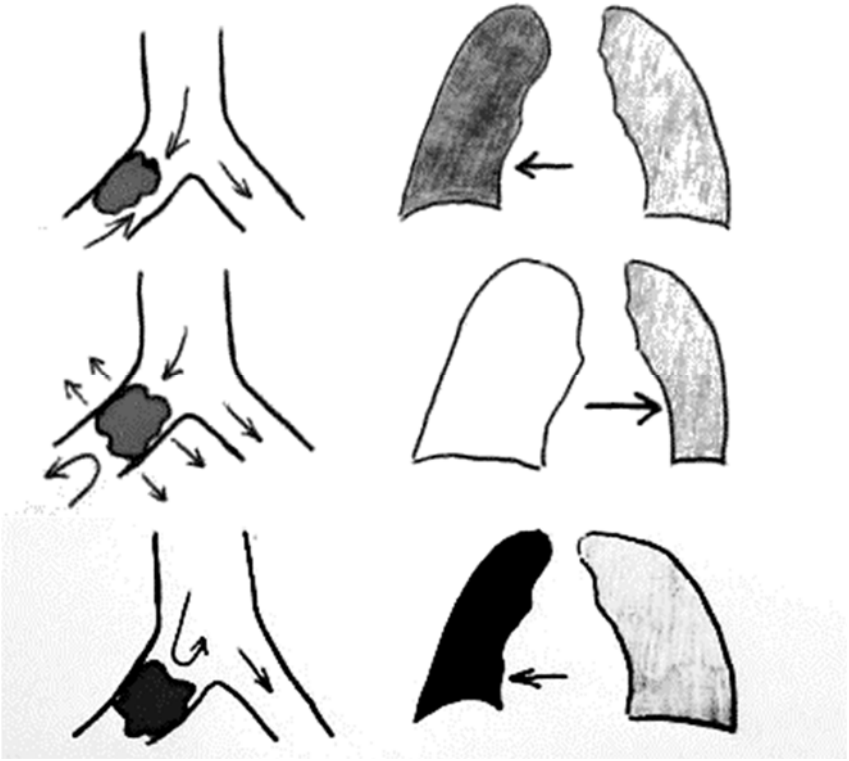


Рис. 4.17. Варианты нарушения бронхиальной проходимости и их рентгенологическая картина
[по ЛинденбратенуЛ.Д., Наумову Л.Б., 1972].
Верхний ряд: гиповентиляция или дистелектаз (частичная сквозная закупорка бронха, снижение воздухонаполнения ниже места обструкции, диффузное умеренное снижение прозрачности легкого или его части, небольшое смещение средостения в больную сторону);
Средний ряд: обтурационное вздутие (вентильная закупорка бронха, при которой на вдохе бронх расширяется и воздух попадает ниже препятствия, но на выдохе воздух не может выйти, в результате чего происходит перераздутие легкого или его части, повышение воздушности, смещение средостения в здоровую сторону);
Нижний ряд: ателектаз (полная закупорка бронха, затенение вследствие безвоздушности и уменьшение размера легкого или его участка, смещение средостения в больную сторону)

самая частая причина БОС у детей в возрасте старше года. В международных согласительных документах выделяют фенотипы рецидивирующего БОС у детей с различным риском развития бронхиальной астмы, соответствующие рецидивирующему (повторному, рекуррентному) обструктивному бронхиту. На основании изучения эпидемиологии и естественного течения свистящих хрипов предложено выделять три их фенотипа у детей в возрастной группе младше 6 лет (табл. 4.26). Чем старше возраст манифестации БОС, тем более вероятна у ребенка бронхиальная астма, и, напротив, у детей первых 6–12 месяцев более вероятны альтернативные диагнозы.

Ателектаз (от греч. *ateles* – неполный, *ektasis* – растягивание) **–** патологическое состояние, при котором во всем легком или его части совсем нет воздуха (при полной обтурации просвета бронха) либо его мало (при частичной обтурации – ***гиповентиляция***, или дистелектаз). В зависимости от объема поражения ателектаз может быть сегментарный, долевой, тотальный (всего легкого). Является осложнением других заболеваний и включает три основных механизма развития, в соответствии с которыми выделяют следующие типы ателектазов:

1) обструктивный (обтурационный) – результат бронхиальной обструкции (причины – см. в табл. 4.25);

2) компрессионный ателектаз (коллапс) – при заболеваниях, мешающих расправлению легкого (пневмоторакс, плевральный выпот, диафрагмальная грыжа, парез диафрагмы, крупная киста);

3) адгезивный – при РДС новорожденных, остром РДС вследствие дефицита сурфактанта, сегментарной пневмонии.

При рентгенологическом исследовании выявляется гомогенное затемнение легочной ткани с отсутствующей «воздушной бронхограммой», имеющее форму треугольника, обращенного основанием к плевре, а вершиной к корню легкого (рис. 4.18 на вклейке). При этом отмечается компенсаторное

Таблица 4.26

Фенотипы свистящих хрипов у детей младше 6 лет
[по Martinez F.D. с соавт., 1995]

Фенотип	Возраст	Факторы риска	Функция легких	Риск развития астмы
Преходящие (транзиторные) ранние хрипы	Начало в возрасте до 3 лет, затем разрешение	Ограниченные размеры легких, недоношенность, курение родителей	Нормализуется к 6 годам	Отсутствует
Персистирующие хрипы с ранним началом	Начало в возрасте до 3 лет, затем сохраняются, у значительной части и в 12 лет	Острый бронхиолит до 2 лет, пассивное курение родителей; признаки атопии у ребенка или семейный анамнез по атопии отсутствуют	Необратимое ограничение функции легких к 6 годам	Повышен
Хрипы с поздним началом/ бронхиальная астма	Начало в возрасте 3–6 лет	Атопия в анамнезе (атопический дерматит)	Необратимое ограничение функции легких	Бронхиальная астма продолжается во взрослом возрасте

вздутие здоровых сегментов и смещение органов средостения в больную сторону. Причиной тотального ателектаза может быть однолегочная интубация.

Особым образом ателектаз/гиповентиляция развиваются у детей с туберкулезом. У некоторых детей гранулематозное воспаление бронхов и их сдавление увеличеннными бронхолегочными лимфоузлами или лимфоузлами средостения приводят к ***сегментарным или долевым поражениям при туберкулезе.*** Вероятность развития сегментарных поражений наиболее велика у детей в возрасте до года (около 25 %), у детей 1–5 лет она снижается (до 10 %), и становится незначительной в старших возрастных группах. Данные поражения являются результатом гиповентиляции/ателектаза пораженных участков легкого, развития в них неспецифической (при незначительном содержании микобактерий туберкулеза или их отсутствии) или специфической (при значительном количестве микобактерий туберкулеза и отсутствии специфической терапии) пневмонии. Рентгенологическая картина при этом напоминает картину при аспирации инородного тела, в роли которого могут выступать и казеозные массы из пораженного лимфатического узла (рис. 4.19 на вклейке). В данных случаях поражает несоответствие между состоянием внешне здорового ребенка и обширными долевыми или сегментарными затемнениями. По образному выражению, у детей с легочным туберкулезом в данном случае «много видно [на рентгенограмме органов грудной клетки], но мало слышно [при аускультации]».

При длительном существовании в месте ателектаза формируется пневмосклероз и при определенных условиях может сформировать хронический воспалительный процесс, особенно это относится к средней доле или язычковым сегментам.

Синдром средней доли – поражение легких, вовлекающее среднюю долю (правое легкое) и/или язычковые сегменты (левое легкое) и характеризующееся спектром клинических

проявлений и патоморфологических поражений от рецидивирующего ателектаза и пневмонии до бронхоэктазов. Поражение данных областей легких легко возникает вследствие отека слизистой оболочки и сдавления бронхов относительно анатомически изолированных доли/сегментов с плохой коллатеральной вентиляцией. Кроме того, среднедолевой бронх имеет относительно узкий диаметр. Этиологическими факторами синдрома средней доли являются бронхиальная астма (по меньшей мере половина пациентов сообщают об астме или атопии в анамнезе, а одна треть – об атопии в семье), первичная цилиарная дискинезия, увеличение внутригрудных лимфатических узлов при туберкулезе и других заболеваниях, БЛД, муковисцидоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инородное тело, опухоли (внутри или снаружи просвета бронхов), аномалии развития (сосудистые, бронхиальные). Диагноз синдрома средней доли и его причину устанавливают с помощью рентгенографии органов грудной клетки (с обязательным снимком в боковой проекции), КТ, бронхоскопии. На компьютерной томограмме, позволяющей верифицировать бронхоэктазы, средняя доля или язычковые сегменты при данном синдроме напоминают в аксиальной проекции крылья пингвина (рис. 4.20 на вклейке).

Терапия ателектазов включает бронхоскопию (при наличии ателектаза в течение более 2–3 недель), вибромассаж с постуральным дренажем, физиотерапию (эффективность откашливателей не доказана), бронхо- и муколитики (например, дорназа альфа). ИГКС назначаются только при подтвержденном диагнозе бронхиальной астмы.

Эмфизема. Противоположным ателектазу патологическим состоянием является ***эмфизема*** (от греч. *emphysae* – вдувать, раздувать), сопровождающаяся увеличением воздушности легких либо появлением воздуха там, где его в норме не должно быть. Так как повышенная воздушность может отмечаться не только в паренхиме легких, то при

широком использовании термина «эмфизема» подразумеваются различные патологические состояния.

Эмфизема легких – состояние легкого, характеризующееся увеличением свыше нормы размеров воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол (всего ацинуса или определенной его анатомической части) и деструктивными изменениями в их стенках. В зависимости от зоны поражения ацинуса (рис. 4.21) эмфизема легких подразделяется на следующие виды:

– центрилобулярная (центроацинарная) – с наиболее выраженными изменениями в центральных или проксимальных зонах легочных долек, образованных респираторными бронхиолами, при интактных дистальных альвеолах (у детей проявление муковисцидоза, БЛД, у взрослых – следствие курения и компонент хронической обструктивной болезни легких);



Рис. 4.21. Типы эмфиземы легких

– панлобулярная (панацинарная) – следствие повреждения эластического каркаса дольки с равномерным увеличением ацинуса у лиц с дефицитом α1-антитрипсина, проявляющим себя в виде респираторных проявлений в возрасте в основном старше 20–30 лет, а также у детей с постинфекционным облитерирующим бронхиолитом (синдром Маклеода или Свайра–Джеймса, проявляющийся на рентгенограммах в виде

одностороннего сверхпрозрачного легкого уменьшенного или нормального размера, см. параграф 4.10);

– парасептальная (дистальная ацинарная) – с преимущественным вовлечением периферических участков долек, прилежащих к плевре, и поэтому приводящая к спонтанному пневмотораксу; при слиянии кист парасептальной эмфиземы формируются буллы диаметром более 1 см (буллезная эмфизема легких).

Верифицировать указанные типы эмфиземы легких, как и другие, нижеперечисленные варианты эмфиземы, возможно с помощью КТ.

У детей с БЛД возможна деструктивная (центролобулярная, панлобулярная, парасептальная, буллезная) эмфизема в результате воспаления, а также перерастяжение нефиброзированной части легкого фиброзными тяжами.

В отличие от эмфиземы легких с деструкцией межальвеолярных перегородок и хроническим течением у детей гораздо чаще встречается эмфизематозное (эмфиземоподобное) ***вздутие (перерастяжение) легких*** без повреждения межальвеолярных перегородок, которое подразделяется на следующие варианты:

– компенсаторное перерастяжение ***(«викарная эмфизема»)*** – следствие расширения альвеол в ответ на прекращение вентиляции соседних участков легких, например, при ателектазе, пневмонии, удалении или гипоплазии легкого;

– генерализованное обструктивное перерастяжение легкого – при приступе бронхиальной астмы, обструктивном бронхите, остром бронхиолите, муковисцидозе;

– локализованное обструктивное перерастяжение легкого – вследствие вентильного механизма бронхиальной обструкции с поражением главного бронха (инородное тело, слизистая пробка при приступе бронхиальной астмы, гнойная пробка при муковисцидозе, туберкулезный процесс в просвете бронха или трахеобронхиальных лимфатических узлах),

долевого бронха (инородное тело, врожденная или приобретенная лобарная эмфизема, рис. 4.22 на вклейке), мелких бронхов и бронхиол (бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке);

– ***пневматоцеле*** – транзиторное заполненное воздухом образование с тонкими стенками, обычно развивается на фоне инфекции или травмы, бесследно разрешается, что и является отличительной особенностью пневматоцеле.

Эмфизема и вздутие легких манифестируют дыхательной недостаточностью. Общими физикальными признаками эмфиземы и вздутия легких будут вздутие грудной клетки, ослабление голосового дрожания и проведения дыхания, коробочный перкуторный звук над областью поражения (см. табл. 4.24); на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки выявляются вздутие грудной клетки, уплощение диафрагмы, уменьшение и вертикальное положение тени сердца, обеднение периферического легочного сосудистого рисунка, повышенная прозрачность легочных полей, которая лучше определяется при проведении КТ. На рентгенограмме в боковой проекции отмечается увеличение загрудинного пространства. Эмфизематозный порог КТ составляет менее –950 единиц по шкале Хаунсфилда (HU), нормальная плотность легочной ткани находится в пределах от –750 до –900 HU.

Попадание воздуха в соединительную ткань стромы легких в результате разрыва альвеол может приводить к развитию ***интерстициальной эмфиземы легких***, объединяемой вместе с часто сопутствующими ей пневмотораксом и пневмомедиастинумом (воздух в средостении) в синдром утечки воздуха. Скопление газа при данном виде эмфиземы происходит вне альвеол и воздухоносных путей и распространяется в соединительной ткани перибронхиально и перивазально в междольковых перегородках и висцеральной плевре. Разрывы альвеол возникают при резком увеличении давления в них, вызванном кашлем (коклюш), обструкцией бронхов (приступ

астмы, обструктивный бронхит), поражением альвеол (пневмоцистная пневмония), ИВЛ, особенно в неонатальном периоде (см. табл. 2.24). Интерстициальная эмфизема легких подразделяется на острую (до 7 суток) и персистирующую (более 7 суток); обычно осложняет течение РДС новорожденных, к ее развитию предрасполагают недоношенность, синдром аспирации мекония, аспирация амниотической жидкости, инфекция, диспозиция интубационной трубки. Отличительным КТ-признаком интерстициальной эмфиземы легких является наличие в воздушной полости линейных и точечных структур, являющихся сосудисто-бронхиальными пучками (рис. 4.23 на вклейке). При морфологическом исследовании эпителиальная выстилка отсутствует. Интерстициальная эмфизема легких самостоятельно регрессирует.

Подкожная эмфизема развивается в результате проникновения воздуха в подкожную клетчатку. Ее причинами могут быть пневмоторакс, пневмомедиастинум, травмы, тяжелый приступ бронхиальной астмы. Классическим клиническим проявлением подкожной эмфиземы являются болезненность и крепитация при пальпации кожных покровов. На рентгенограмме органов грудной клетки в боковой проекции, компьютерной томограмме определяются участки просветления в мягких тканях грудной стенки, вызванные скоплением воздуха.

Детский ИЗЛ-синдром. ***Интерстициальные заболевания легких*** (ИЗЛ, синонимы: диффузные заболевания легких, диффузные паренхиматозные заболевания легких) являются гетерогенной группой редких болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании. Вместе с тем при ИЗЛ, наряду с интерстицием, в патологический процесс вовлекаются и другие легочные структуры

(паренхима, дыхательные пути, кровеносные и лимфатические сосуды).

Классификация ИЗЛ у детей была предложена экспертами Американского торакального общества (ATS) в 2013 г. Согласно данной классификации, ИЗЛ у детей подразделяются на заболевания, наиболее распространенные в младенчестве, и заболевания, неспецифичные для младенцев, то есть встречающиеся в любом возрасте. Отдельно выделяют неклассифицируемые случаи ИЗЛ (табл. 4.27).

Таблица 4.27

Классификация ИЗЛ у детей
[по Kurland G. с соавт., 2013, с дополнениями]

I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве
- A. Диффузные нарушения развития легких
  1. Ацинарная дисплазия (мутации генов *TBX4, FGF10, FGFR2*)
  2. Врожденная альвеолярная дисплазия (мутации генов *TBX4, FGF10)*
  3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с нарушением расположения легочных вен (мутации гена *FOXF1*)
- B. Нарушения роста легких
  1. Легочная гипоплазия
  2. Хроническое заболевание легких новорожденных
  - Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона–Микити)
  - Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
  3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями
  - Трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна)
  - Трисомия 13 хромосомы (синдром Патау)
  - Трисомия 18 хромосомы (синдром Эдвардса)
  4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений
  5. Мутации гена филамина А (*FLNA*) – нарушения роста легких, эмфизематозные изменения паренхимы

Продолжение табл. 4.27

C. Специфические состояния неустановленной этиологии

1. Легочный интерстициальный гликогеноз
2. Нэйроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

D. Дисфункции системы сурфактанта

1. Мутации гена сурфактантного протеина B (*SFTPB*) – доминирующий гистологический паттерн – легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП)
2. Мутации гена сурфактантного протеина C (*SFTPC*) – доминирующий гистологический паттерн – хронический пневмонит младенцев (ХПМ), а также десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
3. Мутации гена *ABCA3* – ЛАП, ХПМ, ДИП и НСИП
4. Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (мутации гена *NKX2.1)*
5. Врожденный дефицит α- и β-субъединиц рецепторов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – доминирующий гистологический паттерн – ЛАП (мутации генов *CSF2RA, CSF2RB)*
6. Непереносимость лизинурического белка (мутации гена *SLC7A7)* – доминирующий гистологический паттерн – ЛАП
7. Гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение

II. Заболевания, неспецифичные для младенцев

A. Расстройства у иммунокомпетентных лиц

1. Инфекционные и постинфекционные процессы: постинфекционный облитерирующий бронхиолит и др.
2. Расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсичных веществ
3. Синдром аспирации
4. Эозинофильная пневмония
5. Легочный альвеолярный микролитиаз

B. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями

1. Иммунные заболевания
2. Болезни накопления
3. Саркоидоз
4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
5. Злокачественные новообразования

Окончание табл. 4.27

C. Заболевания у иммунокомпрометированных пациентов 1. Оппортунистические инфекции 2. Заболевания, ассоциированные с терапевтическими воздействиями 3. Заболевания, ассоциированные с трансплантационным синдромом и реакцией отторжения трансплантата 4. Диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии D. Заболевания, маскирующиеся под ИЗЛ 1. Артериальная гипертоническая васкулопатия 2. Застойные васкулопатии, включающие вено-окклюзионные заболевания 3. Лимфатические расстройства 4. Вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца III. Неклассифицируемые заболевания – включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала

Для диагностики ИЗЛ клиническое значение имеет так называемый детский ИЗЛ-синдром, который включает следующие признаки:

1) респираторные симптомы (кашель, одышка, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки);

2) объективные симптомы, такие как крепитация, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, симптом «барабанных палочек»;

3) гипоксемия при исследовании SpO_2 и

4) распространенные рентгенологические изменения.

Наличие 3 из 4 групп признаков, при условии исключения таких заболеваний, как муковисцидоз и иммунодефицит, делает диагноз ИЗЛ весьма вероятным.

КТ является стандартным методом визуализации для пациентов с подозрением на ИЗЛ. Младенцы не могут выполнять контролируемые дыхательные движения и задержку дыхания, поэтому им могут потребоваться седация и интубация для получения КТ вдоха и выдоха оптимального качества. Доза облучения должна подбираться с учетом возраста.

При проведении КТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: участки повышенной воздушности, мозаичность пневматизации и неравномерность перфузии легочной ткани, симптом «воздушной ловушки», симптом «матового стекла», линейные и ретикулярные затенения, очаговые тени, кистозные изменения. Мозаичность легочной ткани при КТ характерна для бронхиолита, обнаруживается при неравномерном распространении интерстициальных изменений, при легочной гипертензии, тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Участки консолидации легкого ассоциированы с инфекционной природой ИЗЛ, аспирационными поражениями, организующейся пневмонией, легочным геморрагическим синдромом.

Утолщение междольковых и внутридольковых перегородок в виде линейных или ретикулярных затенений связано с отеком, инфильтрацией или фиброзированием легочного интерстиция, выявляется при лимфангиоматозе и лимфангиоэктазии.

Симптом «матового стекла» – неспецифический КТ-признак, отражающий различные патологические изменения в легочной ткани на уровне альвеол, их неполное заполнение субстратом, характеризуется снижением прозрачности легочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне. У детей этот симптом связан с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев (см. параграф 4.11), нарушениями роста и развития легкого, дефектами синтеза белков сурфактанта. В то же время симптом «матового стекла» может обнаруживаться у маленьких детей и при отсутствии морфологических изменений в легочной ткани, если исследование выполнено на выдохе или неполном вдохе. Это наиболее характерно при проведении исследования под наркозом, когда участки, имитирующие симптом «матового

стекла», располагаются в соответствии с гравитацией в дорсальных отделах. В связи с этим предпочтительно проведение КТ в состоянии естественного сна.

Изменение структуры легкого в виде сочетания симптома «матового стекла» с уплотнением междольковых перегородок получило в англоязычной литературе название «crazy-paving» («сумасшедшая исчерченность»), или симптом «булыжной мостовой». Данный симптом отражает альвеолярные изменения с фиброзированием междольковых прегородок и внутридолькового интерстиция. Выявление подобных распространенных изменений у доношенных новорожденных первых месяцев жизни с респираторными нарушениями требует генетического исследования для исключения дефектов белков сурфактанта.

Симптом «дерево в почках», характерный для поражения терминальных отделов бронхиального дерева, представляет собой мелкие центрилобулярные разветвленные Y- или V-образные структуры, также он может быть связан с нарушениями внутридольковых сосудистых структур. Этот признак обычно определяется при постинфекционных поражениях, в частности при постинфекционном облитерирующем бронхиолите (см. параграф 4.10), облитерирующий бронхиолит может быть также следствием меконеальной аспирации.

Тонкостенные кистозные изменения при ИЗЛ у детей раннего возраста выявляются в случаях нарушения легочного роста, при дефиците белков сурфактанта, легочном гистиоцитозе.

Диагностика ИЗЛ включает в себя генетические исследования при подозреваемых моногенных заболеваниях (табл. 4.27), биопсию легких. Биопсия легких проводится детям с персистирующими респираторными симптомами в течение не менее 2 месяцев, имеющим быстропрогрессирующее и жизнеугрожающее течение болезни, а также в тех случаях, когда проводимая терапия не приносит прогнозируемого результата. Для определения наиболее пораженного участка легких

используются результаты КТ. Биопсийный материал должен быть исследован различными методами в соответствии с диагностической гипотезой, имеющейся в каждом конкретном случае. В табл. 4.28 представлены гистологические паттерны и соответствующие им ИЗЛ.

Таблица 4.28

Гистологические паттерны и соответствующие им ИЗЛ [по Young L.R., 2021, с дополнениями]

Гистологический паттерн	Соответствующие гистологическому паттерну ИЗЛ
Легочный альвеолярный протеиноз	Дисфункции системы сурфактанта* или передачи сигналов ГМ-КСФ (например, мутации в генах *CSF2RA* или *CSF2RB*) Непереносимость лизинурического белка Аутоиммунные механизмы, включая аутоантитела к ГМ-КСФ
Клеточный интерстициальный пневмонит	Легочный интерстициальный гликогеноз
Хронический пневмонит младенцев	Дисфункции системы сурфактанта*
Десквамативная интерстициальная пневмония	Дисфункции системы сурфактанта* Синдром хронического легочного кровотечения Инфекции (ВИЧ, вирусный гепатит С, цитомегаловирусная) Заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), иммунодефициты (селективный дефицит IgA)
Диффузное альвеолярное повреждение/острая интерстициальная пневмония	Острая интерстициальная пневмония идентична организующемуся или пролиферативному диффузному альвеолярному повреждению, которое является гистологическим проявлением острого РДС
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит и родственные заболевания**	Иммунодефициты, заболевания соединительной ткани

Окончание табл. 4.28

Гистологический паттерн	Соответствующие гистологическому паттерну ИЗЛ
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Заболевания соединительной ткани; редко – заболевания вследствие мутаций гена сурфактантных протеинов С (*SFTPC),* ABCA3 (*ABCA3*), синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (мутация гена *NKX2-1*)
Организующаяся пневмония***	Осложнения ВИЧ-инфекции, химиотерапии или трансплантации костного мозга, повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами (англ. – EVALI – e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury) Криптогенная организующаяся пневмония
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический легочный фиброз у взрослых, редко – заболевания соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит; сообщалось лишь об одном случае обычной интерстициальной пневмонии у подростка с мутацией гена *ABCA3*

Примечания: * дисфунции системы сурфактанта могут быть вызваны мутациями в генах *SFTPB, SFTPC, ABCA3* или *NKX2-1,* ** фолликулярный бронхиолит, нодулярная лимфоидная гиперплазия и лимфоцитарная интерстициальная пневмония представляют собой морфогистологические формы интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у больных с первичными иммунодефицитами, *** прежние названия – облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, пролиферативная форма облитерирующего бронхиолита; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Легочная гипертензия. ***Легочная гипертензия (ЛГ)*** определяется как среднее давление в легочной артерии (срДЛА) 25 мм рт. ст. у детей старше 3 месяцев (на уровне моря). Диагностическими критериями ***легочной артериальной гипертензии*** (ЛАГ), требующей для своего подтверждения проведения катетеризации правых отделов сердца, являются:

– срДЛА ≥ 25мм рт. ст.,

– давление заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт. ст.,

– индекс легочного сосудистого сопротивления > 2 единиц Вуда/м^2.

Заболевания, сопровождающиеся ЛГ у детей, являются следствием поражения легочных сосудов, и включают ЛГ, связанную с заболеваниями сердца, легких и системными заболеваниями, а также ***изолированную легочную артериальную гипертензию*** (ИЛАГ), ранее называвшуюся идиопатической или первичной, которая представляет собой легочную васкулопатию и остается диагнозом исключения, что означает отсутствие заболеваний левой половины сердца или клапанов, паренхимы легких, тромбоэмболии или других причин. ИЛАГ расценивается как ***наследственная*** при наличии положительного семейного анамнеза или результатов генетического исследования. Поражения легочных сосудов – более широкий и общий термин, чем ЛГ, он включает патологию, связанную с тонусом, реактивностью, ростом и структурой сосудов, которая может присутствовать без повышения давления в легочной артерии (***гипертензионная сосудистая болезнь легких, ГСБЛ***). Детально отражает гетерогенность и полиэтиологичность ГСБЛ у детей Панамская классификация, включающая 10 категорий причин данного расстройства от внутриутробного до подросткового периода (табл. 4.29).

Таблица 4.29

Панамская классификация
гипертензионной сосудистой болезни легких у детей
[по Cerro M.J. с соавт., 2011, в сокращении]

1. Пренатальная или врожденная ГСБЛ у детей
1.1. Связанная с материнскими или плацентарными отклонениями (преэклампсия, хориоамнионит, прием матерью лекарственных средств)
1.2. Связанная с фетальным нарушением развития сосудов легких (гипоплазия легких плода, диффузные нарушения роста и развития легких)
1.3. Связанная с фетальной аномалией развития сердца (преждевременное закрытие овального отверстия или артериального протока, ВПС, вызывающие болезнь легочных сосудов плода)

Продолжение табл. 4.29

2. Перинатальный дефект адаптации легочных сосудов – персистирующая легочная гипертензия новорожденных 2.1. Идиопатическая 2.2. Связанная с сепсисом, аспирацией мекония, ВПС, врожденной диафрагмальной грыжей, трисомией 13, 18, 21 хромосом, лекарственными препаратами и токсинами
3. Сердечно-сосудистые заболевания у детей 3.1. Системно-легочные шунты (со сбросом справа-налево, синдром Эйзенменгера при дефектах межжелудочковой, межпредсердной перегородок, открытом артериальном протоке и других ВПС) 3.2. Послеоперационная ЛГ после закрытия шунта 3.3. Сосудистая легочная болезнь после поэтапного лечения по поводу единственного желудочка 3.4. ГСБЛ у детей, связанная с врожденными дефектами легочных артерий/вен 3.5. Венозная легочная гипертензия, обусловленная врожденной обструкцией путей притока или оттока левых отделов сердца или приобретенным заболеванием левых камер сердца
4. Бронхолегочная дисплазия 4.1. С гипоплазией легочных сосудов 4.2. Со стенозом легочных вен 4.3. С диастолической дисфункцией левого желудочка 4.4. С системно-легочными шунтами (аортолегочные коллатерали, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки) 4.5. Со значительной гиперкапнией и/или гипоксией
5. Изолированная ГСБЛ или изолированная ЛАГ у детей 5.1. Идиопатическая ГСБЛ/ЛАГ 5.2. Наследственная ГСБЛ/ЛАГ (мутации генов рецептора 2 костного морфогенетического белка *BMPR2*, активин-рецептороподобной киназы 1 *Alk 1*, эндоглина, неустановленная) 5.3. Лекарственные средства и токсины (синдром токсического масла, амфетамины, кокаин и др.) 5.4. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
6. Многофакторная ГСБЛ у детей в составе врожденных синдромов (VACTERL-ассоциация, CHARGE-сидром, синдром Поланда, синдром Адамса–Оливера, синдром «турецкой сабли», трисомии, синдром Ди Джорджи, синдром Нунан, болезнь фон Реклингаузена, синдром Дурсун, синдром Канту)

Продолжение табл. 4.29

6.1. Синдромы с врожденными пороками сердца 6.2. Синдромы без врожденных пороков сердца
7. Заболевания легких у детей 7.1. Муковисцидоз 7.2. ИЗЛ: дефицит сурфактантных протеинов и др. 7.3. Нарушение дыхания во сне 7.4. Деформации грудной стенки и позвоночника 7.5. Рестриктивная болезнь легких 7.6. Хронические обструктивные заболевания легких
8. Тромбоэмболические заболевания, вызывающие ГСБЛ у детей 8.1. Хронические тромбоэмболии, связанные с центральными венозными катетерами 8.2. Хронические тромбоэмболии, связанные с трансвенозными кардиостимуляторами 8.3. Вентрикуло-атриальный шунт по поводу гидроцефалии 8.4. Серповидно-клеточная анемия 8.5. Первичный эндокардиальный фиброэластоз 8.6. Антифосфолипидный синдром 8.7. Метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия 8.8. Злокачественные новообразования (остеосаркома, опухоль Вильмса) 8.9. Состояние после спленэктомии
9. Гипобарическая гипоксия 9.1. Высотный отек легких 9.2. Детская подострая горная болезнь 9.3. Болезнь Монге (хроническая горная болезнь) 9.4. Гипобарическая гипоксия, связанная с персистирующей легочной гипертензией новорожденных
10. ГСБЛ, связанная с нарушением деятельности других систем у детей 10.1. Детская портальная гипертензия (врожденный внепеченочный портокавальный/портосистемный шунт, цирроз печени) 10.2. Детские гематологические заболевания (гемолитические анемии) 10.3. Детские онкологические заболевания 10.4. Детские метаболические и эндокринные заболевания (болезнь Гоше, гликогенозы, некетотическая гиперглицинемия, митохондриальные заболевания, мукополисахаридозы, гипо-, гипертиреоз) 10.5. Детские аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания (POEMS-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани, склеродермия, дерматомиозит, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит с системным началом)

Окончание табл. 4.29

10.6. Инфекционные заболевания у детей (шистосоматоз, ВИЧ-инфекция, туберкулез легких)
10.7. Хроническая почечная недостаточность у детей

Примечания: ВПС – врожденный порок сердца; VACTERL-ассоциация – группа сочетанных аномалий развития, название составлено из первых букв на английском языке пороков, входящих в состав синдрома, – Vertebral anomalies (аномалии позвоночника), Anal atresia (атрезия ануса), Cardiovascular anomalies (дефекты перегородок и другие пороки сердца), Tracheo-Esophageal fistula (трахеопищеводный свищ с атрезией пищевода), Renal defects (аномалии почек, включая агенезию, дисплазию, гидронефроз), Limb defects (дефекты лучевой кости, включая гипоплазию I пальца или лучевой кости, преаксиальную полидактилию и синдактилию); CHARGE-синдром – аббревиатура, образованная от терминов на английском языке, означающих характерные аномалии развития – Coloboma (колобома), Heart defect (патология сердца), Atresia choanae (атрезия хоан), Retarded growth and development (задержка роста и развития), Genital abnormality (патология гениталий), Ear abnormality (патология уха); POEMS-синдром – аббревиатура POEMS предложена по первым буквам основных симптомов (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes, англ. – полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения).

Снижение SpO_2 ниже 90–92 % неминуемо ведет к спазму легочных сосудов, повышению легочного сосудистого сопротивления и развитию ЛГ. Легочная гипертензия при ХЗЛ и гипоксемии (категории 1, 4, 7, 9 Панамской классификации ГСБЛ у детей, табл. 4.29) считается основным патогенетическим фактором развития хронического легочного сердца (лат. – *cor pulmonale*). ***Легочное сердце*** – это ЛАГ, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и/или структуру легких, и приводящая к развитию гипертрофии и дилатации правого желудочка и со временем к правожелудочковой сердечной недостаточности. Наиболее частыми причинами *cor pulmonale* у детей являются БЛД (подробнее см. параграф 2.7) и тяжелый синдром обструктивного апноэ сна.

Ведущими общими механизмами патогенеза ЛГ у детей являются гипоплазия сосудистой сети легких; пролиферация,

структурное ремоделирование и эндотелиальная дисфункция легочных сосудов с прогрессирующей обструкцией и облитерацией легочной сосудистой сети; вторичная легочная вазоконстрикция в результате гипоксемии и/или гиперкапнии. Основными регуляторами тонуса легочных сосудов являются продукты эндотелиоцитов – эндотелин-1 (вызывает вазоконстрикцию), простациклин и NO (вызывают вазодилатацию).

Ранними клиническими симптомами ЛГ являются утомляемость при физической нагрузке, тахикардия, тахипноэ, одышка и БОС, иногда синкопе церебрального генеза. Более поздними симптомами являются цианоз, стенокардитическая боль в груди, головная боль, симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол», положительный венный пульс (появляется при недостаточности трикуспидального клапана на фоне высокой ЛГ). У больных с присоединившейся правожелудочковой недостаточностью могут определяться отеки, при выраженной декомпенсации правого желудочка надавливание на область печени приводит к усилению набухания шейных вен (гепатоюгулярный рефлюкс). При физикальном обследовании выявляют кардиомегалию за счет правых отделов, акцент II тона на легочной артерии.

При проведении ЭКГ о ЛГ будут свидетельствовать признаки перегрузки правого желудочка и правого предсердия. Признаком перегрузки правого предсердия является формирование p-pulmonale – высокоамплитудного (более 2,5 мм) с заостренной вершиной зубца P во II, III стандартных отведениях, aVF, иногда в V1 (рис. 4.24).

К рентгенологическим признакам ЛГ относят обеднение легочного сосудистого рисунка, увеличение диаметра нисходящих ветвей легочных артерий, расширение корней легких, кардиомегалию.

На основании определения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества

(ERS), подразделяется на маловероятную, возможную и вероятную. В табл. 4.30 приведены произвольные критерии для оценки вероятности наличия ЛГ, основанные на оценке скорости трикуспидальной регургитации (TRJV), приблизительные величины СДЛА (при условии, что давление в правом предсердии составляет около 5 мм рт. ст.) и потребность в дополнительных эхокардиографических параметрах ЛГ. Таким образом, эхокардиографическим критерием возможности ЛГ является СДЛА ≥ 36 мм рт. ст. или ниже (при наличии дополнительных ЭхоКГ-параметров). СрДЛА обычно превышает 25 мм рт. ст. при СДЛА ≥ 40 мм рт. ст. Невозможно оценить СДЛА по данным ЭхоКГ при наличии стеноза легочной артерии.

Таблица 4.30

Эхокардиографическая оценка легочной гипертензии [Galie N., 2009]

Наличие ЛГ	TRJV, м/с	СДЛА, мм рт. ст.	Дополнительные Эхо-КГ параметры ЛГ
Маловероятно	≤ 2,8	≤ 35	Нет
Возможно	≤ 2,8	≤ 35	Да
	2,9–3,4	36–50	Нет/да
Вероятно	> 3,4	> 50	Нет/да

К дополнительным (косвенным) эхокардиографическим признакам ЛГ, повышающим уверенность в наличии ЛГ, однако появляющимся на поздних стадиях заболевания, при тяжелой ЛГ, легочном сердце, относятся следующие:

– повышение скорости регургитации через клапан легочной артерии;

– увеличение (дилатация) правых отделов сердца, связанное с их диастолической перегрузкой;

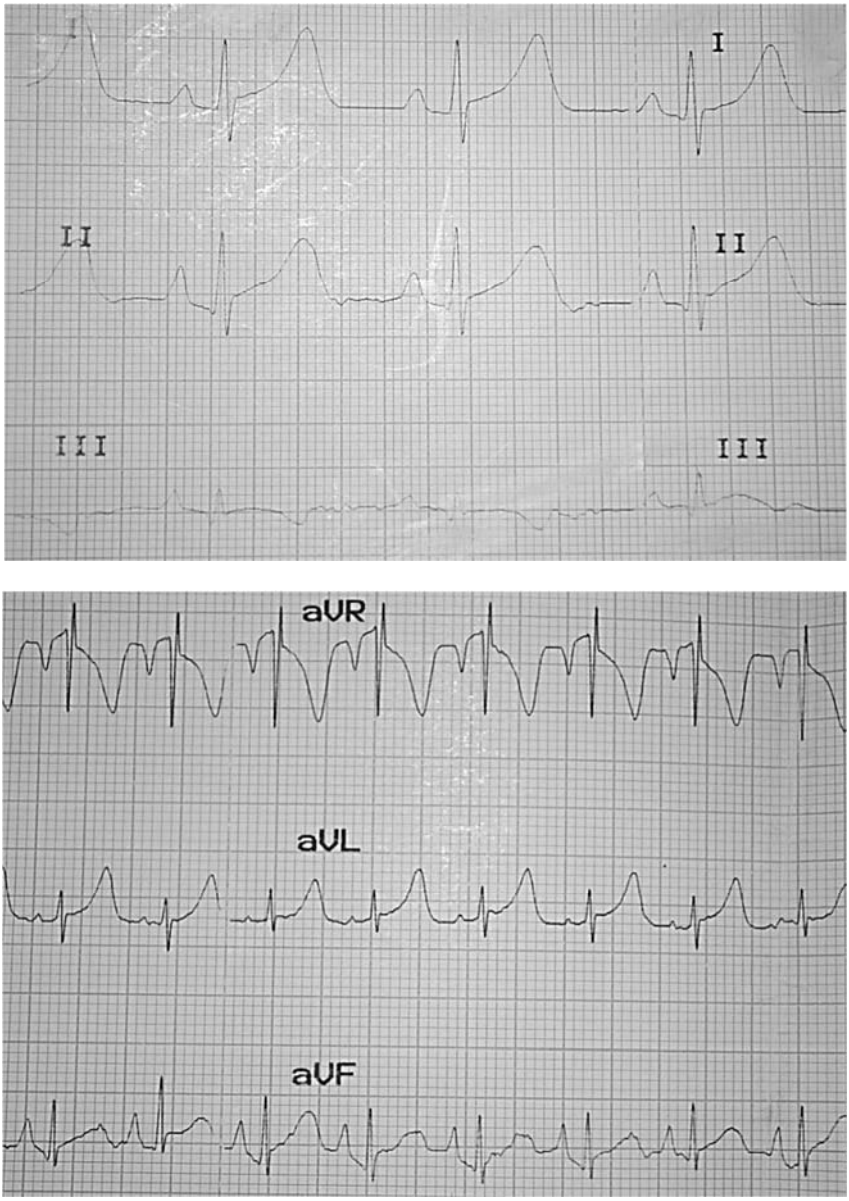


Рис. 4.24. Электрокардиограмма ребенка с бронхолегочной дисплазией, осложненной легочной гипертензией (P-pulmonale во II и III стандартном отведениях, отведении aVF)

– аномальная форма (искривление) и функция (дискинезия) межжелудочковой перегородки, характеризующая систолическую перегрузку правого желудочка (округлый левый желудочек является признаком того, что СДЛА ниже системного, округлый правый желудочек – признаком повышения СДЛА выше системного, а плоская перегородка – признаком СДЛА, равного системному);

– недостаточность легочного и трехстворчатого клапанов;

– дилатация ствола легочной артерии;

– наличие потока с «низкой скоростью», двунаправленный (бидиректоральный) или право-левый сброс крови через овальное окно, внутрисердечные шунты, открытый артериальный проток;

– гипертрофия стенки правого желудочка, межжелудочковой перегородки.

Лечение зависит от основного заболевания, вызвавшего ЛГ. Показана кислородотерапия для достижения целевых показателей SpO_2 выше 92–94 %. Подавление патологической вазоконстрикции и сдерживание структурного ремоделирования легочных сосудов проводится с помощью селективных легочных вазодилататоров (ЛАГ-специфическая терапия), воздействующих на три патогенетические мишени, вовлеченные в развитие и прогрессирование ЛАГ, включающие активацию системы эндотелина-1; дефицит эндогенных вазодилататоров с антипролиферативными и противовоспалительными свойствами – простациклина и оксида азота (NO). Для лечения ЛГ в настоящее время внедрены следующие классы лекарственных препаратов:

– оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, увеличивающие синтез вторичного мессенджера эндогенного NO – цГМФ (силденафил);

– антагонисты рецепторов эндотелина, блокируют негативные эффекты эндотелина-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан);

– синтетические аналоги эндогенного простациклина – простаноиды восполняют его дефицит (ингаляционный илопрост);

– агонисты рецепторов простациклина (селексипаг), подобно простациклину, высокоселективно активируют данные рецепторы.

Пациентам с ЛГ с признаками правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показаны диуретики. К сожалению, у многих пациентов с ИЛАГ болезнь имеет прогрессирующее течение, и единственным вариантом терапии остается пересадка легкого или комплекса сердца и легкого.

Отек легких. Отек легких представляет собой выход жидкости последовательно в интерстициальное и альвеолярное пространство в условиях, когда транскапиллярный приток жидкости превышает возможность ее лимфодренажа. Отек легких чаще всего обусловлен левожелудочковой недостаточностью (кровь застаивается позади отказавшего отдела сердца) или дисфункцией обоих желудочков (миокардит, токсическое действие на миокард антрациклиновыми противоопухолевыми препаратами). Повышенная проницаемость капилляров при некоторых заболеваниях, например сепсисе или остром РДС, может привести к некардиогенному отеку легких (см. параграф 4.2). Отек легких может также развиться при скачках внутригрудного давления, например при аспирации инородного тела или тяжелой обструкции верхних дыхательных путей, вызванной крупом, эпиглоттитом, гипертрофией аденоидов и миндалин (постобструктивный легочный отек); при гипоальбуминемии, сопровождающейся снижением сывороточного онкотического давления; после внутривенного введения больших объемов жидкости, особенно при повреждении капилляров; после подъема на большую высоту над уровнем моря (высотный легочный отек) и вследствие повреждения центральной нервной системы (нейрогенный легочный отек вследствие гипоталамического рефлекса

и симпатикотонии, приводящей к артериальной гипертензии). У новорожденных отек легких отмечается при транзиторном тахипноэ (см. параграф 2.4).

Клинические проявления отека легких включают одышку, тахипноэ и кашель с выделением пенистой, розоватой мокроты. По мере прогрессирования отека увеличивается работа дыхания и гипоксемия; может выслушиваться диффузная крепитация. Рентгенограмма органов грудной клетки демонстрирует при кардиогенном отеке легких кардиомегалию, прикорневые легочные инфильтраты с нечеткими контурами, плевральный выпот; нормальные размеры сердца и распределение отечной жидкости по периферии указывают на некардиогенный тип отека. Об интерстициальном отеке будут свидетельствовать септальные линии Керли типа В (на периферии легких). КТ органов грудной клетки свидетельствует о преимущественной локализации отека в нижних отделах легких в соответствии с гравитацией.

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 (нитропруссид натрия) могут помочь при кардиогенном отеке легких, альбумин назначают при гипоальбуминемии (противопоказан при кардиогенном отеке легких). Может потребоваться CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure, англ. – лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях) или интубация и вентиляция с положительным давлением в конце выдоха.

Плеврит и плевральный выпот. ***Плеврит*** – это воспаление плевры, как инфекционной, так и неинфекционной этиологии, с образованием на поверхности плевры или в ее полости выпота, что сопровождается определенным симптомокомплексом.

Эмпиема плевры (гнойный плеврит или пиоторакс) – ограниченное или распространенное воспаление плевры с

накоплением в плевральной полости гнойного экссудата, выраженным интоксикационным синдромом и нарастающей дыхательной недостаточностью. Выделяют три стадии развития гнойного плеврита: экссудативная, которая возникает на 1–3-и сутки от начала заболевания; фибринозно-гнойная (4–14-е сутки), характеризующаяся увеличением количества нейтрофилов и фибрина, образованием в плевральной полости разделенных фибрином камер; фаза организации, которая наступает при отсутствии лечения через 14 дней, при этом эмпиема организуется, отложения фибрина на листках плевры приводят к рестриктивным нарушениям вентиляции. Чаще всего эмпиема плевры является осложнением пневмонии и гнойно-деструктивных заболеваний легких. Наиболее частыми возбудителями гнойных плевритов являются аэробные бактерии: грамположительные (*Staphulococcus aureus, Streptococcus pyogenes* и др.) и грамотрицательные (*Klebsiella spp., Esherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa* и др.). Нередко выявляются ассоциации с анаэробными микроорганизмами. При переходе воспалительного процесса на ткани грудной стенки имеется угроза развития плевроторакального свища. При прорыве эмпиемы в бронхи может формироваться бронхоплевральный свищ.

Плевральный выпот **–** это скопление в плевральной полости жидкости сверх нормальных значений (более 3–4 мл) при воспалительных процессах в прилежащих органах или листках плевры (экссудат) или при нарушении соотношения между коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови и гидростатическим давлением в капиллярах (транссудат). Главными причинами образования транссудата являются застойная сердечная недостаточность, гипопротеинемия, ателектазы, экссудат также полиэтиологичен. Классификация плевритов представлена в табл. 4.31.

Таблица 4.31

Классификация плевритов

Признак	Варианты
Этиология	Инфекционные: бактериальные (нетуберкулезные, туберкулезные), вирусные, вызванные грибами, простейшими, паразитами Неинфекционные: опухолевые, при диффузных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка), ревматической лихорадке, системных васкулитах, периодической болезни, остром панкреатите, механической травме, ожогах, прочие (лучевая терапия, лекарственная аллергия)
Локализация	Костальный (пристеночный), диафрагмальный (базальный), костально-базальный, междолевой, медиастинальный, верхушечный
Наличие выпота	Сухой (фибринозный), выпотной (экссудативный)
Распространение выпота	Осумкованный, диффузный
Характер выпота	Серозный или серозно-фибринозный, гнойный (эмпиема), геморрагический (опухоли, разрыв сосудов), эозинофильный, хилезный (повышенные уровни триглицеридов, наблюдается при повреждении грудных протоков и нарушениях лимфатического дренажа – лимфангиоматоз, лимфангиэктазия), псевдохилезный (холестериновый)
Связь с пневмонией	Парапневмонический (синпневмонический) – возникает одновременно с пневмонией Постпневмонический (метапневмонический) – возникает в период обратного развития пневмонии

Разделение плевритов на сухой (фибринозный) и выпотной (экссудативный) носит условный характер, так как фибринозный плеврит может являться стадией формирования выпотного плеврита. При достаточной резорбции воспалительной плевральной жидкости незначительный объем фибринозного экссудата локализируется в области воспаленных плевральных листков, и, при стабилизации воспалительного процесса, на листках плевры откладывается пленка,

состоящая из фибрина. Постепенное уменьшение воспалительной экссудации приводит к обратному развитию заболевания. Данные плевриты расцениваются как сухие. Если стабилизация воспалительного процесса не наступает, экссудация нарастает – формируется выпотной плеврит.

Сухой плеврит характеризуется острой интенсивной болью в грудной клетке, которая усиливается при дыхании, кашле, наклоне в здоровую сторону и уменьшается при фиксации пораженной половины грудной клетки. Вынужденное положение пациента на стороне поражения на боку объясняется ограничением дыхательной экскурсии легкого и листков плевры, что уменьшает выраженность боли. Ее локализация и иррадиация зависит от локализации воспаления плевры: при поражении костальной плевры боль может локализироваться в различных отделах грудной клетки, при поражении апикальной плевры боль иррадиирует в плечевой сустав и шею, при поражении диафрагмальной плевры – боль может иррадиировать в эпигастральную область, правое и левое подреберье, подвздошную область, симулируя картину «острого живота». При пневмонии, особенно микоплазменной этиологии, часто вовлекается в патологический процесс междолевая плевра. Инфильтрат, развивающийся по ходу междолевой плевры, получил название перисциссурит (от лат. *scissura* – расщепление, рис. 4.25 на вклейке). Он бывает также при туберкулезе. Воспаление в таком случае обычно локализуется в нижней части главной междолевой щели, часто с вовлечением диафрагмальной плевры. Достоверным объективным признаком сухого плеврита будет являться наличие шума трения плевры при аускультации на ограниченном участке грудной клетки, который не зависит от вдоха и выдоха, и не изменяется при откашливании (см. табл. 4.16).

Выпотной плеврит на начальном этапе развития характеризуется вышеописанной клиникой сухого плеврита. Когда количество экссудата увеличивается, острая интенсивная боль в грудной клетке уменьшается или исчезает совсем, однако на

стороне поражения возникает чувство тяжести. Появляется одышка, степень выраженности которой пропорциональна объему экссудата. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациенты с экссудативным плевритом занимают вынужденное полусидячее положение или предпочитают лежать на интактной стороне, обеспечивая в неповрежденном легком большую перфузию, за счет чего улучшается оксигенация крови. Прогрессирование дыхательной недостаточности сопровождается возникновением «серого» цианоза. При осмотре грудной клетки при экссудативном плеврите можно определить увеличение в объеме половины грудной клетки на стороне поражения и ее отставание в акте дыхания (симптом Гувера), сглаживание межреберных промежутков и отсутствие их втяжения при дыхании (симптом Литтена). Большой объем плеврального выпота может занимать более половины гемиторакса и вызывать сдвиг средостения в сторону, противоположную выпоту (рис. 4.26 на вклейке), нарушая дыхание, особенно у маленьких детей. При перкуссии плевральный выпот можно определить в том случае, если его объем превышает 300–400 мл, при этом обнаруживается притупление перкуторного звука. Верхняя граница укорочения перкуторного звука сзади дугообразная (линия Эллиса – Дамуазо – Соколова), выше нее определяется притупление с тимпаническим оттенком за счет компрессионного ателектаза в поджатом выпотом легком (треугольник Гарленда), ниже – в случае значительного количества экссудата можно определить участок притупления, соответствующий смещенному в здоровую сторону средостению (треугольник Раухфуса–Грокко, рис. 4.27 на вклейке). При аускультации в зоне перкуторного притупления выслушивается либо ослабленное дыхание, либо дыхание не проводится (см. табл. 4.24).

При плевральных выпотах инфекционно-воспалительного генеза в общем анализе крови определяются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и увеличение СОЭ. Немаловажное значение в диагностике плеврита имеет

рентгенологическое исследование органов грудной полости. К рентгенологическим признакам сухого плеврита относятся: высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, снижение прозрачности легочного поля над диафрагмой и в области реберно-диафрагмального синуса. При плевральном выпоте наиболее ранним рентгенологическим признаком (исследование должно выполняться в вертикальном положении, если это возможно, либо в положении на боку) является сглаживание острого реберно-диафрагмального угла с вогнутой верхней границей уровня жидкости (симптом «полумесяца», рис. 4.28 на вклейке). Иногда экссудат располагается равномерным слоем по всей поверхности легкого и создает картину «плащевидного» плеврита. В таких случаях вся поверхность легкого на рентгенограмме завуалирована, а вдоль реберного края проходит характерная краевая полоска тени неодинаковой ширины. УЗИ позволяет визуализировать объем жидкости. КТ грудной клетки помогает отличить плевральный выпот от паренхиматозных повреждений и плевральных образований. УЗИ и КТ могут определить, содержит ли парапневмотический выпот фиброзные перетяжки, разделяющие выпот на отдельные камеры.

Исследование плевральной жидкости имеет решающее значение для диагностики выпота в полости плевры. Данное исследование позволяет уточнить характер патологического процесса в плевре, выделить возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам.

Плевральная пункция (торакоцентез) проводится как с диагностической, так и с лечебной целью. Показанием к плевральной пункции является дыхательная недостаточность вследствие большого объема экссудата. Предварительно рекомендуется проведение УЗИ для определения ориентировочного количества экссудата и его локализацию. Торакоцентез проводится под местной анестезией в VII межреберье между задней подмышечной и лопаточными линиями. Пункцию проводят по верхнему краю нижележащего ребра, так как

по верхнему краю ребра проходит сосудисто-нервный пучок (рис. 4.29 на вклейке). Срез иглы должен быть направлен вниз. Во время проведения данной манипуляции пациент должен сидеть на стуле, лицом к спинке, свободно положив на нее свои руки и расслабив мышцы шеи. После дезинфекции кожи спины антисептическим раствором, кожу в месте прокола инфильтрируют раствором анестетика, создавая «лимонную корочку». По мере продвижения иглы анестезируют более глубоко расположенные ткани, чередуя с потягиванием поршня шприца на себя. Когда в шприце появится плевральное содержимое, иглу извлекают, надевают на шприц пункционную иглу и проводят ее тем же путем в плевральную полость, поддерживая разрежение в шприце.

При проколе листка плевры ощущается препятствие, при попадании иглы в полость плевры ощущается «чувство провала» или «свободного пространства». Когда в шприце появляется плевральная жидкость, шприц снимают и немедленно зажимают отверстие канюли пункционной иглы пальцем для предотвращения попадания в плевральную полость воздуха. Через иглу вводят специальный проводник, по нему, предварительно удалив иглу, проводят специальный катетер, конец которого прикрывают пальцем. Отводящую канюлю катетера соединяют с вакуум-насосом (аппаратом Потена) и аспирируют жидкость из плевральной полости. После этого катетер удаляют. После проведения торакоцентеза накладывают стерильную повязку и повторяют рентгенологическое исследование для оценки количества оставшейся жидкости в плевральной полости и исключения признаков пневмоторакса. При проведении торакоцентеза могут возникнуть такие осложнения, как пневмоторакс, кровотечение, артериальная гипотензия, коллапс (при дренировании большого количества экссудата или транссудата одномоментно), воздушная эмболия.

Анализ плевральной жидкости полезен для дифференциации транссудата и экссудата. Обычные тесты плевральной

жидкости (количество клеток, pH, белок, лактатдегидрогеназа, ЛДГ, и глюкоза) дают представление о характере выпота (транссудат или экссудат). Транссудат имеет низкое содержание лейкоцитов с небольшим количеством полиморфно-ядерных клеток. В отличие от транссудата экссудат характеризуется повышенным содержанием лейкоцитов с многочисленными лимфоцитами и полиморфно-ядерными клетками (гранулоцитами). Другие отличия транссудата и экссудата приведены в табл. 4.32.

Таблица 4.32

Основные отличия транссудата и экссудата [Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2015; Авдеев С.Н., 2015]

Показатели	Транссудат	Экссудат
Относительная плотность	< 1,015	> 1,018
pH выпота	≥ 7,3	< 7,3
Общий белок, г/дл	< 3,0	≥ 3,0
Соотношение уровня белка выпота и белка сыворотки*	< 0,5	> 0,5
Фибриноген	Нет	Есть
Глюкоза, ммоль/л	> 3,3	< 3,3
Соотношение уровня глюкозы выпота и глюкозы сыворотки	< 0,5	> 0,5
ЛДГ, МЕ/л	< 200,0	> 200,0
Соотношение уровня ЛДГ выпота и ЛДГ сыворотки*	< 0,6	> 0,6
Холестерин, ммоль/л (мг/дл)	< 1,55 (< 60,0)	> 1,55 (> 60,0)
Соотношение билирубина выпота и билирубина сыворотки	< 0,6	> 0,6

Примечания: * критерии Р.У. Лайта; также к данным критериям относится содержания ЛДГ в плевральной жидкости > 2/3 верхнего предела нормального лабораторного значения ЛДГ в сыворотке

Уровни триглицеридов, цитологический анализ, значение гематокрита, окрашивание по Граму и на кислотоустойчивые бактерии, посев, уровень аденозиндезаминазы могут быть по-

лезны для диагностики хилезного, злокачественного и туберкулезного плеврального выпота (табл. 4.33). Результативность посевов плеврального выпота обычно низкая. Для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры с туберкулезом, опухолью, можно проводить торакоскопию и прицельную биопсию с последующим гистологическим исследованием биоптатов.

Таблица 4.33

Анализ плевральной жидкости
[Nelson Essentials of Pediatrics, 2015]

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

Терапия направлена на основное заболевание, вызвавшее выпот, и удаление избытка жидкости. При небольшом выпоте, особенно транссудативном, дренаж не требуется. Объемный выпот, вызывающий дыхательную недостаточность, должен дренироваться с помощью дренажной трубки. При парапневмотическом выпоте (эмпиеме) трубки бывает недостаточно, поскольку жидкость может быть густой и локализованной в отдельных камерах. В таких случаях плевральный дренаж проводится с введением через дренажную трубку фибринолитических препаратов (активатор тканевого плазминогена альтеплаза, стрептокиназа, урокиназа, человеческая рекомбинантная ДНКаза) или с помощью торакоскопической процедуры под видеоконтролем (англ. video-assisted thoracoscopic surgery – VATS), что сокращает сроки госпитализации и риск осложнений. Коллабированное легкое после устранения

причины может расправляться в течение 6 месяцев. Помимо этого для гнойного плеврита характерна склонность к облитерации плевральной полости с образованием фиброторакса. У таких пациентов при физикальном осмотре будет уменьшение в объеме половины грудной клетки на стороне поражения.

В зарубежной литературе все сопровождающие пневмонию плевриты рассматривают как синпневмонические (парапневмонические), хотя иногда отмечается их развитие после начала лечения. По предложению В.К. Таточенко и А.М. Федорова плевриты, возникающие после начала эффективного лечения пневмонии, в нашей стране расценивают как метапневмонические (постпневмонические). Они имеют принципиально иной генез и требуют иных терапевтических подходов.

Синпневмонический плеврит является компонентом тяжелой, чаще деструктивной пневмонии, которая характеризуется острым началом, фебрильной лихорадкой, диспноэ. По характеру экссудата можно косвенно судить об этиологии патологического процесса: для пневмонии, вызванной *H. Influenzae,* характерен геморрагический выпот; для стафилококкового плеврита – сливкообразный; при плевропневмонии, вызванной *P. aeruginosa,* экссудат сине-зеленого цвета; гнилостный запах имеет выпот при анаэробной этиологии инфекции.

Метапневмонический плеврит, которому соответствует фаза организации экссудата, имеет иммунокомплексный генез как проявление иммунного ответа, связи разрушенных бактерий с антителами; наблюдается чаще при пневмококковой пневмонии, значительно реже при гемофилюсной инфекции. Может сопровождаться безмикробной фебрильной лихорадкой, при этом цитоз в экссудате не превышает 1000 клеток в 1 мкл, сопровождается нарушением самочувствия, аппетита. Данная метаинфекционная лихорадка в среднем длится 7 дней, и на ее длительность смена антибактериального препарата не влияет. При возникновении «второй

волны» лихорадки, которая сочетается с появлением выпота в плевральной полости, возможно ранее не замеченного, диагностика метапневмонического плеврита не вызывает сомнений. Для метапневмонического плеврита характерно резкое нарастание СОЭ до 50–60 мм/ч.

Экссудат при синпневмоническом и метапневмоническом плевритах различается по составу, что свидетельствует об их различном генезе. Сравнительная характеристика экссудата при синпневмоническом и метапневмоническом плевритах представлена в табл. 4.34.

Таблица 4.34

Сравнительная характеристика экссудата и течения заболевания при синпневмоническом и метапневмоническом плеврите [Таточенко В.К., 2019]

Критерий	Синпневмонический плеврит	Метапневмонический плеврит
Характер	Гнойно-фиброзный, гнойный	Серозно-фибринозный
Цитоз	2000–10000 кл/мкл	Менее 1000 кл/мкл
pH	< 7,3	7,35–7,6
Глюкоза	< 2,5 ммоль/л	> 3,5 ммоль/л
Ответ на антибиотик	Хороший	Отсутствует
Ответ на ГКС	Отсутствует	Хороший
Риск эмпиемы	Высокий (без лечения)	Очень низкий

Удаление экссудата при метапневмоническом плеврите в первые 2 дня его формирования приводит к его повторному быстрому накоплению, а на 3–4-й день фибрин в экссудате выпадает в осадок, поэтому дальнейшее удаление его проблематично. Пункция показана только в целях определения этиологического фактора плеврита, дренирование экссудата целесообразно только при признаках сдавления. Резкое увеличение иммунных комплексов в крови и в плевральном выпоте при метапневмоническом плеврите, рефрактерность к антибактериальной терапии и нормализация температуры тела

на фоне использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или ГКС свидетельствует о его иммунопатологическом характере. В связи с этим при развитии метапневмонического плеврита замена антибактериального препарата нецелесообразна. Применение НПВС сокращает длительность лихорадки, однако применение стероидных противовоспалительных препаратов в умеренных дозах (1 мг/кг/сут преднизолона) имеет более выраженный эффект.

Лечение синпневмонического плеврита заключается в лечении пневмонии, которая привела к его развитию. Обратное развитие плеврита проходит параллельно с обратным развитием пневмонии, полное рассасывание экссудата часто задерживается до 1 месяца.

При деструктивной пневмонии в случае прорыва содержимого легочной полости в полость плевры развивается ***пиопневмоторакс.*** Клиническая картина пиопневмоторакса характеризуется резким болевым синдромом, диспноэ, развитием дыхательной недостаточности. Характерной особенностью данного патологического состояния является наступление периода мнимого благополучия, связанного с частичным очищением ткани легкого от воспалительного экссудата. При этом в первые 2 суток может наблюдаться нормализация температуры, однако состояние вновь ухудшается на 2–3-и сутки в связи с вовлечением в патологический процесс плевры. При эффективной антибактериальной терапии показана консервативная терапия, дренирование плевральной полости целесообразно при наличии большого бронхоплеврального свища с быстрым накоплением гноя и воздуха. В таком случае требуется многократная санация плевральной полости. В случае напряженного пневмоторакса необходима срочная декомпрессия посредством применения клапанного дренажа по Бюлау.

Нарушения дыхания во сне. Апноэ определяется как прекращение дыхания в результате отсутствия дыхательного

усилия (центральное апноэ) или обструкции верхних дыхательных путей (обструктивное апноэ) (табл. 4.35).

Центральное апноэ чаще встречается у младенцев, а обструктивное апноэ более распространено у старших детей, страдающих ожирением. Апноэ недоношенных должно разрешаться к 44 неделям постконцептуального возраста.

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ, прежнее название: «синдром проклятья Ундины») – редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, при котором существует глубокое нарушение респираторного контроля во сне, приводящее 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. 20 % больных СВЦГ страдают болезнью Гиршпрунга.

Еще одним редким синдромом, сопровождающимся центральным апноэ, является ROHHAD-синдром (синоним: поздний синдром центральной гиповентиляции с гипоталамической дисфункцией), манифестирующий после 2 лет жизни у ранее здоровых детей. Аббревиатура ROHHAD (англ.) описывает типичную последовательность проявления симптомов и расшифровывается как быстро прогрессирующее ожирение (Rapid-onset Obesity) с гипоталамической дисрегуляцией (Hypothalamic), гиповентиляцией (Hypoventilation) и автономной (вегетативной) дисфункцией (Autonomic Disregulation). Приблизительно у 40 % больных с ROHHAD-синдромом развиваются опухоли, возникающие в нервном гребне, такие как ганглионевромы или ганглионейробластомы. В этом случае говорят о ROHHADNET-синдроме (Rapid-onset Obesity Hypoventilation Hypothalamic Autonomic Disregulation Neural Endocrinological Tumor).

Таблица 4.35

Категории апноэ [Nelson Essentials of Pediatrics, 2015]

Заболевание	Примеры	Механизм	Признаки	Лечение
Апноэ недоношенных	Недоношенность (< 36 недель гестации)	Центральный контроль, обструкция верхних дыхательных путей	Апноэ, брадикардия	Кофеин, ВПНК, CPAP, интубация
Центральное апноэ/гиповентиляция	СВЦГ, мальформация Арнольда – Киари	Нарушение центрального контроля	Апноэ	ИВЛ или BiPAP
Синдром обструктивного апноэ сна	Ожирение, аденотонзиллярная гипертрофия, последовательность Пьера Робена, синдром Дауна, церебральный паралич	Обструкция верхних дыхательных путей из-за избытка ткани, потеря тонуса глотки или неправильной анатомии	Храп, беспокойный сон, плохая успеваемость, поведенческие проблемы, дыхание ртом	Аденотонзилэктомия, CPAP или BiPAP, пластика язычка и неба; 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

Примечания: ВПНК – высокопоточная назальная канюля, СВЦГ – синдром врожденной центральной гиповентиляции, BiPAP (bi-level positive airway pressure) – двухуровневое положительное давление в воздухоносных путях.

Вторичные причины центрального апноэ и гиповентиляции включают препараты, нарушающие респираторный драйв (наркотики); повышенное внутричерепное давление, опухоли ЦНС, мальформацию Арнольда – Киари, митохондриальные и метаболические нарушения.

Приступы задержки дыхания являются формой апноэ в состоянии бодрствования и обычно провоцируются эмоциональным стрессом, получив название аффективно-респираторные приступы. Часто они следуют за задержкой сознания и выглядят пугающе. Возвращение спонтанного дыхания происходит быстро. Большинство таких эпизодов неопасны и ослабляются с течением времени, однако ребенка стоит обследовать на предмет эпилепсии.

Синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) вследствие полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна страдает 2–3 % детей, пик отмечается в возрасте от 2 до 8 лет, что связано с максимальной частотой гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки в этом возрасте. При данном расстройстве контроль дыхания обычно сохранен, хотя могут иметь место смешанные эпизоды центрального и обструктивного апноэ. Беспокойный сон, поведенческие проблемы, невнимательность и гиперактивность более характерны для маленьких детей с апноэ, чем классические симптомы дневной сонливости и громкого храпа, характеризующие СОАС у взрослых (табл. 4.36). У некоторых детей наблюдается задержка роста из-за нарушения выработки гормона роста во время глубокого сна. СОАС – одна из причин нарушений сердечного ритма (чередование брадикардии и тахикардии во время сна) и артериальной гипертензии. У небольшой части детей развивается значительная гипоксемия и гиперкапния, которая приводит к головным болям по утрам и без лечения к развитию ЛГ и легочного сердца. 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 при инструментальном

исследовании. Его результаты – основание для принятия решения об аденотомии.

Таблица 4.36

Сравнительные характеристики синдрома обструктивного апноэ сна у детей и взрослых [Marcus C.L., 2001]

Клинические характеристики	Дети	Взрослые
Критический возраст	Дошкольный	Пожилые
Половые различия	Равная вероятность	Чаще болеют мужчины, женщины в период менопаузы
Предрасполагающие факторы	Гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки	Ожирение
Масса тела	Задержка прибавок массы, нормальная или избыточная масса	Избыточная масса
Повышенная сонливость в дневные часы	Встречается редко	Очень характерна
Нарушения поведения	Гиперактивность, задержка психомоторного развития	Когнитивные нарушения, нарушения бодрствования
Полисомнографические данные	Обструктивные апноэ, периодические обструктивные апноэ	Периодические обструктивные апноэ или продолжительная гиповентиляция
Архитектура сна	Не изменена	Уменьшение дельта-сна и фазы быстрого сна
Фаза сна, в которой преимущественно фиксируется СОСА	Фаза быстрого сна	Фаза быстрого сна или фаза медленного сна
Хирургическое лечение	Аденотонзиллэктомия в большинстве случаев	Увулопалатофарингопластика в некоторых случаях
Использование CPAP	Иногда эффективно	Как правило, эффективно

Выбор метода диагностики нарушения дыхания во сне зависит от доступных условий проведения исследования (дома или в стационаре), оборудования и может варьировать от скринингового измерения насыщения гемоглобина периферической крови кислородом (сатурация, SpO_2) с помощью пульсоксиметрии до полной полисомнографии (ПСГ). Международный признанный «золотой стандарт» диагностики нарушений сна – это ночная ПСГ, проводимая в сомнологической лаборатории.

В процессе записи полисомнограммы используются видеозапись, каналы электроэнцефалограммы, электроокулограммы и электромиограммы для дифференцировки сна и бодрствования, оценки организации сна и мышечной активности, фиксации микропробуждений; измеряются SpO_2 и ЧСС, а также воздушный поток (с помощью термистора регистрируются апноэ, а носовых канюль – гипопноэ); дыхательные усилия грудной клетки и брюшной стенки измеряются с помощью индуктивной плетизмографии. Синхронная запись потока воздуха и дыхательных усилий позволяет различить центральные и обструктивные апноэ. Для оценки гиповентиляции проводятся измерения диоксида углерода чрескожным датчиком ($tcCO_2$) или фиксируется концентрация CO_2 конца выдоха ($etCO_2$). Также используются датчики храпа, положения тела, движений ног. К дополнительным возможностям ПСГ относятся внутрипищеводная pH-метрия для выявления гастроэзофагеального рефлюкса и его связи с дыхательными нарушениями, холтеровское мониторирование ЭКГ. Продолжительность исследования зависит от поставленных задач и возраста ребенка и составляет до 9–12 часов, при этом продолжительность сна для оценки дыхания должна быть не менее 4 часов. К недостаткам и ограничениям метода можно отнести его трудоемкость (постановка занимает около 1 часа), относительную инвазивность, высокую стоимость, отсутствие единых нормативов для полученных данных в разных возрастных группах, влияние факторов окружающей среды,

таких как свет, температура, шум, время суток, а также то, что оценка записи частично производится специалистом вручную.

Кардиореспираторная полиграфия сна является скрининговым методом и подразумевает видеозапись, регистрацию потока воздуха (с помощью носовых канюль и термистора), использование плетизмографии для измерения дыхательных усилий, а также мониторинг ЧСС и SpO_2. Этот метод позволяет выявить апноэ, дифференцировать центральные и обструктивные события и дать количественную оценку степени гипоксии. В то же время судить о стадиях сна и его фрагментации можно только предположительно, индекс апноэ/гипопноэ может быть недооценен, так как будет рассчитываться относительно времени записи, а не времени сна. Было продемонстрировано, что технически адекватные данные могут быть получены с использованием таких ограниченных канальных записей. В случае отсутствия видеозаписи требуется тщательное наблюдение родителями или медицинским персоналом за ребенком с ведением дневника сна и бодрствования, записью всех пробуждений. Кардиореспираторные исследования могут проводиться дома или в больнице.

Ночная оксиметрия может дать информацию об уровне оксигенации, однако обладает низкой чувствительностью в диагностике обструктивных апноэ.

Исследования во время дневного сна не рекомендуются у детей в возрасте второго полугодия и старше. Хотя они имеют положительную прогностическую ценность (100 %) в диагностике СОАС, их отрицательная прогностическая ценность низкая – 20 %. СОАС чаще проявляется во время «быстрого» сна (REM-фаза) в связи с максимальным снижением мышечного тонуса в этой фазе. REM-фаза может отсутствовать в течение короткого дневного сна.

При расшифровке полисомнограмм пользуются нижеперечисленными критериями Американской академии медицины сна (AASM).

Центральные апноэ: отсутствие инспираторного усилия в течение ≥ 20 секунд или менее, если событие связано с микропробуждением или десатурацией кислорода ≥ 3 %. У детей младше 1 года – это событие связано со снижением ЧСС до < 50 ударов/мин в течение не менее 5 секунд или < 60 ударов/мин в течение 15 секунд.

Обструктивное апноэ: событие длится как минимум 2 пропущенных вдоха и связано с падением амплитуды сигнала потока воздуха в дыхательных путях более чем на 90 % для ≥ 90 % всего респираторного события по сравнению с базовой амплитудой перед событием. Дыхательные усилия сохраняются/увеличиваются.

Гипопноэ: снижение амплитуды сигнала потока воздуха в дыхательных путях составляет ≥ 30 % от исходного уровня перед событием при продолжительности как минимум 2 пропущенных вдоха в сочетании с десатурацией кислорода ≥ 3 % или пробуждением.

Десатурация: уменьшение насыщения кислородом ≥ 3 %.

Гиповентиляция: уровень транскутанного CO_2 > 50 мм рт. ст. (= 6,7 кПа) не менее 25 % от общего времени сна.

СОАС: индекс обструктивного апноэ/гипопноэ ≥ 2 эпизодов/ч сна или индекс обструктивного апноэ/гипопноэ ≥ 1 эпизода/ч сна при наличии клинических симптомов нарушений дыхания во сне, аденотонзиллярной гипертрофии в сочетании с ожирением или без него.

Классификация СОАС:

– легкая степень: индекс обструктивного апноэ/гипопноэ 2–5 эпизодов/ч сна;

– среднетяжелая или тяжелая степень: индекс обструктивного апноэ/гипопноэ > 5 эпизодов/ч сна.

Периодическое дыхание: более 3 эпизодов центрального апноэ продолжительностью > 3 с, разделенных не более чем 20 с нормального дыхания.

Хронические заболевания легких у детей. ХЗЛ – группа хронических заболеваний, различных по этиологии и

механизмам развития (табл. 4.37), имеющих ряд общих клинических, морфологических и функциональных проявлений (табл. 4.38). Синонимом ХЗЛ, редко используемым в настоящее время, являются «хронические неспецифические (по отношению к туберкулезу) заболевания легких». В настоящее время термин «хроническая пневмония» не используется. Нецелесообразно использовать термин «хроническая обструктивная болезнь легких» в детском возрасте.

Таблица 4.37

Группы и примеры хронических заболеваний легких у детей

Аллергические болезни легких: бронхиальная астма, гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)
Хронические болезни легких, развившиеся в перинатальном периоде: бронхолегочная дисплазия
Наследственные болезни легких: муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, дефицит α1-антитрипсина, легочный альвеолярный микролитиаз
Врожденные пороки развития бронхов и легких
Инфекционно-воспалительные болезни легких: хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхоэктазы, бронхоэктатическая болезнь
Интерстициальные (диффузные паренхиматозные) заболевания легких: врожденный дефицит белков сурфактанта, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, идиопатические интерстициальные пневмонии

Таблица 4.38

Признаки хронического заболевания легких у детей [по Таточенко В.К., 2012 с дополнениями]

Общие симптомы
Остановка прибавки массы тела
Отставание в росте
Ограничение, непереносимость физической активности
Лихорадка, субфебрилитет
Респираторные симптомы
Хронический кашель: сухой (более 8 недель) или влажный/продуктивный (более 4 недель)
Стойкие тахипноэ или диспноэ
Вздутие, деформация грудной клетки

Окончание табл. 4.38

Хрипы, крепитация, в том числе вне обострения заболевания
Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол»
Обратимые (бронхиальная астма) или стойкие нарушения ФВД
Гипоксемия, десатурация
Цианоз и гиперкапния
Стойкие рентгенологические изменения

Рекомендуемая литература

Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. – М.: БИНОМ, 2012. – 103 с.

Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 104-112.

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – С. 376–429.

Дарби М. и др. Клиническая интерпретация рентгенограммы легких: справочник / пер. с англ.; под ред. В.Н. Трояна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 216 с.

Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 960 с.

Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA) // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (3): 20–26.

Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю. Туберкулез у детей и подростков: учебное пособие. – М.: РУДН, 2013. – 160 с.

Лин Ю.К., Эскотт Э.Дж., Гарг К.Д. и др. Дифференциальный диагноз при КТ и МРТ. – М.: Медицинская литература, 2017. – 368 с.

МакГи С. Физикальная диагностика, основанная на доказательствах / пер. с англ.; под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1136 с.

Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография. – М.: РУДН; 2014. – С. 182.

Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 24–32.

Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Брыксина Е.Ю. Вклад профессора Н.П. Гундобина в клиническую, научную и социальную педиатрию (к 160-летию со дня рождения) // Медицинский совет. – 2020. – № 18. – С. 180–183.

Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жена) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – 94 (4). – С. 69–77.

Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А. и др. Неонатальная пульмонология: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М., 2021. – 170 с.

Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятишин А.Е. и др. Сон и его расстройства у детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 256 с.

Руководство по легочной гипертензии у детей / под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. – М., 2013. – 416 с.

Манджони С. Секреты клинической диагностики. – М.: БИНОМ, 2014. – 864 с.

Стома И.О. Микробиом в медицине. – М.: ГЭТАР-Медиа, 2020. – 320 с.

Струтынский А., Баранов А., Ройтберг Г., Гапоненков Ю. Основы семиотики заболеваний внутренних органов. – Медпресс-информ, 2021. – 304 с.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 480 с.

Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2003. – 371 с.

Фурман Е.Г., Мазунина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Затяжной бактериальный бронхит – «новая»

«старая» болезнь // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – 96 (2). – С. 136–144.

Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. и др. Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом по материалам рекомендаций экспертной группы CHEST 2017 года // Педиатрия. – 2018. – 97 (2). – С. 157–162.

Штаац Г., Хоннеф Д., Пирот В., Радков Т. Лучевая диагностика. Детские болезни. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 400 с.

Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 418–438.

Pediatric Respiratory Medicine. ERS Handbook / ed. by E. Eber, F. Medulla. – ERS, 2013. – 719 p.

4.2. Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром

Определение

Дыхательная недостаточность (ДН) – патологическое состояние организма, при котором легкие не обеспечивают поддержание нормального газового состава крови, либо нормальный газовый состав крови достигается за счет усиленной работы аппарата внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма. Дыхательная недостаточность характеризует неспособность дыхательной системы поддержать адекватное парциальное давление кислорода (PaO_2) и/или углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови. Возникновение и развитие ДН сопровождается гипоксемией, гиперкапнией и их сочетанием. Дыхательная

недостаточность диагностируется при снижении PaO_2 ниже 75 мм рт. ст. и/или при росте $PaCO_2$ выше 45 мм рт. ст.

Следует различать диспноэ и тахипноэ. ***Диспноэ*** — субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, нехватки воздуха. Косвенное свидетельство диспноэ у невербальных детей – участие вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания. ***Тахипноэ*** – частое дыхание — внешний симптом, его можно охарактеризовать, оценив частоту дыхания в минуту. Наличие и тяжесть ДН не всегда коррелирует с наличием и выраженностью диспноэ и тахипноэ. Некорректно оценивать степень ДН по внешнему виду больного, частоте дыхания и участию вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания, так как данные показатели не коррелируют с показателями газового состава крови.

Этиология и патогенез

Дыхательная недостаточность является естественным следствием течения многих легочных заболеваний и возникает при нарушении любого из функциональных компонентов дыхательной системы – дыхательных путей, легочной паренхимы, кровообращения в малом круге, альвеолярно-капиллярной мембраны, грудной стенки, нервной и гуморальной регуляции дыхания. В зависимости от преобладания тех или иных изменений газового состава крови различают две основные формы ДН – паренхиматозную (гипоксемическую) и вентиляционную (гиперкапническую). Паренхиматозная ДН связана с патологическими процессами в легких, вентиляционная обусловлена нарушением механики и/или повреждением аппарата дыхания. Но такое разделение позволяет выделить лишь первичные пусковые механизмы, так как на практике обе формы ДН всегда сочетаются и находятся в причинно-следственной зависимости.

Возникновение ***паренхиматозной ДН*** чаще всего обусловлено нарушением вентиляционно-перфузионных

отношений, реже снижением суммарной функционирующей поверхности альвеолярно-капиллярных мембран (результат эмфиземы, ИЗЛ, компрессионного ателектаза) и нарушением диффузии газа через них (вследствие отека легких – кардиогенного при левожелудочковой недостаточности или некардиогенного при остром РДС). Гипоксемия при нарушении вентиляционно-перфузионных отношений возникает в связи с внутрилегочным (альвеолярным) шунтом крови справа налево: сохранение кровотока через плохо вентилируемые альвеолы приводит к сбросу недостаточно оксигенированной в этих участках легкого венозной крови в левые отделы сердца и большой круг кровообращения. Существует и внелегочный шунт крови справа налево, который наблюдается у детей с цианотическими врожденными пороками сердца. Локальная гиповентиляция пораженных участков паренхимы легких приводит к снижению PaO_2 и нарастанию гипоксемии. На ранних этапах паренхиматозной ДН гипервентиляция интактных альвеол приводит к гипокапнии, которая сдвигает кривую диссоциации гемоглобина влево (увеличивается сродство гемоглобина к кислороду, уменьшается высвобождение O_2 в периферических тканях). Это дополнительно увеличивает кислородное голодание периферических органов и тканей. Помимо этого гипокапния снижает активность дыхательного центра и приводит к развитию дыхательного алкалоза.

Вентиляционная форма ДН характеризуется преимущественно тотальным снижением объема альвеолярной вентиляции и минутного объема дыхания, уменьшением выведения CO_2 из организма и, соответственно, развитием гиперкапнии ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.), а затем и гипоксемии (табл. 4.39). Данная форма ДН указывает на несостоятельность «дыхательного насоса». Причины вентиляционной ДН чаще всего связаны с внелегочными патологическими процессами. Существует три основные группы патогенетических механизмов, приводящих к вентиляционной ДН:

1) нарушения центральной регуляции дыхания (отек мозга, инсульт, черепно-мозговые травмы, генетические заболевания, характеризующиеся нарушением центральной регуляции дыхания);

2) нарушения каркасной функции грудной клетки (травмы грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника, заболевания и утомляемость мышечного аппарата, нарушения работы диафрагмы, табл. 4.40);

3) рестриктивные нарушения, при которых ограничивается подвижность легкого (массивный плевральный выпот, пневмоторакс, отек легкого, некоторые ИЗЛ, тотальная пневмония).

К вентиляционной ДН могут приводить и обструктивные нарушения, обусловленные выраженным отеком слизистой оболочки дыхательных путей, увеличением количества секрета в бронхах, спазмом гладкой мускулатуры бронхов, ранним экспираторным закрытием мелких бронхов, деформацией и сдавлением бронхов извне, инородным телом. Существует и смешанный вариант ДН, который сопровождается нарушением оксигенации крови и тотальной альвеолярной гиповентиляцией. Механизмы, примеры заболеваний, протекающих с разными видами ДН и эффект кислородотерапии отражены в табл. 4.39.

Таблица 4.39

Причины гипоксемии [Nelson Essential of Pediatrics, 2015]

Причина	**Пример**	**PaO_2**	**$PaCO_2$**	**PaO_2 улучшается при терапии дополнительным кислородом**
Нарушение соотношения вентиляции и перфузии	Бронхиальная астма Бронхолегочная дисплазия Пневмония Ателектаз	↓	Норма, ↑ или ↓	Да

Окончание табл. 4.39

Причина	Пример	PaO_2	$PaCO_2$	PaO_2 улучшается при терапии дополнительным кислородом
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

В зависимости от сроков развития ДН подразделяют на острую и хроническую.

Острая ДН развивается в течение нескольких минут, часов или дней.

Хроническая ДН (ХДН) персистирует недели, месяцы, годы. При обострении ХДН говорят об острой ДН на фоне хронической. К острой ДН приводят поражения дыхательных путей (гортани, трахеи, бронхов), легочной ткани (пневмония, отек легких, острый РДС, ателектаз, плевральный выпот, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии, травма легких, аспирация, ИЗЛ), вентиляционного аппарата (миастения, синдром Гийена–Барре, инсульт). Причины ХДН в детском возрасте представлены в табл. 4.40.

Таблица 4.40

Причины хронической дыхательной недостаточности у детей [Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

Нарушение центральной регуляции дыхания • Врожденный синдром центральной гиповентиляции • Синдром приобретенной центральной гиповентиляции • Постинфекционная энцефалопатия • Неслучайная травма • Высокая травма позвоночника • Родовая травма • Сосудистые мальформации • Состояния после нейрохирургического вмешательства
Дисфункция опорно-двигательного аппарата грудной клетки • Спинальная мышечная атрофия • Врожденная миопатия • Мышечная дистрофия Дюшенна • Кифосколиоз • Нейрометаболические заболевания • Скелетная дисплазия • Мукополисахаридоз • Деформация грудной клетки • Повреждение диафрагмального нерва
Заболевания дыхательных путей Патология верхних дыхательных путей: • Черепно-лицевые аномалии • Ахондроплазия Трахеобронхомаляция • Приобретенная: после длительной ИВЛ у недоношенных, операции на трахее • Врожденная: после восстановления трахеопищеводного свища или сосудистого кольца. Заболевания паренхимы легких: • Легочная гипоплазия • Бронхолегочная дисплазия • Прогрессирующие заболевания легких, такие как муковисцидоз или ИЗЛ • Рецидивирующая аспирация

Следует различать гипоксемию и гипоксию, так как гипоксия, в отличие от гипоксемии, это не просто снижение PaO_2, при котором оксигенация тканей может и не страдать, а выраженный дефицит кислорода и нарушения кислородного статуса организма на системном уровне. Различают респираторную, циркуляторную, гемическую и тканевую гипоксию.

Респираторная (дыхательная) гипоксия возникает вследствие недостаточности газообмена в легких и может быть обусловлена альвеолярной гиповентиляцией, сниженной перфузией кровью легких, нарушением диффузии кислорода через аэрогематический барьер и, соответственно, нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения. Гиповентиляция легких является результатом действия ряда патогенетических факторов: нарушения биомеханических свойств дыхательного аппарата при обструктивных и рестриктивных респираторных заболеваниях, расстройств нервной и гуморальной регуляции вентиляции легких, снижения перфузии легких кровью и нарушения диффузии O_2 через аэрогематический барьер, избыточного внутрилегочного и внелегочного шунтирования венозной крови.

Циркуляторная (сердечно-сосудистая, гемодинамическая) гипоксия развивается при локальных, региональных и системных нарушениях гемодинамики (врожденные пороки сердца, открытие шунтов). Генерализованная циркуляторная гипоксия возникает при сердечной недостаточности, шоке, коллапсе, обезвоживании организма, ДВС-синдроме и т.д. Для циркуляторной гипоксии характерны снижение PaO_2, увеличение утилизации O_2 тканями вследствие замедления кровотока и активации системы цитохромов, возрастание уровня ионов водорода и углекислого газа в тканях. Нарушение газового состава крови приводит к рефлекторной активации дыхательного центра, развитию гиперпноэ, увеличению скорости диссоциации оксигемоглобина в тканях.

Гемический (кровяной) тип гипоксии возникает в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови и,

следовательно, ее кислородтранспортирующей функции. Главными звеньями снижения кислородной емкости крови являются уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови и в полном объеме (при выраженных анемиях, обусловленных нарушением костно-мозгового кроветворения различного генеза, при постгеморрагических и гемолитической анемиях) и нарушение транспортных свойств гемоглобина, которое может быть обусловлено снижением способности гемоглобина эритроцитов либо связывать кислород в капиллярах легких, либо транспортировать и отдавать оптимальное количество его в тканях (наследственные и приобретенные гемоглобинопатии). При инфекционных и хронических заболеваниях снижается уровень трансферрина, что приводит к развитию анемии хронической болезни.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия развивается вследствие нарушения способности клеток поглощать кислород (при нормальной его доставке к клетке) или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления в результате разобщения окисления и фосфорилирования. Развитие тканевой гипоксии связывают с нарушением активности ферментов биологического окисления, нарушением синтеза ферментов, которое может возникать при дефиците витаминов группы В, отклонениях от оптимума физико-химических параметров внутренней среды организма (pH, температуры, концентрации электролитов) и дезинтеграции биологических мембран, обусловленной воздействием патогенных факторов инфекционной природы, сопровождающейся снижением степени сопряжения окисления и фосфорилирования, подавлением образования макроэргических соединений в дыхательной цепи.

Клиническая картина и диагностика

В табл. 4.41 приведены клинические и лабораторные признаки ДН у детей.

Таблица 4.41

Признаки дыхательной недостаточности у детей [по Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7 ed.]

Клинические признаки
Респираторные
Тахипноэ (более 60 в возрасте до 2 месяцев, более 50 в возрасте 2–12 месяцев, более 40 в возрасте 1-5 лет, более 30 в возрасте старше 5 лет)
Изменение глубины и характера дыхания (см. табл. 4.14)
Апноэ
Втяжения (ретракции) уступчивых мест грудной стенки
Расширение крыльев носа
Кивание головой в такт дыхания (симптом Знаменского)
Цианоз
Уменьшение или отсутствие дыхательных шумов при аускультации легких
Шумное дыхание (свистящее дыхание, стридор, храп, хрюканье, см. табл. 4.9)
Удлиненный затрудненный вдох или выдох
Общие
Утомляемость
Повышенное потоотделение
Кардиальные
Тахикардия
Артериальная гипертензия
Брадикардия
Артериальная гипотония
Легочная гипертензия и легочное сердце
Остановка сердца
Церебральные
Беспокойство
Раздражительность
Головная боль
Спутанность сознания
Отек зрительного нерва
Судороги
Кома
Результаты лабораторных исследований
Гипоксемия (острая или хроническая)
Гиперкапния (острая или хроническая)
Ацидоз (метаболический или респираторный)
Алкалоз (респираторный)

Для скрининга и длительного мониторирования ДН применяют неинвазивную пульсоксиметрию и капнометрию, из инвазивных методик – анализ капиллярной крови на газовый состав (кислотно-основное состояние, КОС). Для оценки степени тяжести ДН используют показатели PaO_2 и SpO_2. Мониторинг показателя SpO_2 является предпочтительным (осуществляется с помощью записывающего пульсоксиметра). Анализ pH и $PaCO_2$ проводится при исследовании капиллярной крови, однако определение PaO_2 в капиллярной крови очень часто дает ложно низкие значения, поэтому контроль уровня оксигенации лучше проводить путем транскутанной пульсоксиметрии, позволяющей определить уровень периферической сатурации (SpO_2). В табл. 4.42 приведены референтные значения газов артериальной, венозной и капиллярной крови.

Таблица 4.42

Референтные значения газов артериальной, венозной, капиллярной крови [Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

Показатели	**Артериальная кровь**	**Венозная кровь**	**Капиллярная кровь**
pH	7,40 (7,35–7,45)	7,36 (7,31–7,41)	7,35–7,45
$PaCO_2$, мм рт. ст.	40 (35–45)	42-55	36–45
PaO_2, мм рт. ст.	95 (80–100)	30-50	50–80
Бикарбонаты (HCO_3^-), ммоль/л	24 (22–30)	24-28	22–27
Дефицит или избыток оснований (BE), ммоль/л	От –3 до +3	От –3 до +3	От –3 до +3
Сатурация (насыщение гемоглобина кислородом), %	> 90	60–85	–

Степень тяжести ДН устанавливается в соответствии с классификацией, более подходящей и имеющей прогностическое значение для оценки паренхиматозной ДН, ХДН (табл. 4.43).

Таблица 4.43

Классификация дыхательной недостаточности по тяжести [Хеннеси А.А.М., Джапп А.Дж., 2009]

Степень ДН	PaO_2, мм рт. ст.	SpO_2, %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Данная классификация имеет большое практическое значение. Так, II степень ДН предполагает обязательное назначение кислородотерапии (хотя пациентам с легочной гипертензией, лихорадкой кислород назначают при показателях $SpO_2 \leq 92$ %), а III степень – чаще всего назначение респираторной поддержки. Пациенты с ХДН II степени нуждаются в кислородотерапии, в том числе на дому, так как хроническая гипоксемия приводит к развитию ЛГ и легочного сердца, нарушает рост и развитие ребенка, повышает риск летального исхода. Пациенты с ХДН III степени нуждаются в проведении ИВЛ, в том числе на дому. Для решения вопроса о назначении длительной кислородотерапии необходимо проведение пролонгированной пульсоксиметрии (не менее 6 часов), обязательно во время сна.

Отличие острой ДН от хронической заключается не только в анамнестических данных, но и в расстройствах КОС. Так, у больных с острой вентиляционной ДН наблюдаются респираторный ацидоз (pH < 7,35) и гиперкапния, а у больных с паренхиматозной (гипоксемической) ДН, как правило, респираторный алкалоз (pH > 7,45) и гипокапния. При хронической вентиляционной ДН респираторного ацидоза не будет, так как он будет скомпенсирован накоплением бикарбонатов (повышением уровня HCO_3^-). В свою очередь, при хронической

гипоксемической ДН респираторный алкалоз компенсируется дефицитом бикарбонатов. Таким образом, хроническая ДН будет характеризоваться нормальным уровнем pH (7,35–7,45) и изменением уровня буферных оснований, а острая ДН – изменением уровня pH в сторону ацидоза или алкалоза в зависимости от патогенеза ДН. У больных с острой ДН на фоне хронической наблюдается изменение не только уровня буферных оснований, но и pH.

Интерпретация расстройств КОС включает в себя три этапа: 1) оценку pH, 2) определение первичного расстройства и 3) поиск компенсаторных механизмов (табл. 4.44).

Таблица 4.44

Интерпретация кислотно-основных расстройств: исследуйте pH, определите первичное расстройство и ищите компенсацию [Pediatric Respiratory Medicine, 2013]

Норма pH 7,35-7,45	
Ацидоз – снижение pH < 7,35	
Респираторный ацидоз: снижение pH, повышение $PaCO_2$ *Почечные механизмы компенсации:* • усиление реабсорбции бикарбонатов в почечных канальцах; • повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови	**Метаболический ацидоз**: снижение pH, снижение концентрации бикарбонатов *Легочные механизмы компенсации:* • гипервентиляция усиливает выведение CO_2; • снижение $PaCO_2$
Алкалоз – повышение pH > 7,45	
Респираторный алкалоз: повышение pH, снижение $PaCO_2$ *Почечные механизмы компенсации:* • усиление экскреции бикарбонатов с мочой; • снижение концентрации бикарбонатов	**Метаболический алкалоз:** повышение pH, повышение концентрации бикарбонатов *Легочные механизмы компенсации:* • гиповентиляция препятствует избыточному выведению CO_2; • повышение $PaCO_2$

Для определения патофизиологических нарушений при развитии ДН необходимо проведение дополнительных исследований: спирометрии с бронхолитическим тестом, бодиплетизмографии с определением диффузионной способности легких (ДСЛ), КТ органов грудной клетки, ЭхоКГ, пробы с

кислородом. Так, у больных с нарушением диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану будет наблюдаться снижение ДСЛ, а у пациентов с обструктивными и рестриктивными заболеваниями – соответственно, обструкция или рестрикция по данным исследования ФВД (см. табл. 4.18) и бодиплетизмографии. В ответ на гипоксемию, при снижении $SpO_2 < 92$ %, повышается сопротивление сосудов системы легочной артерии и повышается давление в легочной артерии, развивается легочная гипертензия, легочное сердце. У больных с внутри- и внелегочными шунтами наблюдается резистентность к кислородотерапии (табл. 4.39). Поражение легочной паренхимы будет сопровождаться изменениями на рентгенограммах органов грудной клетки, КТ-картины. С практической точки зрения все изменения на рентгенограммах органов грудной клетки у пациентов с ДН можно подразделить на четыре группы (табл. 4.45).

Таблица 4.45

Типы рентгенографических изменений в легких у больных с дыхательной недостаточностью [по Авдееву С.Н., 2004 с изменениями и дополнениями]

Нет затенений в легких	Лобарное затенение	Полное затенение одного легочного поля	Диффузные двусторонние затенения
Бронхолегочная дисплазия Бронхиальная астма Пневмоторакс Интракардиальный шунт Внутрилегочный шунт Ожирение Нарушения центральной регуляции дыхания	Долевая пневмония Ателектаз Инфаркт легкого	Массивная аспирация Массивный плевральный выпот Ателектаз легкого Интубация главного бронха Контузия легкого Тотальная пневмония Контрлатеральный пневмоторакс	Острый респираторный дистресс-синдром Двусторонняя пневмония Отек легкого Легочное кровотечение Массивная аспирация

Для диагностики ХДН важным является проведение исследования газообмена во время сна. Наиболее удобным

методом диагностики ДН во сне считается ночная пульсоксиметрия, которая позволяет определить эпизоды десатурации и гиповентиляции. Следует помнить, что десатурация может быть и физиологической, но количество эпизодов, как правило, не превышает 5 в час. Падения сатурации длительностью более 3 минут, как правило, обусловлены недостаточно эффективной работой диафрагмы и являются проявлением гиповентиляции. Для окончательной верификации патологического состояния необходим ряд дополнительных исследований. При подозрении на СОАС следует провести ПСГ, при подозрении на гиповентиляцию – чрескожную капнометрию для определения $PaCO_2$ во время сна.

Лечение

Лечение ДН прежде всего связано с лечением основного заболевания. Поэтому у больных с ДН требуется как можно более быстрые постановка диагноза и начало этиотропной и патогенетической терапии.

Лечение гипоксемии. Для лечения гипоксемии при паренхиматозной ДН используют вдыхание высоких концентраций кислорода. Необходимо помнить, что кислородотерапия является основным методом коррекции при заболеваниях, протекающих с гипоксемией. При заболеваниях с преобладанием гиперкапнии показана ИВЛ. Человеческий организм аэробен. Основной целью назначения кислорода является достижение адекватной оксигенации тканей организма без проявлений токсического действия. Кислородоприносящая функция крови определяется концентрацией гемоглобина в крови, SpO2 и количеством кислорода, растворенного в плазме крови, поэтому анемия или сердечная недостаточность могут лимитировать эффект кислородотерапии.

Для обеспечения безопасной и эффективной кислородотерапии необходимо контролировать как гипоксию, так и

гипероксию. Кислородотерапия при острой ДН проводится в стационаре, при хронической – может проводиться на дому (длительная домашняя кислородотерапия с помощью концентраторов кислорода), самой частой причиной ее у детей является БЛД. Целями проведения дополнительной кислородотерапии при ХЗЛ у младенцев являются уменьшение или предотвращение развития легочной гипертензии, уменьшение числа эпизодов десатурации, уменьшение сопротивления дыхательных путей и улучшение процессов роста, адекватного развития нервной системы, уменьшение риска внезапной смерти младенцев.

Для проведения кислородотерапии предпочтительно использовать носовые канюли, представляющие собой трубку длиной от 1,8 до 5 метров с двумя короткими штуцерами (длиной менее 1 см), которые вводятся в ноздри. Кислород поступает из канюль в носоглотку, которая работает как анатомический резервуар. Поток 100%-го кислорода 0,5 л/мин будет поддерживать фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) в нижнем отделе глотки 45 %. Применение носовых канюль затруднено при отеке слизистой оболочки носа и гиперсекреции слизи. Трубки системы необходимо располагать таким образом, чтобы они не оборачивались вокруг шеи. Носовые канюли используются у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста при скорости потока кислорода менее 2 л/мин, у старших детей и подростков поток кислорода через носовые канюли может составлять до 4 л/мин, у взрослых – до 5–6 л/мин.

Кроме носовых канюль для проведения высокопоточной кислородотерапии может использоваться лицевая маска. Кислород поступает в маску через трубку небольшого диаметра. Боковые отверстия с двух сторон маски способствуют поступлению воздуха извне и удалению выдыхаемого газа. FiO_2 при использовании маски варьирует в зависимости от минутного объема вентиляции, плотности фиксации маски и концентрации кислорода в смеси. Маска позволяет создавать FiO_2 35–50 % при потоке кислорода 1–6 л/мин у новорожденных и

6–10 л/мин у взрослых. Маска предпочтительна для больных, которые дышат ртом, а также у пациентов с повышенной чувствительностью слизистой оболочки носа. Использование кислородной маски не рекомендуется, когда требуется точная концентрация кислорода. Маска создает трудности при кормлении, размер ее индивидуален. При потоке кислорода ниже 2 л/мин у детей и ниже 6 л/мин у взрослых возможно накопление CO_2.

Следует избегать назначения кислорода у больных с нейромышечной патологией, так как они наиболее склонны к формированию кислород-индуцированной гиперкапнии.

У пациентов с тяжелой гипоксемической острой ДН при неэффективности кислородотерапии и прогрессирующем ухудшении оптимальным методом респираторной поддержки является ИВЛ.

Лечение гиперкапнии. Гиперкапнию лечат путем гипервентиляции с помощью инвазивной ИВЛ или неинвазивной (без использования интубации, трахеостомы) вентиляции легких. Показания к ИВЛ у детей представлены в табл. 4.46.

Таблица 4.46

Критерии начала искусственной вентиляции легких [по Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7 ed.]

Параметры*	**Результаты**
Клинические**	
Респираторные	Апноэ, снижение дыхательных шумов, несмотря на резкое движение грудной стенки
Кардиальные	Асистолия, коллапс, тяжелая брадикардия или тахикардия
Церебральные	Кома, отсутствие реакции на физические раздражители
Общие	Обморок, потеря способности плакать
Лабораторные***	
$PaCO_2$	Новорожденный: > 60–65 мм рт. ст. Ребенок: > 55–60 мм рт. ст. Взрослый: > 45 мм рт. ст., pH < 7,35****; Быстрый прирост (> 5 мм рт. ст.)

Окончание табл. 4.46

Параметры*	Результаты
PaO_2 (при FiO_2 = 100 %)	Новорожденный: < 40–50 мм рт. ст. Ребенок: < 50–60 мм рт. ст.
PaO_2/FiO_2	< 200****

*Клинические или лабораторные данные могут говорить о необходимости ИВЛ.

**Более одного эпизода апноэ с брадикардией или эпизода остановки сердца являются показанием для начала ИВЛ даже при отсутствии данных о газовом составе крови.

***Другие случаи должны быть дополнены клиническими данными о степени тяжести для решения вопроса о проведении ИВЛ.

****Показания к неинвазивной вентиляции легких при острой ДН.

Использование режимов неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления в дыхательных путях (англ. bi-level positive airway pressure, BiPAP) или постоянного положительного давления в дыхательных путях (англ. – continuous positive airway pressure, CPAP) может оказаться эффективным и нормализовать минутный объем вентиляции легких.

Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, связанное с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и ассоциированное с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые нельзя объяснить наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензии (но могут с ней сосуществовать). Синонимами ОРДС являются «РДС взрослого типа» (термин не следует использовать, так как ОРДС, отличный по патогенезу от РДС новорожденных, возможен уже в первые 4 недели жизни у доношенных или до 44 недель постконцептуального возраста у недоношенных

детей), «некардиогенный отек легких». Определение ОРДС в педиатрии основано на берлинском определении ОРДС у взрослых 2012 г., но модифицировано с учетом различий между детьми и взрослыми (табл. 4.47).

Таблица 4.47

Педиатрический острый респираторный дистресс-синдром [Khemari R.G., et al., 2015]

Возраст	Исключить пациентов с перинатальными заболеваниями легких			
Время	В течение 7 дней после известной клинической причины или ухудшения респираторных симптомов			
Происхождение отека	Дыхательная недостаточность неполностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом			
Визуализация	Рентгенография или КТ органов грудной клетки – новый(ые) инфильтрат(ты), соответствующие острому паренхиматозному заболеванию легких			
Оксигенация	Инвазивная и неинвазивная вентиляция легких			
Степень тяжести по OI или OSI	CPAP ≥ 5 см водного столба*	легкая	умеренная	тяжелая
	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$	$4 \leq OI < 8$	$8 \leq OI < 16$	$OI \geq 16$
	$SpO_2/FiO_2 \leq 264$**	$5 \leq OSI < 7,5$	$7,5 \leq OSI < 12,3$	$OSI \geq 12,3$

* Для неинтубированных пациентов, получавших дополнительный кислород в назальных режимах неинвазивной вентиляции

** Если PaO_2 недоступно, отнимите FiO_2 для поддержания $SpO_2 \leq 97$ % и вычислите отношение $SpO_2 : FiO_2$

OI – индекс оксигенации = [FiO_2 х среднее давление в дыхательных путях × 100] / PaO_2

OSI – сатурационный индекс оксигенации = [FiO_2 × среднее давление в дыхательных путях × 100] / SpO_2.

Классификация ОРДС по тяжести имеет практическое значение, определяя объем терапии в зависимости от тяжести ОРДС.

Острый респираторный дистресс-синдром является полиэтиологическим заболеванием. Факторы риска развития ОРДС (основное заболевание) могут быть разделены на две группы:

1) прямые повреждающие факторы (аспирационный синдром, утопление, вдыхание токсических веществ, включая повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами, легочная инфекция, например бактериальная, пневмоцистная, вирусная пневмония, COVID-19, тупая травма груди и др.);

2) непрямые повреждающие факторы (шок, сепсис, травма, кровопотеря, гемотрансфузии, отравления, искусственное кровообращение и т.д.).

Основными компонентами патогенеза ОРДС являются следующие:

– высвобождение воспалительных медиаторов (провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα; фактора активации тромбоцитов) в ответ на первичное повреждение;

– повышение проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера, заполнение альвеол жидкостью, развитие отека легких;

– нарушение легочного газообмена, проявляющееся в первую очередь развитием тяжелой рефрактерной гипоксемии;

– развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови;

– разрушение и инактивация выработки сурфактанта;

– спадение альвеол и резкое увеличение внутрилегочного шунтирования крови справа-налево.

Морфологическим субстратом ОРДС является диффузное альвеолярное повреждение. Гистопатологические изменения при ОРДС условно можно разделить на три фазы:

1) острая (экссудативная) фаза (первые 3 дня), характеризующаяся повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;

2) подострая (фибропролиферативная, 3–7-й день), при которой отек и набухание сосудов выражены в меньшей степени, а на базальной мембране происходит пролиферация альвеолоцитов II типа, фибробластов;

3) фаза восстановления (длится до нескольких месяцев), характеризуется ремоделированием легочной паренхимы, облитерацией интраальвеолярных пространств, выраженным фиброзом и микрокистозными изменениями, хотя возможно восстановление легочной паренхимы. Следует отменить, что воспалительные и фиброзно-пролиферативные изменения в разных отделах легких могут присутствовать одновременно.

Ведущим механизмом развития гипоксемии при ОРДС является внутрилегочный шунт справа налево, который может превышать 25 % от сердечного выброса. Причиной формирования шунта является перфузия затопленных экссудатом и спавшихся альвеол. Гипоксемия при этом рефрактерна к оксигенотерапии, даже с очень высокой фракцией O_2 во вдыхаемой смеси (FiO_2). Характерным признаком ОРДС является повышение давления в легочной артерии.

Острый респираторный дистресс-синдром чаще всего развивается в первые 12–48 часов от начала основного заболевания, хотя в ряде случаев возможно возникновение ОРДС и через 5 дней. Для ОРДС характерны диспноэ, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель. При осмотре выявляются цианоз, тахипноэ, тахикардия, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, возбуждение, при прогрессировании возможна гипоксическая кома. При аускультации определяется диффузная крепитация, жесткое или бронхиальное, амфорическое дыхание. Важным признаком ОРДС является гипоксемия ($SpO_2 < 90$ %, часто < 75 %). Для ранних этапов ОРДС характерны гипокапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) и респираторный алкалоз ($pH > 7{,}45$), обусловленные высокой минутной вентиляцией, которые в последующем сменяются гиперкапнией и ацидозом в связи с увеличением объема мертвого пространства и нарастанием усталости дыхательных мышц. При развитии ОРДС ребенок попадает на ИВЛ, очень быстро начинает требовать «жестких» режимов вентиляции (высокие FiO_2, часто до 100 %, среднее давление в дыхательных путях).

Лабораторные признаки ОРДС неспецифичны и связаны с основным заболеванием, выявляются гематологические и биохимические маркеры системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности (печени – цитолиз, холестаз; почек – азотемия). На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки при ОРДС будет определяться картина «матового стекла» и диффузные мультифокальные инфильтраты высокой плотности (консолидация) с хорошо очерченными воздушными бронхограммами (рис. 4.30 на вклейке). Эту рентгенографическую картину сравнивают с хлопьями ваты, снега или снежной бурей. Также может наблюдаться небольшой плевральный выпот. Отличить ОРДС от кардиогенного отека легких на рентгенограммах позволяют нормальный размер сердечной тени, отсутствие или небольшое количество линий Керли типа В. Компьютерная томография позволяет получить дополнительную информацию о степени и протяженности поражения паренхимы легких. В соответствии с гравитацией у лежащего на спине пациента плотные очаги консолидации и компрессионных ателектазов определяются в дорсальных отделах, картина «матового стекла» – в центральных, нормальная аэрация легочной ткани – в вентральных.

В терапии ОРДС на первом месте стоит диагностика и лечение основного заболевания, которое послужило причиной его развития. Для обеспечения нормального газообмена (PaO_2 выше 60–75 мм рт. ст., SpO_2 более 90 %), исходя из рефрактерности гипоксемии к кислородотерапии, респираторная поддержка будет заключаться в создании положительного дополнительного давления в дыхательных путях посредством протективной ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких. Неинвазивная вентиляция легких показана пациентам с легким ОРДС, а прональная позиция, применение ингаляционного оксида азота, высокочастотной вентиляции, экстракорпоральных методов коррекции газообмена – пациентам с тяжелым ОРДС.

Прогноз при ОРДС неблагоприятный, летальность составляет 40–60 %. К предикторам неблагоприятного прогноза при ОРДС относятся длительность респираторной поддержки до развития ОРДС, индекс оксигенации, механизм легочного повреждения и дисфункция правого желудочка.

Рекомендуемая литература

Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С. и др. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? // Педиатрия. – 2018. Т. 97, № 6. – С. 133–140.

Интенсивная терапия в пульмонологии / под ред. С.А. Авдеева. – Т. 1. – М.: Атмосфера, 2014. – 304 с. (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина.)

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – С. 25-112.

Хеннеси А.А.М., Джапп А.Дж. Анализ газов артериальной крови понятным языком. – М.: Практическая медицина, 2009. – 140 с.

Хроническая дыхательная недостаточность / под ред. О.Н. Титовой, Н.А. Кузубовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 200 с.

4.3. Небулайзерная терапия

Определения

Небулайзерная терапия – высокоэффективный, распространенный метод оказания неотложной помощи при обструктивных респираторных заболеваниях у детей с помощью небулайзеров. Также она может использоваться и для

проведения базисной терапии бронхиальной астмы, лечения муковисцидоза, бронхоэктазов, БЛД, легочной гипертензии.

Небулайзеры (от лат. *nebula* – туман, облако) – ингаляторы, которые генерируют аэрозольное облако, состоящее из микрочастиц ингалируемого раствора.

Аэрозоли – это дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы. Аэрозоли являются наиболее оптимальным способом введения лекарственных средств в дыхательные пути, что обусловлено быстрым поступлением вещества непосредственно в бронхиальное дерево, его местной активностью, снижением частоты и выраженности системных побочных эффектов.

Депозиция (осаждение) лекарственного вещества зависит от индивидуальных особенностей строения дыхательных путей ребенка, происходящих структурных изменений в них на фоне заболевания, но главным образом от размеров образующихся частиц аэрозоля и от скорости поступления препарата. Условно ***распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в зависимости от их размера*** можно представить следующим образом:

- более 10 мкм – осаждаются в носоглотке;
- 5–8 мкм – осаждаются в глотке и гортани;
- 3–5 мкм – осаждаются в трахее и бронхах;
- 1–3 мкм – осаждаются в бронхиолах;
- 0,5–2 мкм – осаждаются в альвеолах;
- менее 0,5 мкм – практически не осаждаются.

Выбор ингаляционного устройства

Существуют различные методы доставки лекарственных препаратов в респираторный тракт:

- дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ);
- дозированный аэрозольный ингалятор + спейсер;
- дозированный порошковый ингалятор (ДПИ);
- небулайзер.

Каждый из них имеет как преимущества, так и недостатки (табл. 4.48). Выбор подходящего ингалятора и его интерфейса зависит от возраста (табл. 4.49).

Таблица 4.48

Преимущества и недостатки различных средств доставки ингаляционной терапии [по Авдееву С.Н., 2014]

Устройство	Преимущества	Недостатки
ДАИ	• Портативность • Быстрая техника • Низкая стоимость • Не требуется заправка препарата перед ингаляций	• Необходимость четкой координации вдоха и ингаляции • Невозможность использования у детей до 6 лет, пожилых, при оглушении и т.д. • Сложность использования высоких доз • Высокая депозиция препарата в ротоглотке
ДАИ + спейсер	• Требуется меньшая координация • Меньшая депозиция препарата в ротоглотке • Относительно недороги	• Громоздкость • Возможна поломка клапанов
ДПИ	• Требуется меньшая координация • Активация вдохом • Портативность • Счетчик доз	• Требуется высокий инспираторный поток (> 30 л/мин), которого нет у детей в первые 6 лет жизни или у пациентов с респираторным заболеванием • Возможна фарингеальная депозиция • Сложность использования высоких доз • Необходимость знакомства с техникой ингаляции

Окончание табл. 4.48

Устройство	Преимущества	Недостатки
Небулайзер	• Требуется меньшая координация, легкое использование во время спокойного дыхания • Может использоваться в любом возрасте • Возможность использования при тяжелых заболеваниях • Могут использоваться разнообразные препараты и дозы препаратов • Возможность доставки высоких доз препарата • Возможность использования кислорода в качестве рабочего газа • Визуальный контроль ингаляции пациентом («облако аэрозоля»)	• Громоздкие, шумные • Длительное время ингаляции • Подготовка препарата для ингаляции • Возможность контаминации аппаратуры • Большой остаточный объем

Таблица 4.49

Рекомендации по выбору ингаляторов в зависимости от возраста [Arzu A., Fink J.B., 2011]

Возраст	0-4 года	4-5 лет	6-12 лет	13 лет и старше
Ингалятор	Небулайзер ДАИ + спейсер с клапаном	Небулайзер ДАИ + спейсер с клапаном Небулайзер, активируемый вдохом	Небулайзер ДАИ + спейсер с клапаном ДАИ, активируемый вдохом	Все
Интерфейс	Маска, «колпак», высокопоточные канюли	Маска, загубник	Маска, загубник	Маска, загубник

Преимуществами небулайзеров, в отличие от других средств доставки, являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность высокодозной терапии по показаниям и при необходимости включение в контур ИВЛ, а также отсутствие фреона и генерация высокодисперсного аэрозоля. При небулайзерной терапии больной ребенок получает независимо от возраста адекватную дозу лекарства неинвазивным методом, при этом отмечается непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания. К клиническим преимуществам следует отнести также возможность использования данного метода при жизнеугрожающих состояниях как в госпитальных, так и в амбулаторных условиях, что не только позволяет предотвратить возможные осложнения, но и значительно сокращает необходимость госпитализации и уменьшает риск системного воздействия препарата.

Основные ***требования к небулайзерам*** изложены в Европейском стандарте по небулайзерной терапии «prEN 13544-1» (2001 г.):

- 50 % и более генерируемых частиц аэрозоля должны иметь размер менее 5 мкм (так называемая «респирабельная фракция»);
- остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции в камере небулайзера – не более 1,0 мл;
- время ингаляции – не более 15 минут при объеме раствора 5,0 мл;
- рекомендуемый поток для струйных небулайзеров – не более 10 л/мин, давление – 2–7 бар;
- производительность – не менее 0,1 мл/мин.

Ряд анатомических особенностей у детей приводит к задержке основной массы ингалируемого препарата в полости носа и глотки:

– меньше размер полости рта у детей, по сравнению со взрослыми;

– надгортанник более подвижен и смыкается с небом;

– гортань располагается выше и подходит близко к основанию языка;

– в первые годы жизни дети не способны вдыхать через рот, а при ингаляции через лицевую маску значительная часть препарата задерживается в полости носа.

На эффективность оседания аэрозоля в дыхательных путях детей первых лет жизни влияют анатомо-физиологические особенности грудного и раннего возраста: небольшие размеры носоглотки, преимущественное дыхание через нос, высокая частота дыхания, высокое сопротивление дыхательных путей в связи с меньшим диаметром дыхательных путей. Помимо этого сопутствующие нарушения носового дыхания за счет отека слизистой оболочки или выделения значительного количества секрета, удлинение выдоха вследствие бронхиальной обструкции, плач, любое нарушение ритма дыхания снижают попадание лекарства в дыхательные пути. Относительно широкие верхние дыхательные пути и преимущественное дыхание через нос диктуют необходимость проведения ингаляций у детей с помощью маски, у детей старше 4 лет – с помощью мундштука. В отличие от небулайзера для спейсера неплотное прилегание лицевой маски значительно снижает эффективность ингаляций, так как аэрозоль в спейсере движется только при вдохе и при расстоянии между маской и лицом до 2–3 см доставка лекарственного препарата уменьшается на 50 %. Депозиция лекарства в легких при использовании ДАИ со спейсером с клапаном сопоставима с небулайзером. Доля больных, выполняющих ингаляции без ошибок, как взрослых, так и детей, гораздо меньше при использовании небулайзера по сравнению с ДПИ, ДАИ и ДАИ со спейсером. Скорость образования аэрозоля, его свойства и доставка в дыхательные пути зависит от типа небулайзера.

Типы небулайзеров

Все небулайзеры в зависимости от их устройства и принципа работы делятся на три типа: компрессионные (струйные, jet), мембранные (mash) и ультразвуковые.

Компрессионные небулайзеры. В основе работы компрессионных небулайзеров ведущую роль играет поступление воздуха из компрессорного устройства и прохождение его через узкое отверстие (Вентури), в камеру небулайзера. На фоне низкого давления происходит засасывание жидкости из резервуара в камеру, где она разбивается на мелкие частицы (первичный аэрозоль), а при последующей встрече с заслонкой образуются ультрамелкие частицы (вторичный аэрозоль), которые и ингалируются.

Струйные небулайзеры подразделяются на три типа: конвекционные (обычные) с постоянным выходом аэрозоля; небулайзеры, активируемые вдохом (Вентури), и небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические).

Конвекционный (обычный) небулайзер наиболее распространенный тип систем доставки. Аэрозоль в таком приборе образуется с постоянной скоростью, во время вдоха вовлекается воздух через Т-коннектор и происходит разведение аэрозоля, ингалируемого в дыхательные пути только во время вдоха. Во время выдоха аэрозоль выходит во внешнюю среду, что сопровождается его потерей до 60–70 % от объема. Недостатком данного типа прибора является повышение экспозиции аэрозоля для персонала и окружающих лиц и, соответственно, возрастание стоимости лечения.

Небулайзеры, известные как Вентури, например Pari LC Plus, активируются вдохом и продуцируют аэрозоль на протяжении всего дыхательного цикла, однако наибольшее количество частиц высвобождается во время вдоха. Это происходит вследствие поступления дополнительного потока воздуха соответственно фазе вдоха через специальный клапан в зону продукции аэрозоля. В связи с увеличением выхода аэрозоля

во время вдоха повышается количество вдыхаемого лекарства и сокращается время ингаляции.

Дозиметрические или синхронизированные с дыханием небулайзеры при помощи давления или электронных сенсоров создают аэрозоль, которая поступает в дыхательные пути во время вдоха. Такой путь доставки лекарства весьма экономичен, особенно в случае использования дорогостоящих препаратов.

Все модели струйных небулайзеров предназначены для работы при определенном потоке, в пределах от 2 до 10 л/мин, которые должны быть указаны на этикетке устройства.

К недостаткам компрессионных небулайзеров следует отнести шум при работе прибора, недостаточную портативность и потребность в постоянном источнике питания, необходимость в обучении родителей правилам пользования небулайзером и значительную продолжительность ингаляции (стандартные компрессионные небулйзеры при скорости подачи газа 6–8 л/мин доставляют 2 мл раствора за 5–10 минут), а также возможность микробной контаминации, относительно высокую стоимость.

Мембранные небулайзеры. Мембранные небулайзеры (синонимы: электронные небулайзеры, небулайзеры с вибрирующим ситом) в устройстве имеют вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которые пропускается лекарство в жидком виде и образуется аэрозоль с респирабельными частицами. При этом мембранные небулайзеры делят на устройства, использующие «пассивную» или «активную» вибрацию мембраны.

В приборах с «пассивной» вибрацией мембраны жидкий лекарственный препарат под воздействием вибрирующего рожка (трансдьюсера) проталкивается через синхронно колеблющееся сито и сразу же небулизируется в дыхательные пути.

«Активная» вибрация мембраны предусматривает вибрацию от пьезоэлектрического кристалла самой мембраны, при этом конические поры мембраны своей широкой частью контактируют с жидким лекарством и в результате этого происходит «насасывание» лекарственного раствора (в момент прогибания мембраны в сторону последнего). При прогибании (деформации) мембраны в противоположную сторону аэрозоль выбрасывается в дыхательные пути. Данный принцип создания и подачи аэрозоля используется в микропомповых небулайзерах AeroNeb Pro, AeroNeb Go (Aerogen) и eFlow (Pari).

Преимуществами мембранных небулайзеров являются минимальный остаточный объем препарата, остающийся в камере небулайзера после окончания образования аэрозоля (0,1–0,3 мл) по сравнению с компрессорным небулайзером (до 1–2 мл), высокая экономичность, а также сохранность молекулярной структуры медикаментов, например, антибиотиков, ИГКС, так как не повышается температура раствора в небулайзере. Однако при использовании суспензий или нарушении эксплуатации мембранных небулайзеров возможно засорение пор, что снижает эффективность небулизации. К другим преимуществам микропомповых небулайзеров относятся в 4,5 раза более высокая эффективность доставки препарата в легкие, по сравнению с компресиионным небулайзером, возможность применения для любых режимов ИВЛ, подключение к назальным канюлям при проведении CPAP-терапии, бесшумная работа, отсутствие накопления конденсата (нет опасности инфицирования), работа и от сети, и от батареи (в течение 45 мин).

Ультразвуковые небулайзеры. В ультразвуковых небулайзерах образование аэрозоля лекарственного вещества осуществляется вследствие высокочастотной вибрации пьезокерамической пластины и создания ультразвуковых волн, которые расщепляют препарат на частицы различных величин, распределяющихся на разных уровнях жидкости. Процесс

небулизации сопровождается нагреванием раствора, вследствие чего может наступить денатурация суспензий (ИГКС, антибиотики).

Показания и лекарственные препараты для небулайзерной терапии

Показания для небулайзерной терапии у детей и используемые для нее лекарственные препараты представлены в табл. 4.50.

Таблица 4.50

Показания и лекарственные препараты для небулайзерной терапии

Показания	Лекарственные препараты
Бронхолегочная дисплазия	Ингаляционные бронхолитики (сальбутамол, фенотерола гидробромид + ипратропия бромид), ИГКС (суспензия будесонида)
Острый бронхиолит	Ингаляционные бронхолитики (сальбутамол, фенотерола гидробромид + ипратропия бромид), 0,9 % или 3%-й раствор натрия хлорида
Облитерирующий бронхиолит	Ингаляционные бронхолитики (предпочтителен ипратропия бромид), ИГКС (суспензия будесонида)
Вирусный и рецидивирующий круп	ИГКС (суспензия будесонида в дозе 1000–2000 мкг/сут)
Бронхиальная астма (базисная терапия)	ИГКС (суспензия будесонида, обычная доза 500–750 мкг/сут)
Бронхиальная астма (терапия обострения)	Ингаляционные бронхолитики (сальбутамол, ипратропия бромид, фенотерола гидробромид + ипратропия бромид), ИГКС (суспензия будесонида в дозе 1000–2000 мкг/сут)
Затяжной бактериальный бронхит	Флуимуцил антибиотик
Муковисцидоз	Ингаляционные бронхолитики (сальбутамол, ипратропия бромид, фенотерола гидробромид + ипратропия бромид), муколитики (дорназа альфа, 7 % раствор натрия хлорида, в том числе в сочетании с гиалуроновой кислотой – Гианеб), антибиотики (тобрамицин, колистиметат натрия)

Окончание табл. 4.50

Показания	Лекарственные препараты
Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом	Ингаляционные бронхолитики (сальбутамол, ипратропия бромид, фенотерола гидробромид + ипратропия бромид), муколитики (N-ацетилцистеин, 7 % раствор натрия хлорида, в том числе в сочетании с гиалуроновой кислотой – Гианеб), антибиотики (тобрамицин, колистиметат натрия)
Легочная гипертензия	Илопрост (стабильный аналог простациклина)
Увлажнение слизистой оболочки, застой секрета	0,9 % раствор натрия хлорида

Правила использования небулайзеров:

1) перед ингаляцией необходимо проверить срок годности препарата, тщательно вымыть руки перед заправкой небулайзера;

2) использовать в качестве растворителя исключительно стерильный изотонический раствор (0,9 % раствор натрия хлорида), для заправки ингаляционного раствора – стерильные шприцы и иглы;

3) рекомендуемый объем наполнения небулайзера раствором лекарства – 2–4 мл, что сокращает время ингаляции и зависит от марки и вида небулайзера, остаточного объема жидкости в камере небулайзера (для мембранных небулайзеров достаточно наполнение 2 мл);

4) если для ингаляции используется маска, она должна плотно прилегать к лицу, особенно при ингаляции ИГКС, для ограничения контакта с глазами;

5) как только позволяет возраст ребенка, для ингаляций необходимо использовать мундштук, который необходимо держать глубоко во рту, крепко обхватив зубами и губами, язык при этом находится под мундштуком (не закрывая отверстия мундштука);

6) у детей первого года жизни ингаляции проводят в положении лежа на руках у матери или в кроватке, при этом желательно использовать переходник, удерживающий маску

вертикально (предусмотрен в комплекте некоторых небулайзеров), у детей в возрасте старше 1 года – в положении сидя с прямой спиной;

7) ингаляция продолжается до тех пор, пока в камере небулайзера остается жидкость и из нее образуется аэрозоль, так как концентрация препарата в конце процедуры выше;

8) после ингаляции ИГКС необходимо прополоскать или обработать водой рот, попить воды, умыть лицо;

9) после ингаляции камеру небулайзера промывают чистой водой и высушивают в разобранном виде;

10) при использовании небулайзера несколькими пациентами необходимо стерилизовать небулайзер после каждого пациента;

11) если ребенок плачет – необходимо прервать ингаляцию и продолжить, когда он успокоится;

12) необходимо использовать оригинальные препараты с доказанной клинической эффективностью, нельзя использовать в небулайзерах минеральную воду, растворы соды, эуфиллина, гидрокортизона, преднизолона, антигистаминных препаратов, трав, антибиотиков, не предназначенных для небулайзерной терапии.

Обработка и дезинфекция небулайзеров в соответствии с рекомендациями Британского торакального общества (BTS, 1997 г.) проводится следующим образом:

– мытье – каждый день или после каждой ингаляции (при инфекции дыхательных путей);

– дезинфекция через каждые 30 ингаляций – кипячение 5-10 минут;

– сушка – струей воздуха.

Таким образом, небулайзеры – незаменимые у детей первых четырех лет жизни и тяжело болеющих различными респираторными заболеваниями ингаляторы, которые образуют аэрозоль лекарственных препаратов. Выбор лекарственных препаратов для небулайзерной терапии зависит от того, какое

заболевание диагностировано у ребенка. При выборе и использовании небулайзеров необходимо учитывать их мощность, вид (компрессионый, мембранный, ультразвуковой), размер генерируемых частиц, а также вышеперечисленные простые правила, следование которым повышает эффективность и безопасность ингаляции.

Рекомендуемая литература

1. Ингаляционная терапия / под ред. С.Н. Авдеева, В.В. Архипова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 400 с.

2. Интенсивная терапия в пульмонологии / под ред. С.А. Авдеева. – Т. 1. – М.: Атмосфера, 2014. – С. 115–152. (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина).

4.4. Острый средний отит

Определения и эпидемиология

Острый средний отит – это воспаление полостей среднего уха, прежде всего слизистой оболочки барабанной полости, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами (боль в ухе, повышение температуры тела, снижение слуха, выделения из уха, у маленьких детей – возбуждение, раздражительность, рвота, понос).

При наличии длительно протекающей инфекции среднего уха и стойкой перфорации барабанной перепонки, сопровождающейся отореей (не менее 2 недель, по определению ВОЗ) и постепенным прогрессирующим снижением слуха, может быть установлен диагноз ***хронического гнойного среднего отита.***

Уровень заболеваемости острым средним отитом определяется возрастом пациентов. Наиболее высоких значений

(до 61 %) он достигает в группе детей от 1 до 4 лет. К 7 годам 95 % детей переносят хотя бы один эпизод острого отита.

Этиология, патогенез и патоморфология

Основными возбудителями острого среднего отита являются пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), реже выявляются *Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus,* внутриклеточные возбудители. На долю вирусов в этиологии острого среднего отита приходится до 10 % (табл. 4.51). В 20–30 % случаев острого среднего отита и в 11 % случаев хронического гнойного среднего отита посевы, взятые из барабанной полости, остаются стерильными. При хроническом гнойном среднем отите в 30 % случаев высевается смешанная аэробная-анаэробная флора, представленная в основном *Pseudomonas aeruginosa* (31–98 %), *Staphylococcus aureus* (15–30 %), грамположительными кокками, представителями семейства *Enterobacteriaceae (Klebsiella spp.* и *Proteus spp.* – 10–20 %).

Таблица 4.51

Возбудители, выявляемые при остром среднем отите

Возбудитель	Частота, %
Streptococcus pneumoniae	40–50
Haemophilus influenzae	30–40
Moraxella catarrhalis	10–15
Вирусы	менее 10

Возникновению острого воспаления среднего уха у детей способствуют анатомо-физиологические особенности строения среднего уха (наличие у детей раннего возраста миксоидной ткани; слуховая труба короткая и широкая, расположена горизонтально; пневматизация височной кости не завершена) и состояния иммунной защиты у детей (низкие уровни секреторных IgA, достигающие уровня взрослых к 12 годам; частые

респираторные инфекции и др.). Кроме того, большую часть времени грудной ребенок находится в горизонтальном положении, у детей первых лет жизни отсутствуют навыки самостоятельного туалета полости носа.

Помимо возраста на частоту возникновения острого среднего отита влияют длительность грудного вскармливания, срыгивания, посещение детского сада, воздействие сигаретного дыма, наличие более 1 сибса в семье, использование сосок, наличие острого среднего отита в анамнезе (с перфорацией), применение антибиотиков, сезон года, наличие сопутствующей патологии (аллергический ринит, «волчья пасть», синдром Дауна).

Как правило, развитию острого среднего отита предшествует острая респираторная вирусная инфекция, при которой поражается слизистая оболочка слуховой трубы, возникают отек и ее лейкоцитарная (нейтрофильная и лимфоцитарная) инфильтрация. Нарушаются ее вентиляционная и дренажная функции, что ведет к созданию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости, которая изначально является стерильной, но в связи с нарушением мукоцилиарного очищения среднего уха и присоединением условно-патогенной факультативно-анаэробной микрофлоры из носоглотки принимает воспалительный характер. Кроме тубогенного пути инфицирования возможны травматический, менингогенный (ретроградное распространение инфекционного воспалительного процесса через водопроводы ушного лабиринта в среднее ухо), гематогенный (при ряде инфекционных заболеваний – сепсис, скарлатина, корь, туберкулез, тиф) пути распространения инфекции в среднее ухо.

В полости среднего уха накапливается экссудат, вначале серозного характера, который затем становится гнойным. Слизистая оболочка утолщается в десятки раз, на ее поверхности появляются эрозии, изъязвления. Барабанная полость оказывается заполненной экссудатом, утолщенной слизистой оболочкой, грануляциями. В условиях нарушенного дренажа

слуховой трубы давление гнойного экссудата на барабанную перепонку нарастает, возникает локальное расстройство кровообращения, что приводит к расплавлению какого-либо участка барабанной перепонки и появлению отореи. По мере стихания воспалительного процесса количество отделяемого уменьшается, затем полностью прекращается, перфорация барабанной перепонки рубцуется. Если срастаются только слизистый и эпидермальный слои по краям дефекта барабанной перепонки, то остается стойкая перфорация.

Классификация

Стадийность острого воспалительного процесса среднего уха отражена в классификации В.Т. Пальчуна с соавт., которые выделили пять стадий заболевания: острого евстахиита, катарального воспаления, до – и постперфоративные стадии гнойного воспаления и репаративную стадию (табл. 4.52).

Течение острого среднего отита может быть легким, среднетяжелым или тяжелым.

По длительности заболевания выделяют:

– затянувшийся острый средний отит (наличие симптомов воспаления среднего уха в течение 3–12 месяцев после одного или двух курсов терапии антибиотиками);

– рецидивирующий острый средний отит (наличие трех или более отдельных эпизодов острого среднего отита в течение 6 месяцев или 4 и более эпизодов за период 12 месяцев);

– хронический гнойный средний отит (хроническая инфекция среднего уха и перфорированной барабанной перепонки, сопровождающаяся отореей более 2 недель/длительно протекающее гнойное воспаление среднего уха, характеризующееся наличием стойкой перфорации – более 3 месяцев, периодическими или постоянными выделениями из уха и постепенным прогрессирующим снижением слуха).

Клиническая картина

Клиническая картина острого среднего отита отражает стадии патологического процесса. Для острого евстахиита, характеризующегося нарушением функции слуховой трубы, свойственно ощущение заложенности, появление шума в ушах, аутофонии.

В период острого катарального воспаления ухудшается общее состояние пациента, температура тела повышается до субфебрильных цифр; за счет воздействия экссудата на болевые рецепторы возникает боль в ухе.

Инфицирование среднего уха и нагноение серозного экссудата, происходящее в стадию острого гнойного воспаления, клинически проявляется усилением боли в ухе, нарастанием симптомов интоксикации, подъемом температуры тела до фебрильных цифр. Вследствие давления и протеолитической активности гнойного секрета на барабанную перепонку может появиться перфорация, через которую гной попадает в слуховой проход.

Постперфоративная стадия характеризуется улучшением общего состояния больного, уменьшением боли в ухе. В случае неосложненного течения острого среднего отита перфорация закрывается рубцом (репаративная стадия).

Следует отметить, что клиническая картина острого среднего отита у детей имеет ряд особенностей:

– местные симптомы выражены слабо, надавливание на козелок вызывает болезненные ощущения из-за отсутствия костной части слухового прохода и передачи давления на воспаленную барабанную перепонку;

– общее состояние ребенка может быть значительно нарушено – на 1–2-й день температура тела достигает высоких фебрильных цифр 39,5–40 ºС;

– могут появляться симптомы менингизма за счет проникновения инфекции через незаросшую *fissura*

petrosquamosa, дисфункции желудочно-кишечного тракта в виде рвоты, диареи;

– поведение резко изменено (в начале заболевания преобладают симптомы возбуждения, которые затем сменяются угнетением; из-за боли в ухе ребенок часто вскрикивает, отказывается брать грудь, трется больным ухом о руку матери).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз острого среднего отита базируется на анализе типичных жалоб (боль в ухе, снижение слуха и др.) и данных инструментального обследования. Основным инструментальным методом диагностики острого среднего отита является отоскопия. Проведение отоскопии у детей, особенно грудного возраста, и интерпретация полученных данных может вызывать трудности ввиду щелевидной формы слухового прохода и скопления в нем чешуек эпидермиса, а также толщины барабанной перепонки и возникновения физиологической гиперемии при крике или после очистки уха. Отоскопическая картина, как и клиническая симптоматика, изменяется в зависимости от стадии течения острого среднего отита (табл. 4.52).

Более детально осмотреть барабанную перепонку можно при помощи отомикроскопии. В качестве дополнительных методов по показаниям могут быть использованы аудиометрия, импедансометрия, рентгенография, КТ или МРТ височных костей.

Лабораторная диагностика включает исследование отделяемого из слухового прохода, определение маркеров бактериальной инфекции в общем (лейкоцитоз, нейтрофилез) и биохимическом (С-реактивный белок, прокальцитонин) в анализах крови для выявления возбудителя и выбора эффективного антибактериального препарата.

Таблица 4.52

Отоскопические признаки стадий острого среднего отита

Стадия	Данные отоскопии
Стадия острого евстахиита	Втянутость барабанной перепонки, укорочение светового конуса
Стадия острого катарального воспаления	Барабанная перепонка гиперемирована и утолщена, опознавательные знаки определяются с трудом или не определяются
Стадия острого гнойного воспаления	Выраженная гиперемия барабанной перепонки, опознавательные знаки не видны, имеется выбухание барабанной перепонки, возможна перфорация
Постперфоративная стадия	Перфорация барабанной перепонки, гнойное отделяемое из нее
Репаративная стадия	Восстановление цвета и толщины барабанной перепонки, перфорация чаще закрывается рубцом

Острый средний отит следует дифференцировать от хронического среднего гнойного отита, секреторного и наружного отитов, миринги та, иррадиирующих отал гий, отоантрита, мастоидита. Боль в ухе без снижения слуха может быть симптомом других заболеваний: фурункул наружного слухового прохода, артрит нижнечелюстного сустава, сопутствующими симптомами которого являются болезненность при открывании рта и жевании; острый тонзиллит.

Лечение

Лечение при остром среднем отите направлено на восстановление функции слуховой трубы, купирование болевого синдрома, борьбу с возбудителем при бактериальном остром среднем отите. Основные направления лечение и группы препаратов с примерами представлены в табл. 4.53.

Таблица 4.53

Терапия острого среднего отита

Цель лечения	Группы препаратов	Примеры препаратов и режим дозирования
Восстановление функции слуховой трубы (разгрузочная – интраназальная терапия)	Ирригационно-элиминационная терапия	Туалет носа изотоническим раствором натрия хлорида или морской воды
	Сосудосуживающие средства (деконгестанты)	У детей до двух лет – на основе фенилэфрина У детей старше двух лет – на основе ксилометазолина, оксиметазолина (0,01 и 0,025 %)
	Противоотечная, противовоспалительная терапия	Интраназальные глюкокортикостероидные препараты: мометазон фуроат, беклометазон, флутиказона фуроат, флутиказона пропионат, будесонид
	Муколитическая терапия	Средства на основе N-ацетилцистеина, карбоцистеина
	Топическая антибактериальная терапия	Фрамицетин – спрей (изофра) – по 1 вспрыску × 3 раза в день не более 10 дней
Купирование болевого синдрома	Системные нестероидные противовоспалительные средства	Парацетамол 10–15 мг/кг/прием Ибупрофен 8–10 мг/кг/прием
	Местная терапия	Лидокаин-содержащие ушные капли (отипакс – в доперфоративной стадии в наружный слуховой проход 3 раза в сутки не более 10 дней), спиртсодержащие ушные капли
	Парацентез барабанной перепонки	–
Устранение возбудителя	Системная антибактериальная терапия при бактериальном остром среднем отите	Амоксициллин 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема; Амоксициллин/клавулановая кислота 45–50 – 80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема Цефалоспорины (цефуроксим аксетил, цефтибутен, цефиксим) Макролиды (азитромицин, кларитромицин)

Показаниями к проведению парацентеза являются:

– возраст ребенка до 3 месяцев;

– неэффективность антибиотикотерапии;

– системные заболевания с иммунодефицитом;

– состояние ребенка средней тяжести или тяжелое, продолжительные оталгии и гипертермия, бессонница в течение двух и более ночей;

– молниеносное течение заболевания;

– рецидивирование или персистирование острого среднего отита;

– местные симптомы (резкое выбухание барабанной перепонки, сглаженность заушной складки, оттопыривание ушной раковины, болезненность при перкуссии в области сосцевидного отростка).

Антибактериальная терапия рекомендована всем детям до 2 лет, а также более старшим детям, у которых отмечаются тяжелое течение отита (лихорадка более 39 ºС в течение последних 48 часов; проявления интоксикации; оталгии более 48 часов) или нет возможности последующего динамического наблюдения; переносящим билатеральный отит или имеющим оторею; иммунокомпрометированным пациентам (см. также табл. 3.19). Препаратом выбора остается амоксициллин. Длительность терапии составляет 5–10 дней. Наблюдение без назначения антибактериального препарата допускается у детей старше 2 лет с неосложненным средним отитом нетяжелого течения, если возможно установить динамическое наблюдение за ними. Согласно отечественным рекомендациям, все дети с явлениями острого среднего отита должны находиться под наблюдением детского оториноларинголога для оценки динамики воспалительного процесса и коррекции назначенной местной или системной терапии. Основанием для этого является высокая скорость развития воспаления при остром среднем отите у детей. У детей острый средний отит из формы катарального воспаления в течение суток может перейти в гнойную форму.

Профилактика

После перенесенного острого среднего отита дети, особенно с рецидивирующим или затянувшимся течением, должны наблюдаться оториноларингологом для оценки восстановления целостности барабанной перепонки и аэрации полостей среднего уха. Рекомендовано проведение вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа.

Прогноз

При неосложненном остром среднем отите прогноз благоприятный. Основным осложнением острого среднего отита у детей является мастоидит. Частота острого мастоидита составляет в среднем 2,2 % от всех больных с острым средним отитом.

Рекомендуемая литература

1. Отит средний острый. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016.

2. Leung A.K., Wong A.H. Acute Otitis Media in Children // Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. – 2017. – 11 (1). – P. 32–40.

3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media // Pediatrics. – 2004. – 113. – P. 1451–1465.

4.5. Вирусный и рецидивирующий круп

Определения

Круп (от шотландского croup – каркать) – термин, применяемый для обозначения воспаления гортани разной этиологии с разнообразными морфологическими изменениями, которые сопровождаются затруднением дыхания вследствие стеноза гортани. Клинически симптомокомплекс крупа характеризуется триадой признаков – хриплым голосом, лающим кашлем и стридором. ***Стридор*** – это грубый звук в основном во время вдоха, обусловленный препятствием прохождению воздуха в ротоглотке, подскладочном пространстве или в трахее. Кашель при крупе сравнивают также с лаем тюленя или морского льва, гусиным гоготом.

Исторически различали истинный и ложный круп. Истинный круп ассоциируется с воспалительным процессом в гортани, обусловленным исключительно *Corynebacterium diphteriae,* а ложный – с воспалительным процессом в гортани недифтерийной этиологии. Однако правильнее определять круп как симптомокомплекс по виду основного заболевания: круп дифтерийный, коревой, гриппозный и др. Синонимами термина «вирусный круп», отражающего этиологию заболевания, являются термины «острый обструктивный ларингит», «стенозирующий ларингит» или «ларингит со стенозом гортани», «острый стенозирующий ларинготрахеит», подчеркивающие топику и патогенез поражения респираторного тракта.

Эпидемиология

Вирусный круп служит основной причиной обструкции верхних дыхательных путей в раннем детском возрасте. Средняя заболеваемость составляет 3 %, при этом 9 % детей нуждаются в интенсивной терапии. Из ежегодно регистрируемого

числа острых респираторных заболеваний у детей острый стенозирующий ларинготрахеит встречается в 7,5–8 % случаев. Вирусный круп в 2 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, преимущественно в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с пиком на 2-м году жизни. Длительность заболевания в 60 % случаев не превышает 2 суток, редко достигая 5–6 суток.

Этиология и патогенез

Наиболее частой причиной развития крупа у детей является вирус парагриппа (75 %), чаще II–III типов. Реже этиологическими факторами крупа являются вирусы гриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирусы, метапневмовирус, коронавирус, герпесвирусы, включая вирус *Varicella-Zoster*, риновирусы, вирусы кори и эпидемического паротита. Микоплазмам и хламидиям придается определенное значение в возникновении рецидивирующего крупа. Для инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae,* характерен синдром заражения с развитием через 10-14 дней после обструктивного ларингита обструктивного бронхита, также нередко с рецидивирующим течением.

Предрасполагающими факторами развития крупа являются анатомо-физиологические особенности детской гортани, к которым относятся малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета; короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани; высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки; хорошее развитие жировой клетчатки в подскладочном пространстве; гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель; функциональная незрелость рефлексогенных зон гортани, а также свойственная в целом детям первых лет жизни гиперпарасимпатикотония.

Различают острый вирусный и рецидивирующий (спастический) круп. В генезе рецидивирующего крупа большое

значение имеют атопия; гастроэзофагеальный рефлюкс, выявляемый у 20–60 % больных; органические причины (трахеообронхомаляция, постинтубационный стеноз гортани, анатомически узкое подсвязочное пространство), которые чаще выявляются у недоношенных детей и в возрасте до 3 лет.

Обструкция гортани при вирусном крупе обусловливается тремя компонентами: отеком подскладочного пространства; рефлекторным спазмом гладкой мускулатуры гортани; обтурацией дыхательных путей вязкой слизью, а при бактериальной суперинфекции также корками и пленками. Причиной осиплости голоса при крупе является воспалительный процесс в гортани, подскладочном пространстве с вовлечением в процесс голосовых складок. При вирусном крупе, в отличие от дифтерийного, осиплость голоса крайне редко доходит до степени афонии, и при форсированном вдохе у больных всегда отмечаются звонкие нотки. Грубый лающий кашель, появляющийся при беспокойстве, связан с раздражением локализующихся в этой области кашлевых рецепторов. Стенотическое стридорозное дыхание обусловлено затрудненным прохождением выдыхаемого воздуха через суженный просвет гортани. Возникающая гипоксемия приводит к развитию инспираторной одышки.

Клиническая картина

Вирусный круп обычно развивается у ребенка с клиническими признаками ОРВИ в ночные-предутренние часы. При вирусном крупе в соответствии ***с отечественной классификацией*** на основании клинико-лабораторных данных различают четыре степени стеноза (табл. 4.54).

Круп I степени – состояние компенсации. Общее состояние больного страдает мало. Ребенок спокоен, активен. В спокойном состоянии у него бесшумное дыхание и отмечаются лишь симптомы ларингита (осиплость голоса, лающий кашель); при беспокойстве возникают кратковременные

приступы инспираторной одышки с небольшим втяжением яремной ямки. Видимые клинические симптомы дыхательной недостаточности отсутствуют. Частота дыхания соответствует возрасту.

Круп II степени – состояние субкомпенсации. На этой стадии к симптомам ларингита присоединяются признаки стеноза гортани. Появляются общее беспокойство, инспираторная одышка, сохраняющаяся во сне, возбуждение, нарушение сна. Отмечаются такие признаки, как влажная кожа, затрудненный вдох, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки (втяжения надчревной области, межреберных, надключичных пространств, яремной ямки). При волнении стенотическое дыхание усиливается, появляются цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Характерна тахикардия при ритмичном пульсе.

Таблица 4.54

Краткая характеристика тяжести стеноза гортани

Степень	Дыхание	Одышка, ретракции	Цианоз	Сердечно-сосудистая система	Сознание
I	Затруднение дыхания на вдохе при беспокойстве, физической нагрузке	Западение яремной ямки при беспокойстве, нагрузке	Нет	Без изменений	Не нарушено
II	Стридор в покое	Втяжение уступчивых мест грудной клетки в покое	Перио-ральный	Тахикардия	Беспокойство
III	Выраженный стридор, ослабление дыхания в легких	Резкое втяжение уступчивых мест грудной клетки	Губ, акроцианоз	Выпадение пульсовой волны на вдохе	Выраженное беспокойство

Окончание табл. 4.54

Степень	Дыхание	Одышка, ретракции	Цианоз	Сердечно-сосудистая система	Сознание
IV	Дыхание поверхностное, с нарушением ритма, в легких едва прослушивается	Выраженная смешанного характера	Общий	Брадикардия	Угнетение, кома

Круп III степени – состояние декомпенсации. В этот период ребенок крайне беспокоен, возбужден, повышена потливость. На лице выражение страха, глаза широко раскрыты, зрачки расширены, сознание временами спутанное, может быть вынужденное положение (с запрокинутой головой). Дыхание шумное, слышное на расстоянии. Отмечаются выраженное участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в акте дыхания, симптомы дыхательной недостаточности – резкая одышка, напряжение мышц шеи, учащение экскурсий грудной клетки. Из-за выраженного стеноза гортани дыхание в легких становится ослабленным. Появляется мраморный рисунок кожи. Характерны тахикардия, глухость тонов сердца, слабый пульс, выпадение пульсовой волны на вдохе.

Круп IV степени – асфиксия. На этой стадии состояние больного крайне тяжелое. Беспокойство сменяется адинамией, ребенок как бы «успокаивается»: становится безучастным, сонливым. Кожные покровы приобретают серую окраску. Отмечается выраженная мышечная гипотония. Дыхание частое, поверхностное, без втяжения уступчивых мест. Тоны сердца глухие, появляется брадикардия, пульс слабый нитевидный. Артериальное давление не определяется. Зрачки широкие. Реакция на инъекции отсутствует. Развивается коматозное состояние, появляются судороги,

непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Смерть наступает от асфиксии.

За рубежом для оценки степени тяжести крупа используется ***модифицированная шкала C.R. Westley*** (табл. 4.55), при тяжелой степени крупа больной нуждается в госпитализации.

Таблица 4.55

Шкала оценки степени тяжести крупа по C.R. Westley (1978)

Клинический признак	**Степень выраженности**	**Количество баллов**
Стридор	Отсутствует	0
	При возбуждении	1
	В покое	2
Втяжение (ретракция) уступчивых мест грудной клетки	Отсутствует	0
	Легкое	1
	Умеренно выраженное	2
	Резко выраженное	3
Проходимость дыхательных путей	Нормальная	0
	Нарушена умеренно	1
	Значительно снижена	2
Цианоз (SpO_2 ниже 92 %)	Отсутствует	0
	При двигательной активности	4
	В покое	5
Нарушение сознания	Без изменений	0
	Нарушение ментального статуса, дезориентация	5
Оценка степени тяжести крупа	Легкая	0–2
	Средняя	3–6
	Тяжелая	7 и выше

Лихорадка, обычно в пределах 38–39 ºС, встречается в среднем у 40 % больных вирусным крупом, и отсутствует у больных со спастическим крупом.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Вирусный круп диагностируют на основании клинических данных. Для уточнения степени тяжести крупа проводят исследование газов крови, кислотно-основного состояния и пульсоксиметрию:

– при крупе I степени гипоксемия отсутствует;

– при крупе II степени SpO_2 93–95 %;

– при крупе III степени SpO_2 ниже 92 %, компенсированный метаболический ацидоз или декомпенсированный метаболический ацидоз, $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.;

– при крупе IV степени выраженная гипоксемия, $PaCO_2 > 70$ мм рт. ст., выраженный декомпенсированный смешанный ацидоз.

Количество лейкоцитов, нейтрофилов, уровень С-реактивного белка, прокальцитонина соответствует вирусной инфекции.

Хотя методы терапии вирусного и рецидивирующего (спастического) крупа одинаковы, дифференциальная диагностика (табл. 4.56) важна для обучения родителей в отношении тактики при новом эпизоде и прогноза.

Таблица 4.56

Дифференциальная диагностика вирусного и спастического крупа [по Баранову А.А. с соавт., 2017, с дополнениями]

Признаки	Вирусный круп	Спастический (рецидивирующий) круп
Возраст	6 месяцев – 6 лет	6 месяцев – 8 лет
Наличие эпизодов крупа в анамнезе	Нет	Есть
Продромальный период ОРВИ	Как правило	Редко
Начало болезни	Постепенное	Внезапное
Продолжительность	2–7 дней	2–4 часа

Окончание табл. 4.56

Признаки	Вирусный круп	Спастический (рецидивирующий) круп
Риск развития асфиксии	Относительно невысокий	Имеется
Лихорадка	Возможна	Отсутствует
Боль в горле	Возможна	Отсутствует
Склонность к формированию бронхиальной астмы	Нет	Есть

Дифференциальная диагностика вирусного крупа проводится с другими заболеваниями, протекающими с обструкцией верхних дыхательных путей, сопровождающихся стридорозным дыханием, затрудненным, удлиненным вдохом и инспираторной одышкой (табл. 4.57).

Таблица 4.57

Дифференциально-диагностический поиск у ребенка со стридором [по Оказание стационарной помощи детям, 2013; Солдатский Ю.Л., 2008; с дополнениями]

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
Вирусный круп	Средний возраст – 6 месяцев – 3 года Признаки ОВВИ (ринофарингит, конъюнктивит) Начало заболевания в ночные-предутренние часы Субфебрилитет, фебрилитет, нет признаков интоксикации, бактериальной инфекции Постепенное (24–72 ч) развитие стридора Лающий кашель Осиплость голоса Дыхательная недостаточность Если обусловлен корью, симптомы кори Рентгенография: симптом «шпиля» (сужение воздушной тени трахеи и гортани сразу под голосовыми связками)
Эпиглоттит	Средний возраст – 3–4 года «Нежный стридор» Фебрильная лихорадка, признаки интоксикации, бактериальной инфекции

Продолжение табл. 4.57

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
	Быстрое (8–12 ч) развитие стридора Кашель небольшой или отсутствует, нет катаральных явлений Сильная боль в горле Слюнотечение, ребенок не может пить Рентгенография: в боковой проекции надгортанник в виде «большого пальца» Ларингоскопия: гиперемия, отек надгортанника
Бактериальный трахеит (этиология – *S. aureus*)	Средний возраст – 4–5 лет Фебрильная лихорадка, признаки интоксикации, бактериальной инфекции Кашель болезненный Боль за грудиной Рентгенография: симптом «волосатой» трахеи
Заглоточный абсцесс (воспаление заглоточных лимфоузлов)	Средний возраст – 6 месяцев – 4 года Отек мягких тканей задней стенки глотки Затруднение глотания, слюнотечение Вынужденное положение (голова запрокинута назад и в больную сторону) Гнусавость голоса, «сдавленный голос» Фебрильная лихорадка, признаки интоксикации, бактериальной инфекции Рентгенография: расширение тени мягких тканей шеи
Аспирация инородного тела	Наличие в анамнезе указаний на то, что ребенок начал внезапно задыхаться (например, подавился) Дыхательная недостаточность Рентгенография: чаще нормальная картина Трахеобронхоскопия: инородное тело в трахее
Дифтерия	Афония Симптом «бычьей шеи» из-за увеличения шейных лимфоузлов и отека шеи Гиперемия небных дужек Серые налеты (пленки) на слизистой оболочке глотки Выделения из носа с примесью крови Отсутствие вакцинации Ларингоскопия: серые налеты (пленки) на голосовых связках

Продолжение табл. 4.57

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
Ларингомаляция	Стридор обычно с рождения, прекращается к 12–18 месяцам по мере уплотнения хрящей гортани Усиление на фоне ОРВИ, при плаче Усиление в положении на спине; уменьшение в положении лежа на животе, по мере роста ребенка Ларингоскопия: ларингомаляция
Трахеомаляция	При поражении на уровне внегрудной части трахеи – частичное или полное спадение стенок трахеи на вдохе, которое проявляется инспираторным стридором При внутригрудной трахеомаляции – динамическая компрессия дыхательных путей на выдохе, усиливающаяся при физической активности, крике, плаче, кашле и особенно при ОРЗ, смешанный стридор (затруднен как вдох, так и выдох) Трахеобронхоскопия: патологическая подвижность стенок трахеи на выдохе
Спазмофилия, ларингоспазм	Средний возраст – 3 месяца – 2 года Повторяемость стеноза (несколько раз в день) «Петушиный крик» на вдохе Признаки рахита (повышенная возбудимость, костные деформации) Симптомы Хвостека, Труссо Судороги Гипокальциемия
Анафилаксия (аллергический отек гортани)	Отягощенный семейный и личный аллергоанамнез Провоцирующие факторы: аллергены, физическая нагрузка Молниеносное развитие стеноза Контакт с аллергеном в анамнезе Свистящие хрипы, сухой кашель Симптомы шока Крапивница или отек Квинке губ или лица
Наследственный ангионевротический отек (в результате количественного и/или качественного	Средний возраст появления симптомов – 6–11 лет Необъяснимые рецидивирующие, не сопровождающиеся зудом асимметричные ангионевротические отеки, при надавливании на которые не образуется ямка, без крапивницы

Продолжение табл. 4.57

Диагноз	**Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза**
дефицита С1-ингибитора системы комплемента вследствие мутации гена *SERPING1*)	Отсутствие эффекта от адреналина, антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов Необъяснимые рецидивирующие эпизоды спазмов и болей в животе, имитирующие картину острого живота, сопровождающиеся головокружением, тошнотой, рвотой, диареей Возможные провоцирующие факторы: физическая травма или стресс, особенно после стоматологических вмешательств; психоэмоциональный стресс; инфекционные заболевания, менструация, эстрогенотерапия Семейный анамнез аналогичных эпизодов (аутосомно-доминантный тип наследования), случаи смерти от удушья в семье Продромальный период (тошнота, утомляемость, шум в ушах, гриппоподобные симптомы) за несколько минут, часов перед приступом Низкая концентрация, активность С1-ингибитора в плазме крови или его функциональная неполноценность, низкий уровень С4 компонента комплемента
Ожог дыхательных путей	Отек губ Вдыхание дыма
Подскладочная гемангиома	Средний возраст – до 6 месяцев Часто появление и рост гемангиом на коже, особенно на спине Ларингоскопия: гемангиома под голосовыми связками
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Патологические срыгивания (в возрасте старше 6 месяцев; обильные, позднее чем через 2 часа после кормления; чаще 3 раз в сутки) Дисфагия Отставание прибавок массы тела Синдром Сандифера (кривошея, сочетающаяся с причудливой позой и произвольными «извивающимися» движениями шеи, головы и иногда туловища) Ларингоскопия: рефлюкс-ларингит
Папилломатоз гортани	Постепенное нарастание охриплости голоса до афонии Приступообразный кашель Отказ от еды

Окончание табл. 4.57

Диагноз	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза
	Признаки стеноза гортани постепенно усиливаются до асфиксии Ларингоскопия: папилломатоз
Сосудистые кольца	Часто – постоянное шумное дыхание Громкий кашель с металлическим оттенком Дисфагия при глотании твердой пищи Стридор со временем усиливается, могут появиться сложности с кормлением Рентгенография пищевода с барием: вдавление снаружи Компьютерная томография с контрастированием: врожденные аномалии крупных сосудов (например, двойная дуга аорты)
Дисфункция (парадоксальное движение) голосовых связок, при воздействии физической нагрузки – ларингеальная обструкция, провоцируемая физической нагрузкой	Подростковый возраст Выраженные жалобы на инспираторную или смешанную одышку на уровне горла, шеи при нормальных показателях SpO_2, монофонические хрипы возникают на вдохе и выдохе, обычно громче всего звучат над трахеей Наличие провоцирующих факторов (физическая нагрузка, тревога, депрессия, панические атаки, ирританты, риносинусит с постназальным затеком, гастроэзофагеальный рефлюкс) и возможность воспроизведения симптомов при их воздействии Отсутствие симптомов во время сна Ларингоскопия: приведение голосовых связок на вдохе или на вдохе и выдохе с закрытием голосовой щели более чем на 50 %; данные изменения интермиттируют, возникают при воздействии провоцирующих факторов; при отсутствии симптоматики, как правило, изменений нет Исследование ФВД: нормальная спирометрия с отсутствием ответа на бронходилататор, отрицательный бронхопровокационный тест, признаки экстраторакальной обструкции

Стридорозное дыхание необходимо отличать от других видов шумного дыхания (табл. 4.9). Обструкцию верхних дыхательных путей необходимо отличать от обструкции нижних

дыхательных путей. Для последней характерны экспираторная одышка; участие в акте дыхания мышц брюшного пресса, западение грудины; выявление при аускультации легких свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов, крепитации.

Лечение

На догоспитальном этапе ребенка необходимо успокоить, взять на руки. Применявшиеся ранее паровые ингаляции увлажненным воздухом, согласно исследованиям на основе принципов доказательной медицины, оказались неэффективными.

В соответствии с международными и отечественными согласительными документами по лечению вирусного крупа, основу лечения составляют глюкокортикостероиды (ГКС) в ингаляциях или системно. Используется суспензия будесонида (Пульмикорт) через компрессионный или мембранный (не ультразвуковой, в связи с разрушением суспензий при использовании ультразвуковых небулайзеров) небулайзер в суточной дозировке 2000 мкг однократно или по 1000 мкг дважды. Эта терапия показана детям с крупом I степени. Ингаляции повторяют до полного разрешения стеноза, хотя в 85 % случаев бывает достаточно одной процедуры. Эффект данной ингаляции проявляется через 15–30 минут и связан с высокой местной противовоспалительной активностью будесонида.

Детям со стенозом гортани II степени, при неэффективности или невозможности ингаляции будесонида, недоступности препарата, а также детям младшего возраста при невозможности адекватного проведения ингаляции или чрезмерном беспокойстве ребенка при попытке ингаляции внутримышечно или перорально вводится дексаметазон в дозе 0,6 мг/кг. Сопоставимую эффективность показало применение дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг и 0,3 мг/кг. При отсутствии дексаметазона может быть назначен преднизолон в эквивалентной дозировке (1 мг преднизолона соответствует 0,15 мг декса-

метазона). Повторного введения системных ГКС, как правило, не требуется. По эффективности указанные методы одинаковы (ИГКС, системные ГКС, введенные парентерально или перорально), однако у детей в возрасте до 2 лет быстрее и легче купировать проявления введением дексаметазона. Системные ГКС не используются при коревом крупе, строго противопоказаны при ветряной оспе.

Положительно в дополнение (!) к лечению стероидами на течение крупа влияет ингаляционное применение адреналина (эпинефрина) в дозе 0,5 мл/кг (раствора 1 мг/1 мл) на одну ингаляцию (максимум 5 мл), разведенного в 3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Используется рацемический раствор или L-адреналин (в Российской Федерации не зарегистрирован). Категорически не рекомендуются повторные дозы адреналина, за исключением случаев развития резистентной к ранее проводимой терапии стероидами дыхательной недостаточности. Продолжительность действия адреналина до 2 часов. Побочные эффекты включают подъем артериального давления, тахикардию, описано развитие инфаркта миокарда после 3-кратной ингаляции адреналина в течение часа изначально здоровому ребенку с крупом.

Стеноз гортани III–IV степени, ухудшение состояния ребенка требуют неотложной интубации или трахеостомии.

При необходимости используют увлажненный кислород (в случае доказанной гипоксии), сосудосуживающие капли в нос, антипиретики.

Стеноз гортани при беспокойстве усиливается и может привести к полной обструкции дыхательных путей, поэтому необходимо как можно меньше беспокоить ребенка, избегать постановки внутривенного катетера и назальных канюль для проведения кислородотерапии, организуя выпаивание ребенка и динамическое наблюдение, чтобы незамедлительно можно было заметить признаки нарастающей обструкции дыхательных путей.

При вирусном крупе достижение эффекта от ингаляций будесонида или инъекции дексаметазона на дому позволяет отказаться от госпитализации, поскольку повторное усиление стеноза возникает крайне редко.

Показания для госпитализации:

– стеноз гортани III степени;

– невозможность проведения адекватной терапии в домашних условиях;

– прогрессирующее ухудшение состояния.

Пациент может быть выписан после купирования стеноза и нормализации температуры тела.

Не рекомендуются при вирусном крупе следующие вмешательства как не доказавшие эффективности и не обоснованные или даже вредные:

– антибиотики (могут быть показаны только при клинико-лабораторных признаках сопутствующей бактериальной инфекции);

– паровые ингаляции, ингаляции холодным воздухом, щелочные ингаляции, ингаляции β2-агонистов и М-холинолитиков (могут использоваться только при сопутствующей бронхиальной обструкции), гелия, растворов эуфиллина, гидрокортизона, преднизолона, антигистаминных препаратов, трав;

– увлажненный кислород (только при SpO_2 ниже 92 %);

– седативные и противокашлевые препараты.

Родителей детей с рецидивирующим (спастическим) крупом следует обучить и составить индивидуальный план действий. При появлении симптомов, подозрительных на новый эпизод стеноза гортани, показаны незамедлительное проведение ингаляции будесонида или введение дексаметазона внутримышечно. Детям с рецидивирующим спастическим крупом и гастроэзофагеальным рефлюксом необходимо соблюдение противорефлюксного режима с учащенными кормлениями меньшими порциями, а также проведение регулярных курсов противорефлюксной терапии.

Прогноз

Исход заболевания определяется вариантом крупа, стадией процесса, своевременностью и адекватностью терапии. Заболевание самокупирующееся, длится менее 1 недели, симптомы достигают пика на 2–3-и сутки заболевания. Редкими осложнениями вирусного крупа являются пневмония, бактериальный трахеит, описываемый в нашей стране как нисходящий гнойный ларинготрахеобронхит. Летальность составляет менее 0,5 % среди интубированных пациентов. Частота развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим синдромом крупа при наблюдении в катамнезе составляет 17–37,3 %.

Рекомендуемая литература

1. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс» // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 722–729.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым обструктивным (стенозирующим) ларинготрахеитом, эпиглоттитом. – М., 2015. – 11 с.
3. Бродская О.Н. Дисфункция голосовых связок: концепции патогенеза и дифференциальный диагноз с бронхиальной астмой // Астма и аллергия. – 2015. – № 2. – С. 32–35.
4. Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей: карманный справочник. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013. – С. 412.
5. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Синдром крупа у детей: предрассудки и доказательная медицина // Фарматека. – 2018. – № 1 (354). – С. 15–22.
6. Солдатский Ю.Л. Заболевания гортани // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 20–25.

4.6. Эпиглоттит (супраглоттит)

Определение и эпидемиология

Эпиглоттит – бактериальное воспаление надгортанника, сопровождающееся закрытием просвета гортани. Воспаление не ограничивается только надгортанником и может распространяться на черпаловидный хрящ, черпалонадгортанную складку, складки преддверия гортани, заднюю часть языка и язычок, поэтому предложен более точный термин «***супраглоттит***». Заболеваемость составляет 0,63-1 на 100 тыс. Соотношение вирусного крупа и эпиглоттита составляет 1000:1 случаев. Острый эпиглоттит наиболее часто встречается у детей в возрасте от 2 до 6 лет, реже среди детей других возрастов и взрослых. Мальчики болеют чаще, чем девочки (65 % против 35 %). Не является сезонным заболеванием.

Этиология, патогенез и патоморфология

Наиболее часто эпиглоттит вызывает *Haemophilus influenzae* типа *b*, реже *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus.* С введением вакцинации против *Haemophilus influenzae* типа *b* число случаев эпиглоттита в целом и данной этиологии в частности уменьшается.

При внедрении инфекционного агента при инфекциях, вызванных данными возбудителями, сопровождающихся часто бактериемией, очень быстро развивается воспаление надгортанника и поддерживающей его черпаловидно-подгортанной складки. Надгортанник становится отечным и гиперемированным, его обычно твердая структура размягчается. Свисая и отклоняясь кзади, надгортанник закрывает вход в гортань, вызывая тяжелую обструкцию дыхательных путей. Перевод ребенка в положение лежа может привести к острой асфиксии.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, без предшествующих продромальных явлений или предшествующей инфекции верхних дыхательных путей.

В начале заболевания отмечаются сильная боль в горле, дисфония (низкий голос или охриплость). По мере прогрессирования заболевания возникают следующие характерные симптомы:

– кожные покровы бледные, с сероватым оттенком, выражен акроцианоз;

– быстро развивается высокая лихорадка (39 °С);

– стридорозное дыхание с удлиненным вдохом, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры;

– дисфагия (нарушение глотания);

– слюнотечение вследствие невозможности проглатывания слюны;

– ребенок принимает вынужденное положение тела: полусидячее, в позе «треножника» – туловище наклонено вперед, ребенок опирается на руки, голова в характерной позе «принюхивания», с открытым ртом и высунутым вперед языком.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Для диагностики эпиглоттита предложено мнемоническое правило («4D»), включающее четыре основных симптома заболевания, начинающихся по-английски с буквы *d:* dyspnea (одышка), dysphagia (нарушение глотания), dysphonia (дисфония), drooling (слюнотечение). С учетом всегда серьезного прогноза заболевания иногда к этим четырем словам добавляют пятое: death (смерть).

Острый эпиглоттит является жизнеугрожающим состоянием, и при подозрении на наличие данного заболевания

ребенок должен быть доставлен в отделение интенсивной терапии. Транспортировка осуществляется в сидячем положении, желательно на руках родителей. При поступлении в отделение в осмотре должны принимать участие анестезиолог-реаниматолог и оториноларинголог. Поскольку любое волнение для ребенка опасно, так как может привести к прогрессированию дыхательной недостаточности с последующей остановкой дыхания и сердечной деятельности, осмотр ребенка должен проходить предельно деликатно, в присутствии родителей. Не допускается в таком состоянии пункция вены и осмотр ротоглотки, так как эти процедуры являются стрессовыми. Кислородная поддержка осуществляется с помощью маски или носовых канюль.

Осмотр ротоглотки возможен только при наличии наборов для интубации трахеи и коникотомии, однако при типичных признаках эпиглоттита лучше горло не осматривать. При осмотре отмечаются гиперемия ротоглотки, большое количество слизи и слюны, иногда удается визуализировать отечный, вишнево-красный надгортанник. Если позволяет состояние ребенка, выполняется рентгеновский снимок шеи в боковой позиции (визуализируется отечный надгортанник, перекрывающий дыхательные пути, в виде «большого пальца»). Ребенок не должен оставаться один во время проведения исследования.

Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, протекающими со стридором (табл. 4.57). Большое сходство с эпиглоттитом имеет бактериальный трахеит, сопровождающийся фибринозно-гнойным воспалением трахеи.

Лечение

Всем больным с эпиглоттитом показана интубация трахеи, которая проводится под общим обезболиванием ингаляционными анестетиками в полусидячем положении пациента.

В случае неудачной интубации (допускается не более двух попыток, на каждую из которых затрачивается не более 30 секунд) выполняется коникотомия. Экстубация безопасна после нормализации температуры, прояснения сознания и стихания симптомов, обычно через 24–48 часов.

При эпиглоттите запрещается ингалировать, осуществлять седацию, провоцировать беспокойство, обязательна внутривенная антибактериальная терапия, назначаются цефотаксим 150 мг/кг/сут или цефтриаксон 100 мг/кг/сут, при неэффективности (возможный возбудитель – *S. aureus*) оксациллин 150 мг/кг/сут + клиндамицин 30 мг/кг/сут или ванкомицин 40 мг/кг/сут. Длительность курса антибактериальной терапии 5–7 суток. Поскольку пациенты не могут глотать, показано энтеральное питание через зонд.

Профилактика

Для профилактики гемофильной инфекции и снижения случаев эпиглоттита проводится вакцинация конъюгированными вакцинами.

Прогноз

Прогноз эпиглоттита всегда серьезный, хотя своевременное лечение обеспечивает выздоровление. При отсутствии оказания необходимой медицинской помощи развивается гипоксическая кома со смертельным исходом. Летальность – 5–10 %. Эпиглоттит часто сопровождается бактериемией, что увеличивает длительность лечения.

Рекомендуемая литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям

с острым обструктивным (стенозирующим) ларинготрахеитом, эпиглоттитом. – М., 2015. – 11 с.

2. Солдатский Ю.Л. Заболевания гортани // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 20–25.

4.7. Острый бронхиолит

Определения и эпидемиология

Острый бронхиолит – это самолимитирующееся воспалительное заболевание бронхиол у детей первых двух лет жизни (чаще у детей первых 6 месяцев) с развитием бронхиальной обструкции, диагностируемое клинически на основании выявления при аускультации легких свистящего дыхания, рассеянных свистящих хрипов или диффузной крепитации. Понятие «острый бронхиолит» применяется в отношении первого эпизода остро развившегося бронхообструктивного синдрома, вызванного вирусной инфекцией, преимущественно у детей первых лет жизни.

У детей грудного возраста острый бронхиолит является наиболее частым инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей. Ежегодно в мире регистрируется 150 млн случаев бронхиолита, 7–13 % из которых требуют наблюдения в стационаре. Согласно отечественным данным заболеваемость бронхиолитом составляет 114–137 на 1000 детей. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте от 2 до 8 месяцев жизни. У новорожденных детей бронхиолит развивается довольно редко за счет наличия у них пассивного иммунитета (трансплацентарные материнские IgG). Исключением являются недоношенные дети, которые получили меньшее количество IgG. Мальчики болеют бронхиолитом в 1,25 раза чаще, чем девочки. Смертность также выше среди пациентов мужского пола (в 1,5 раза). Заболеваемость бронхиолитом зависит от климата и носит сезонный характер: в странах с умеренным

климатом пик заболеваемости приходится на зиму, а в странах с более теплым климатом – на сезон дождей. В России этот период длится с ноября по апрель.

Этиология, патогенез и патоморфология

У детей грудного и раннего возраста острый бронхиолит – основная форма бронхита, что связано с анатомо-физиологическими особенностями бронхов, прежде всего, с меньшим диаметром бронхов, богатой васкуляризацией слизистой оболочки бронхов. Основными этиологическими факторами острого бронхиолита являются респираторные вирусы, ведущее значение имеет респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Частота его выявления у детей, переносящих острый бронхиолит, достигает 75 %. Среди других вирусных агентов чаще встречаются риновирусы, вирусы парагриппа (1,3 тип), гриппа, аденовирусы (тип 3, 7, 21), метапневмовирусы человека, коронавирусы, бокавирусы (табл. 4.58).

Заражение происходит преимущественно воздушно-капельным путем, также возможен контактный путь. Заболевание, вызванное РСВ, очень заразно: если в коллективе есть больной, то, как правило, все контактные дети (98 %) заболевают; при семейном контакте инфицируются более 40 %. Кроме того, ежегодно регистрируются случаи нозокомиальной РСВ-инфекции, причем риск заболевания тем выше, чем дольше продолжительность госпитализации. Источником инфекции является медицинский персонал, который распространяет вирус, заражаясь через назофарингеальный секрет инфицированных пациентов, в котором РСВ может выделяться в большом количестве в течение трех недель, а при проведении терапии системными стероидами и дольше. Постинфекционный иммунитет в отношении РСВ нестоек, что приводит к частому реинфицированию: к 2 годам жизни более 90 % младенцев инфицируются РСВ, причем 50 % детей переносят инфекцию 2 и более раз, к 3-м годам инфицированность РСВ составляет 100 %.

Таблица 4.58

Этиология острого бронхиолита у детей

Возбудитель	Процент от общего числа случаев бронхиолита
Респираторно-синцитиальный вирус	20-75
Вирус парагриппа:	
тип 1	8-15
тип 3	5-12
Риновирусы	3-40
Аденовирусы	5-10
Вирус гриппа	10-20
Mycoplasma pneumoniae	1-7
Энтеровирусы	1-5
Человеческий метапневмовирус	5-50
Человеческий бокавирус	5

Не менее четверти случаев бронхиолита обусловлены микст-инфекцией. В редких случаях этиологическими факторами острого бронхиолита выступают *C. trachomatis, C. pneumoniae,* вирус эпидемического паротита. У детей первых месяцев жизни и страдающих иммунодефицитами возможны бронхиолиты пневмоцистной и цитомегаловирусной этиологии. Начиная со второго полугодия жизни спектр вирусов, вызывающих острый бронхиолит, меняется. На первое место в этом возрасте выходят метапневмовирус человека и риновирусы (50 и 25 % соответственно), РСВ занимает только 3-е место (20 %). До 40 % острых бронхиолитов у детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм связано с инфицированием риновирусом.

Факторами риска развития острого бронхиолита и его тяжелого течения являются следующие:

– мужской пол;

– рождение путем кесарева сечения;

– недоношенность и малая масса тела при рождении (менее 2500 грамм);

– фетальный алкогольный синдром;

– пневмония, аспирация мекония и ИВЛ в неонатальном периоде;

– низкий социально-экономический уровень жизни и недостаточная образованность лиц, ухаживающих за ребенком;

– скученность (стесненные условия проживания, детские коллективы);

– наличие в семье старших братьев и сестер;

– пассивное курение и загрязнение окружающей среды;

– хронические заболевания легких, особенно БЛД, муковисцидоз;

– тяжелые врожденные или приобретенные неврологические и нервно-мышечные заболевания, синдром Дауна;

– привычная аспирация пищи;

– врожденные пороки сердца (ВПС) с застойной сердечной недостаточностью и/или легочной гипертензией;

– врожденные или приобретенные иммунодефициты;

– возраст менее 3–6 месяцев и масса тела менее 5 кг;

– врожденные пороки развития дыхательных путей.

Острый бронхиолит – вариант течения бронхита, при котором поражаются малые дыхательные пути (мелкие бронхи и бронхиолы). Малые дыхательные пути включают междольковые, внутри-, субсегментарные бронхи и бронхиолы (терминальные и респираторные). Диаметр бронхиол даже у взрослых менее 1 мм, в их стенке отсутствуют хрящевые пластинки и слизистые железы. По мере уменьшения диаметра бронхиол эпителий истончается, уменьшается иммунологическая защита (синтез IgG начинает превалировать над синтезом IgA). В мелких бронхах постепенно нарастает количество мышечных волокон, защита от повреждения осуществляется за счет бронхоспазма, при этом эвакуация секрета затруднена, а слизистая оболочка богато васкуляризирована. В терминальных бронхиолах отсутствует плотная фиброзная оболочка, и воспаление легко переходит в перибронхиальную ткань. Конечные бронхиолы появляются, начиная с 16-й генерации

бронхиального дерева. В то же время в верхних отделах легких бронхиолы появляются уже с 6–8-й генерации. Данными особенностями строения бронхиального дерева объясняется, почему бронхиолы – это *locus minoris resistentiae* (лат. – «слабое место») респираторного тракта, а бронхиолит – частый и, по сути, типовой патологический процесс при респираторной инфекции, морфологический эквивалент бронхообструктивного синдрома.

Согласно морфологической классификации инфекционный бронхиолит относится к первичным острым клеточным некротическим бронхиолитам. Морфологические изменения при остром бронхиолите характеризуются некрозом эпителия бронхов, вызванным вирусом, гиперсекрецией слизи и изменением реологических свойств бронхиального секрета, утолщением слизистой оболочки бронхов в результате воспалительного отека, нейтрофильной и лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации. Данные изменения приводят к образованию слизистых пробок, вызывающих обструкцию бронхиол, что обуславливает перераздувание или спадение дистального отдела легочной ткани. Развивающееся вздутие легких усиливает обструкцию бронхов из-за сдавления воздухоносных путей. Даже незначительное утолщение стенки бронхиол снижает воздушный поток, поскольку сопротивление дыхательных путей обратно пропорционально четвертой степени ее радиуса. Доказано, что сопротивление бронхиол увеличивается как при вдохе, так и на выдохе, но, поскольку диаметр бронхиол меньше именно на выдохе, результат бронхиальной обструкции проявляется перерастяжением легких (эффект «воздушной ловушки»). В ряде случаев развивается ателектаз. Вышеуказанные патологические процессы нарушают нормальный газообмен в легких. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений способствует быстрому развитию гипоксемии, при тяжелом течении заболевания также развивается гиперкапния.

Кроме прямого цитопатического действия РСВ обуславливает девиацию иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа с активацией эозинофилов в очаге воспаления и продукцией специфических анти-РСВ-антител класса IgE, что лежит в основе развития после перенесенного РСВ-бронхиолита рецидивов свистящего дыхания, атопических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит), даже у не предрасположенных к атопии лиц.

Классификация

Острый бронхиолит по тяжести предлагается классифицировать следующим образом: при легком бронхиолите отсутствует необходимость в госпитализации; при среднетяжелом – необходима госпитализация, но нет показаний к проведению ИВЛ; при тяжелом бронхиолите необходимо проводить вспомогательную вентиляцию или ИВЛ.

Клиническая картина

Заболевание обычно развивается на 3–5-й день острой инфекции верхних дыхательных путей. Клиническая картина острого бронхиолита складывается из нереспираторных и респираторных симптомов.

Нереспираторная симптоматика включает в обычных случаях недлительное повышение температуры до субфебрильных цифр, хотя бронхиолиты аденовирусной, энтеровирусной этиологии сопровождаются длительным фебрилитетом. Отмечают раздражительность, сонливость, отказ от еды. Возможны развитие катарального отита, тахикардия, гепато- и спленомегалия, а также так называемая «ложная гепатомегалия» из-за смещения печени эмфизематозно вздутыми легкими, установить истинные размеры печени в этих случаях помогает перкуторное определение ее границ, а не пальпация.

Респираторные симптомы включают внезапно появляющееся свистящее дыхание, одышку, насморк и кашель, тахипноэ, цианоз, апноэ. Признаки бронхиальной обструкции могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. Характерны тахипноэ (в тяжелых случаях до 90 дыхательных движений в 1 минуту), экспираторная или смешанная одышка с участием вспомогательной мускулатуры, свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, влажный или присупообразный спастический кашель. У части детей кашель носит коклюшеподобный характер (приступообразный без реприз), могут появляться дистанционные хрипы. Над легкими определяется коробочный оттенок звука, отмечается уменьшение границ относительной сердечной тупости (за счет вздутия легких). При аускультации выявляются крепитация как результат слипания и разлипания бронхиол, рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы. Наряду с этим часто отмечается диффузное ослабление дыхания, что отражает нарушение проведения дыхания. У некоторых детей может произойти остановка дыхания центрального генеза, как правило, в начале заболевания, еще до того, как манифестируют симптомы поражения нижних дыхательных путей. Частота возникновения эпизодов апноэ обратно пропорциональна постнатальному возрасту, а у недоношенных и гестационному возрасту при рождении. Наиболее подвержены апноэ новорожденные дети, в особенности недоношенные, у недоношенных апноэ встречается с частотой 25–40 %. В группу наивысшего риска входят младенцы с постконцептуальным возрастом менее 44–48 недель. Чаще всего эпизоды апноэ наблюдаются при РСВ-бронхиолите, но также встречаются при бронхиолитах, вызванных другими вирусами.

К признакам тяжелого течения бронхиолита относятся: снижение аппетита (менее 50 % от обычного потребления жидкости за 24 часа), вялость, эпизоды апноэ, частота дыхания более 70 в минуту, цианоз. О тяжелой дыхательной

недостаточности клинически будут свидетельствовать цианоз, вздутие грудной клетки, тахипноэ, одышка экспираторного или реже смешанного характера с втяжением межреберий, раздуванием крыльев носа.

Диагностика

Диагноз «острый бронхиолит» клинический. Диагностическими критериями острого бронхиолита у детей являются:

- возраст до двух лет,
- субфебрильная или нормальная температура,
- апноэ (типично для недоношенных детей)
- ринит, назофарингит,
- сухой, грубый кашель,
- свистящее дыхание,
- нарушения кормления,
- тахипноэ,
- одышка,
- «вздутие» или бочкообразная форма грудной клетки, снижение эластичности грудной клетки при пальпации;
- коробочный перкуторный звук,
- диффузная крепитация, свистящие, влажные мелкопузырчатые диффузные хрипы.

Лабораторные и инструментальные исследования имеют второстепенное значение при диагностике бронхиолита. В типичных случаях для подтверждения диагноза бронхиолита не требуется проведения каких-либо лабораторных или инструментальных исследований. Их рутинное использование чаще всего является необоснованной тратой средств, а также может приводить к назначению лишних медикаментозных средств. Дополнительные исследования могут потребоваться в случаях, если симптомы бронхиолита сопровождаются лихорадкой; отсутствуют катаральные явления в носоглотке; у ребенка тяжелое общее состояние.

Данные гемограммы при остром бронхиолите типичны для вирусной инфекции. Они характеризуются лейкопенией, нейтропенией, лимфоцитозом, хотя в первые 1–2 дня возможны нейтрофильный лейкоцитоз, иногда со сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево, моноцитоз. В целом общий клинический анализ крови малоинформативен, в нем может определяться лейкоцитоз $\geq 15\times10^9$/л, а у детей первых двух месяцев жизни $\geq 20\times10^9$/л (у каждого 6-го ребенка) и нейтрофилез даже при отсутствии бактериальной инфекции, подтверждением которой будет повышение уровня С-реактивного белка или прокальцитонина. Проведение клинического анализа крови, исследование биохимического профиля и определение С-реактивного белка не показано детям с типичными симптомами бронхиолита.

Обследование на сепсис (посевы крови, мочи, определение С-реактивный белок в сыворотке крови, рентгенография грудной клетки, люмбальная пункция) проводится при сочетании высокой лихорадки со снижением SpO_2 ниже 92 % и апноэ. В других ситуациях вероятность бактериемии у детей с бронхиолитом крайне низка, за исключением случаев внутрибольничной РСВ-инфекции, наличия цианотических ВПС и пребывания ребенка в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Бактериологическое исследование крови и мочи не показано детям с типичными проявлениями острого бронхиолита, данное исследование может быть показано детям первых 2-х месяцев жизни при наличии у них фебрильной лихорадки для исключения инфекции мочевыводящих путей.

Всем детям с острым бронхиолитом показано проведение пульсоксиметрии. Мониторинг оксигенации крови проводится по уровню SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом, что позволяет наиболее точно оценить тяжесть бронхиолита в начале заболевания. Маркерами дыхательной недостаточности II и III степени, при которой соответственно требуется

назначение кислородотерапии и ИВЛ, являются показатели SpO_2 ниже 90 и 75 % соответственно (см. табл. 4.43).

Определение газового состава крови целесообразно при тяжелом течении заболевания (апноэ, тахипноэ, дыхательная недостаточность II-III степени, цианоз). Гипоксемия встречается часто и нередко более выражена, чем это ожидалось по клиническим признакам. Выраженная гипоксемия сопровождается гиперкапнией и ацидозом, но чаще $PaCO_2$ снижено (гипервентиляция). При легком течении заболевания изменений КОС крови не отмечается. При тяжелом течении заболевания, кроме исследования КОС, проводят определение уровня креатинина, мочевины, электролитов.

Независимо от этиологического фактора острые бронхиолиты имеют сходную клиническую картину. Вирусологическое и серологическое обследование больных бронхиолитом не имеет существенного практического значения. Этиологическая расшифровка заболевания проводится с целью предотвращения дальнейшего распространения вируса путем изоляции больных. Кроме того, подтверждение вирусной этиологии заболевания позволяет избежать необоснованного применения антибактериальных препаратов. Как правило, используются экспресс-методы диагностики: назофарингеальный мазок с последующим исследованием с помощью иммунохроматографического анализа или полимеразной цепной реакции.

Рентгенологическое исследование при остром бронхиолите рутинно проводить не рекомендуется, так как изменения на рентгенограммах при бронхиолите вариабельны и изменчивы (рис. 4.31 на вклейке), а вероятность обнаружения пневмонии или других неожиданных находок крайне низка, в особенности у детей с уровнем SpO_2 более 92 %. Было установлено, что детям с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей, которым проводилась рентгенография органов грудной клетки, чаще назначались антибиотики, выше был шанс госпитализации, дольше был койко-день, хотя это и

не ускоряло процесс их выздоровления. Возможными показаниями для данного исследования при остром бронхиолите являются симптомы, подозрительные на пневмонию (лихорадка выше 38 ºС более 3 дней и другие клинические признаки бактериальной инфекции, укорочение перкуторного звука, асимметрия хрипов), сомнения в диагнозе острого бронхиолита, отсутствие положительной динамики. С практической точки зрения, проведение рентгенографии органов грудной клетки может быть оправданным при тяжелом течении бронхиолита, при ухудшении состояния, при наличии хронической патологии сердца и легких, а также при подозрении на другие причины бронхиальной обструкции (врожденные пороки развития дыхательных путей, аспирация инородного тела, муковисцидоз и т.д.), нередко сопровождающиеся ателектазом.

Рентгенография легких у 10 % грудных детей, госпитализированных с острым бронхиолитом, не выявляет изменений, но примерно у 50 % имеются явные признаки эмфизематозного вздутия и повышения прозрачности легочных полей. Вздутие легких носит преходящий характер. Перибронхиальная инфильтрация или признаки интерстициальной пневмонии наблюдаются у 50–80 % пациентов, инфильтративные изменения сегмента легкого – у 10–25 %. Могут также определяться рассеянные очаговоподобные тени, ателектазы (у 20–30 % больных), которые могут симулировать пневмонию. Ателектазы могут сохраняться в течение нескольких дней и даже недель – пока не восстановится респираторный эпителий (9–15 дней). Ателектазы характеризуются самопроизвольным расправлением. Плевральный выпот встречается крайне редко, может быть результатом нарушения оттока лимфы при ателектазе. Другие находки могут включать утолщение стенок бронхов, уплощение куполов диафрагмы, на рентгенограммах в боковой проекции – скопление воздуха за грудиной, увеличение переднезаднего размера грудной клетки. Затенения на рентгенограмме у пациентов с бронхиолитом могут быть ошибочно расценены как пневмоническая

инфильтрация и стать причиной необоснованного назначения антибиотиков.

При компьютерной томографии высокого разрешения выявляют центролобулярные узелки и мелкие разветвленные затемнения (картина «дерева в почках»). Показанием для проведения данного исследования может быть подозрение на развитие облитерирующего бронхиолита.

Дифференциальная диагностика

Острый бронхиолит дифференцируют с другими заболеваниями, которые могут сопровождаться бронхиальной обструкцией и/или крепитацией (табл. 4.59).

Таблица 4.59

Дифференциальная диагностика у ребенка с бронхообструктивным синдромом и/или крепитацией [по: Оказание стационарной помощи детям…, 2013, с изменениями и дополнениями]

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза, диагностика
Острый бронхиолит	Первый случай бронхиальной обструкции у ребенка в возрасте младше 2 лет Бронхиальная обструкция в период сезонного повышения заболеваемости респираторными инфекциями (РСВ, риновирус) Катаральные явления Выраженная одышка, тахикардия, при аускультации легких – диффузная крепитация, свистящие, влажные мелкопузырчатые диффузные хрипы Слабая реакция или отсутствие реакции на бронхолитические средства
Обструктивный бронхит	В анамнезе бронхиальная обструкция была связана только с простудой Отсутствие бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита у ребенка и членов семьи Возможна реакция на бронхолитические средства Проявления обычно менее выражены, чем при остром бронхиолите, бронхиальной астме При аускультации легких – сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы

Продолжение табл. 4.59

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза, диагностика
Бронхиальная астма	Провоцирующие факторы – аллергены, неинфекционные триггеры Отягощенный семейный (бронхиальная астма) и личный аллергоанамнез (атопический дерматит, аллергический ринит) В анамнезе рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции, в том числе не связанные с простудой Субфебрилитет или нормальная температура тела Хорошая реакция на бронхолитические средства, ингаляционные глюкокортикостероиды
Инородное тело дыхательных путей	В анамнезе внезапное развитие механической обструкции дыхательных путей или бронхиальной обструкции во время еды, в связи с игрой с игрушками, мелкими предметами, травой Иногда хрипы выслушиваются только с одной стороны Задержка воздуха в дыхательных путях с притуплением перкуторного звука, ослаблением дыхания и смещением средостения (ателектаз) Нет реакции на бронхолитические средства
Пневмония	Влажный кашель Учащенное дыхание, смешанная одышка Лихорадка Локальные влажные хрипы, крепитация Притупление перкуторного звука
Муковисцидоз	Хронические инфекции легких (кашель, гнойная мокрота, рецидивирующая пневмония, хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa*, бронхоэктазы, дыхательная недостаточность) Желудочно-кишечные проявления (недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, стеаторея, вздутие живота, выпадение прямой кишки, мекониальный илеус) Носовые полипы Соленая кожа Задержка физического развития

Окончание табл. 4.59

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза, диагностика
Сердечная недостаточность	Пороки сердца со сбросом крови слева направо, например, дефект межжелудочковой перегородки и дефект межпредсердной перегородки, миокардит, кардиомиопатия
Коклюш	Пароксизмальный кашель, после которого начинается рвота, вдох-реприз, остановка дыхания Нормальная или субфебрильная температура тела Отсутствие катаральных явлений

Основные отличия ***пневмонии*** от бронхиолита – локальность физикальных данных и редкость бронхиальной обструкции при пневмонии и диффузные аускультативные изменения при бронхиолите. Подтверждает диагноз пневмонии рентгенографическое исследование, выявляющее очаговую инфильтрацию. Сложности возникают при проведении дифференциального диагноза острого бронхиолита с интерстициальной пневмонией вирусной, микоплазменной, хламидийной/хламидофильной, пневмоцистной этиологии. Пневмония, вызванная данными возбудителями, может протекать с бронхообструктивным синдромом, сопровождаться диффузными физикальными и рентгенографическими изменениями. Помощь в диагностике может оказать серологическое обследование на респираторный микоплазмоз, другие методы, направленные на идентификацию возбудителей.

Фенотипически острый бронхиолит трудно отличить от тяжелого приступа ***бронхиальной астмы***. При диагностике последней у маленьких детей необходимо руководствоваться общим педиатрическим правилом: чем младше ребенок, тем менее вероятно, что свистящие хрипы у него связаны с бронхиальной астмой. Бронхиальная астма вероятна у детей с атопическим дерматитом на первом году жизни, развитием первого эпизода бронхиальной обструкции в возрасте старше 1 года, эозинофилией периферической крови, имеющих родителей и в меньшей степени других родственников

с атопическими заболеваниями, перенесших три и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела и после контакта с неинфекционными триггерами. Также необходимо оценивать эффект элиминации (быстрая положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после прекращения контакта с причинно значимым аллергеном, например, при госпитализации) и применения β_2-агонистов. Подтверждают диагноз астмы диагностический уровень специфических IgE или положительные результаты кожных аллергопроб.

С симптомов острого бронхиолита у детей первого года жизни может начинаться нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (подробнее см. параграф 4.11).

Лечение

Выбор места лечения. Большинство ранее здоровых детей переносят бронхиолит в легкой форме и могут получать лечение амбулаторно. Полагают, что в большинстве случаев через 48–72 часа от начала заболевания происходит спонтанное выздоровление и отпадает необходимость в госпитализации, а средняя продолжительность госпитализации, если она происходит, составляет 4–7 дней.

При определении показаний к госпитализации следует обращать внимание на возраст пациента, наличие факторов риска тяжелого течения бронхиолита, способность получать оральную регидратацию, социальные и бытовые условия.

Основная цель лечения госпитализированных пациентов – применение увлажненного кислорода для достижения SpO_2 не менее 92 %.

Показания для госпитализации детей с острым бронхиолитом:

– апноэ или цианоз;

– дыхательная недостаточность (SpO_2 < 92 % при дыхании воздухом, частота дыхательных движений выше 60 в минуту, втяжение грудной клетки, «кряхтящее» дыхание, раздувание крыльев носа);

– дегидратация, затруднение кормления (снижение потребления жидкости до 50–75 % от обычного объема или отсутствие мочеиспусканий в течение 12 часов);

– общее тяжелое состояние (симптомы выраженной интоксикации, ребенок не реагирует на обычные стимулы, просыпается только после длительной стимуляции);

– кислородзависимые на дому пациенты, например с БЛД;

– неэффективность терапии, проводимой в домашних условиях или невозможность ее проведения (по социальным показаниям);

– тяжелые сопутствующие заболевания (БЛД, муковисцидоз, гемодинамически значимые ВПС, миокардит, иммунодефицит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с аспирацией, синдром Дауна, нервно-мышечные заболевания).

Дети с острым бронхиолитом должны быть госпитализированы в отдельный бокс.

Показания для перевода в ОРИТ:

– рецидивирующие апноэ (зафиксированные врачом или описанные ухаживающими лицами);

– тяжелый бронхиолит (частота дыхательных движений более 70 вдохов в минуту, экспираторное хрюканье, значительное западение грудной клетки, выраженное утомление дыхательной мускулатуры, центральный цианоз);

– невозможность поддержания SpO_2 выше 92 % на фоне оксигенотерапии.

Критерии выписки из стационара после перенесенного острого бронхиолита:

– стабильная SpO_2 92–94 % при дыхании комнатным воздухом;

– адекватное питание (возможность перорального приема пищи и жидкости не менее 75 % от обычной дневной потребности). Больной может быть выписан с остаточными проявлениями (ринит, хрипы) во избежание суперинфекции.

Режим и питание. У многих детей с бронхиолитом имеется легкое или умеренное обезвоживание в результате тахипноэ и анорексии, поэтому им рекомендуется осторожно вводить жидкость, количество которой больше физиологической потребности в зависимости от степени дегидратации. Если сосание затруднено из-за одышки, а также в связи с риском аспирации, оправдано введение жидкости через зонд или парентерально. При невозможности выпаивания, а также при эксикозе II–III степени проводится парентеральная регидратация глюкозо-солевыми растворами в объеме не более 20 мл/кг/сут, учитывая риск развития отека легких и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Больной ребенок чувствует себя наиболее комфортно в положении полулежа (при этом головной конец кровати приподнимают на 10–30°) со слегка запрокинутой назад головой.

Терапия. Терапия острого бронхиолита носит симптоматический характер. Эффективные для лечения острого бронхиолита с позиций доказательной медицины вмешательства немногочисленны. К ним относятся кислородотерапия, рекомендуемая разными руководствами при уровне SpO_2 ниже 90–92 %; поверхностная назальная аспирация и регидратация. В случае невозможности проведения оральной гидратации следует вводить жидкость через назогастральный зонд или внутривенно, 0,9 % раствор NaCl не более 20 мл/кг в сутки.

Показания к СРАР/ИВЛ:

– ослабление дыхательного шума на вдохе;

– периферический цианоз, его сохранение при дыхании 40 % кислородом;

– снижение PaO_2 менее 60 мм рт. ст. или увеличение $PaCO_2$ более 55 мм рт. ст. (гиповентиляция);

– потребность в оксигенотерапии с FiO_2 > 50 %;
– повторные апноэ;
– снижение болевой реакции, нарушение сознания;
– истощение.

У детей с гиперреактивностью бронхов (страдающих БЛД, недоношенных, предрасположенных к бронхиальной астме) можно ожидать ответа на ингаляционные бронходилататоры, который должен быть оценен. Ингаляционная терапия β_2-агонистами короткого действия (сальбутамол или фенотерола гидробромид+ипратропия бромид) может быть продолжена при получении эффекта через 20 минут (рост SpO_2, уменьшение частоты дыхательных движений на 10–15 в 1 минуту, снижение интенсивности свистящих хрипов, уменьшение втяжений межреберий, облегчение дыхания). Ингаляция может быть проведена с использованием 0,9 или 3 % (преимущества не доказаны) раствора NaCl.

В отношении ингаляционного адреналина, ингаляционных и системных стероидов, противовирусных препаратов, антибиотиков, вибрационного и/или перкуссионного массажа, стимуляции кашля, мукоактивных препаратов, пероральных β2-агонистов не получено данных, что их назначение имеет какие-либо преимущества. Возможные показания для назначения системных стероидов: острая надпочечниковая недостаточность, подозрение на развитие облитерирующего бронхиолита; ИГКС (будесонид) могут быть рассмотрены у детей с БЛД. Антибиотики могут использоваться в случае, когда имеются подтвержденная сопутствующая бактериальная инфекция либо серьезные подозрения на нее.

Профилактика

Одним из протективных факторов против РСВ-инфекции является грудное молоко, содержащее IgG, IgA, интерферон-α, олигосахариды и ряд других защитных факторов. Отмечено

снижение частоты острого бронхиолита у детей, находящихся на грудном вскармливании или получающих смесь, обогащенную двумя олигосахаридами грудного молока (NAN Supreme, Nestle, Германия), по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Оптимальным считается поддержание грудного вскармливания на протяжении не менее 6 месяцев.

В больницах профилактические мероприятия, главным образом, должны быть направлены на предотвращение внутрибольничного заражения и распространения инфекции. Лучшими способами профилактики внутрибольничной РСВ-инфекции являются ношение масок и частое мытье рук, причем дезинфекция рук должна производиться до и после контакта с пациентом, предметами в непосредственной близости от него, а также после снятия перчаток.

Эффективной и безопасной вакцины против РСВ в настоящее время нет. Препаратом выбора для пассивной иммунопрофилактики у детей из групп риска является паливизумаб (Синагис). Препарат содержит гуманизированные моноклональные антитела IgG1, воздействующие на белок слияния F РСВ. Иммунизация показана детям в возрасте до 6 месяцев, рожденным на 35-й неделе беременности или ранее; детям в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев; детям в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС. Паливизумаб вводится внутримышечно в переднюю поверхность бедра ежемесячно из расчета 15 мг/кг с интервалом 30±5 дней в течение 5 месяцев (во время сезона повышенной заболеваемости РСВ-инфекцией) с учетом региональных данных об эпидемиологии – с октября-декабря до марта-мая. Преимущества более длительного применения препарата не установлены.

Предпочтительно, чтобы первая инъекция была проведена до начала подъема заболеваемости, в период иммунизации на стационарном этапе – за 3–5 дней до выписки. Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение

ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции. Возможно использование паливизумаба при нозокомиальных вспышках РСВ-инфекции (введение контактным).

Прогноз

В типичных случаях жалобы и симптомы достигают максимальной выраженности на 3–5-й день болезни, затем начинают ослабевать. Общая продолжительность острого бронхиолита обычно составляет 10–14 дней, хотя у некоторых грудных детей встречается пролонгированное течение (у новорожденных, недоношенных детей с/без БЛД до 21–35 дней). У недоношенных детей с/без БЛД, детей с гемодинамически значимыми ВПС, переносящих РСВ-бронхиолит, частота госпитализации в ОРИТ достигает 27–50 %, от 17 до 100 % больных нуждаются в проведении ИВЛ.

Тяжелые осложнения и резидуальные изменения при бронхиолите возникают редко. К тяжелым осложнениям бронхиолита относится облитерирующий бронхиолит (см. раздел 4.10). Высокую частоту повторных эпизодов бронхиальной обструкции, бронхиальной астмы отмечают у детей, перенесших бронхиолит РСВ- или риновирусной этиологии.

Летальность от бронхиолита составляет от 0,2 до 7 %. Летальные исходы от РСВ-инфекции у здоровых детей не регистрируются, у детей групп риска (недоношенные дети, дети с БЛД, ВПС, синдромом Дауна) летальность составляет от 1 до 3 %, наиболее высокие показатели отмечаются у иммунокомпрометированных пациентов – до 70 %.

Рекомендуемая литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Современные подходы к ведению детей с острым

бронхиолитом // Педиатрическая фармакология. – 2019. – № 16 (6). – С. 339–348.

2. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршеминская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. 2-е изд., перераб. доп. – М.: РУДН, 2017. – 168 с.

3. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 34–49.

4. Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей. – М.: ВОЗ, 2013. – 452 с.

5. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis // Pediatrics J. – 2014. – 134. –P. 1474–1502.

4.8. Пневмонии

Определения и классификация

Пневмония – это острое полиэтиологическое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением легких дистальнее терминальных бронхиол с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженной в различной степени интоксикацией, дыхательной недостаточностью, симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель, локальные физикальные изменения) при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. При пневмонии в патологический процесс вовлекаются также плевра (***плевропневмония***), бронхи с развитием очаговой ***бронхопневмонии,*** при вирусных инфекциях,

например, цитомегаловирусной инфекции, кори, при респираторном микоплазмозе, – интерстиций с развитием инфекционной ***интерстициальной пневмонии***.

Классификация пневмоний у детей представлена в табл. 4.60. Основной характеристикой пневмонии, определяющей выбор этиотропной антибактериальной терапии, являются условия возникновения, в зависимости от которых этиология пневмоний различается. Условия возникновения пневмонии необходимо указывать при формулировке диагноза (например, «внебольничная пневмония»), использование термина «острая пневмония» некорректно.

Таблица 4.60

Классификация пневмоний у детей

Условия возникновения
Внебольничная (развивается вне больницы, а также в течение 48 часов от момента госпитализации или спустя 48 часов после выписки из стационара)
Внутрибольничная (синонимы: госпитальная, нозокомиальная; развивается через 48 часов пребывания в стационаре или в течение 48 часов после выписки)
Аспирационная
Вентилятор-ассоциированные пневмонии: – ранняя (первые 72 часа на ИВЛ), – поздняя (позднее, чем через 3 суток на ИВЛ)
Пневмония новорожденных (у детей первых 28 суток жизни, подробнее см. параграф 2.5): – врожденная (обычно первые 72 часа жизни), – пневмония с ранним началом, – госпитальная пневмония с поздним началом, в том числе вентилятор-ассоциированная, – внебольничная
Пневмония у пациентов с иммунодефицитными состояниями (первичные иммунодефициты; вторичные иммунодефициты, например, ВИЧ-инфекция, цитостатическая терапия, реципиенты донорских органов)

Окончание табл. 4.60

Этиология (клиническая манифестация)
Бактериальная (типичная) Микоплазменная, хламидофильная (атипичная) Вирусная Грибковая, например, пневмоцистная, аспергиллезная Паразитарная Смешанная
Клинико-морфологическая форма (на основании рентгенодиагностики)
Очаговая Очагово-сливная Сегментарная Полисегментарная Долевая или лобарная (лобит) Интерстициальная
Тяжесть
Нетяжелая (среднетяжелая) Тяжелая (сопровождается развитием осложнений, требует лечения в условиях ОРИТ)
Течение и повторяемость
Острое течение (длительность до 6 недель) Затяжная (длительность более 6 недель) Рецидивирующая – две или более пневмоний в течение одного года или три и более за весь период наблюдения при условии полного рентгенологического разрешения
Осложнения
Легочные – ателектаз, деструкция легких (абсцесс легкого, некротизирующая пневмония), буллы (пневматоцеле), острый респираторный дистресс-синдром, облитерирующий бронхиолит, организующаяся пневмония (см. параграфы 4.1.5, 4.2, 4.10) Плевральные – плеврит (синпневмонический, метапневмонический), эмпиема плевры, пневмоторакс, пиопневмоторакс (см. параграф 4.1.5) Внелегочные – перикардит и перикардиальный выпот, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, артериальная гипотензия (шок), сепсис, септический шок, гемолитико-уремический синдром (при пневмококковой пневмонии), ДВС-синдром

Эпидемиология

На уровень заболеваемости пневмонией в разных странах или учреждениях здравоохранения влияют используемые критерии диагностики. Если рентгенологическое исследование для диагностики внебольничной пневмонии (ВП) не применяется и диагноз основывается только на клинических признаках, как, например, в США, диагноз «пневмония» часто устанавливается пациентам с ОРВИ, вирусными бронхиолитами и заболеваемость ВП может составлять 35–92 случаев на 1000 детей. При использовании обязательного рентгенологического подтверждения заболеваемость ВП будет на порядок ниже. Например, в Великобритании она составила 1,4 на 1000 детей в возрасте 0–16 лет, 3,4 на 1000 детей в возрасте 0–5 лет, в Германии – 3,6 и 6,8 соответственно. Исследование PAPIRUS, проведенное в РФ с использованием рентгенологических критериев ВОЗ для диагностики ВП, показало сходные результаты – 5,3 на 1000 детей в возрасте 6 месяцев – 5 лет. При этом интерпретация рентгенограмм соответствовала диагнозу пневмонии лишь в 27 % случаев, что свидетельствует о четырехкратной гипердиагностике пневмонии. По данным Роспотребнадзора в 2018 г. заболеваемость ВП у детей в возрасте до 14 лет включительно составила 976,6 на 100 тысяч населения, что примерно в 2 раза выше, чем для населения в целом.

Этиология

Этиология ВП зависит от условий, при которых произошло инфицирование, возраста ребенка, предшествующей антибактериальной терапии, наличия сопутствующих заболеваний; большое значение имеет предшествующая заболеванию вакцинация против респираторных патогенов. Возбудителями ВП у детей могут быть как вирусы (преобладают среди этио-

логических агентов ВП у детей первых 4 лет жизни), так и бактерии, в крайне редких случаях – грибы и паразиты. По мере роста ребенка в этиологии ВП роль вирусов уменьшается и после 4 лет начинают преобладать бактерии. Респираторные вирусы (РСВ, риновирус человека, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, метапневмовирус, бокавирус, коронавирус человека) могут выступать в роли непосредственного возбудителя или играть роль ко-патогена при ВП бактериальной этиологии. С вирусами связано до 80 % случаев ВП у детей до 2 лет.

По данным большинства исследований, наиболее частыми вирусными возбудителями ВП являются РСВ и риновирус. При инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, развивается лимфоидная интерстициальная пневмония, чаще при ВИЧ-инфекции, первичных иммунодефицитах. У одного из трех или из четырех детей (в зависимости от возраста) ВП является смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. По образному выражению, «вирус – это стрела, на конце которой сидит бактерия». Классическим примером такой взаимосвязи является грипп, который часто осложняется стафилококковой деструктивной пневмонией.

Возрастные особенности бактериальной этиологии ВП у детей отображены в табл. 4.61. *Streptococcus pneumoniae* – основной бактериальный возбудитель ВП во все периоды детства. У 5–10 % больных в возрасте до 5 лет вероятна пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* типа *b*. У детей в возрасте старше 5 лет большинство пневмоний также пневмококковые, однако, начиная с этого возраста, когда дети посещают организованные коллективы, увеличивается частота пневмоний, вызванных так называемыми атипичными возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae* – до 44 %, *Chlamydophila pneumoniae* – до 30 % случаев ВП).

Таблица 4.61

Основные бактерии, вызывающие внебольничную пневмонию у детей в разном возрасте [Esposito S. с соавт., 2014]

Возбудители	0–28 дней	1–3 месяца	4 месяца – 4 года	5–18 лет
Streptococcus pneumoniae	+	+++	++++	+++
Haemophilus influenzae	+	+	+	±
Streptococcus pyogenes	-	+	+	+
Staphylococcus aureus	++	++	+	+
Streptococcus agalactiae	+++	+	-	-
Escherichia coli	++	+	-	-
Mycoplasma pneumoniae	–	+	++	++++
Chlamydia trachomatis	+	++	–	–
Chlamydophila pneumoniae	–	+	+	++
Legionella pneumophila	+	+	+	+

Примечание: ++++ очень часто, +++ часто, ++ относительно нечасто, + редко, ± очень редко, – нехарактерно.

Бактериальные пневмонии в первые месяцы жизни чаще всего развиваются у детей с привычной аспирацией пищи (с ГЭРБ и/или дисфагией). Помимо привычной аспирации пищи к факторам риска развития пневмонии относят нейромышечную патологию, иммунодефициты, муковисцидоз, врожденные пороки, в том числе сердца. Осложненные пневмонии у детей первого года чаще всего вызывает *Staphylococcus aureus,* у детей в возрасте старше года – *Streptococcus pneumoniae*.

Этиологическими факторами аспирационных пневмоний являются микроорганизмы, в норме колонизирующие ротоглотку и носоглотку – анаэробы (*Prevotella spp., Fusobacterium spp., Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Velionella spp.*), аэробные грамположительные кокки (*Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus*) и аэробные грамотрицательные палочки (*Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia spp., Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa*).

Нарастающая резистентность возбудителей инфекции к антибиотикам является важной мировой проблемой. Высокий уровень резистентности и полирезистентности наблюдается чаще всего у пациентов с хронической патологией, пациентов, получающих повторные курсы антибиотикотерапии, и у детей из закрытых коллективов (дома ребенка, интернаты). По данным мультицентрового исследования ПеГАС III, проведенного в РФ в 2006–2009 г., не было выявлено штаммов пневмококка, резистентных к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефалоспоринам III поколения, респираторным фторхинолонам. Резистентность *Haemophilus influenzae* обусловлена продукцией β-лактамаз, поэтому применение незащищенных аминопенициллинов при данной этиологии ВП неэффективно. В настоящее время в нашей стране нарастает резистентность пневмококка к макролидам, достигая 40 %, что определяет нерациональность использования данных антибиотиков при типичной ВП.

Этиология нозокомиальной пневмонии зависит от того, какие микроорганизмы представлены в том или ином стационаре, отделении стационара (обычно резистентные и полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы), у пациентов с иммунодефицитами этиология пневмонии определяется пораженным звеном иммунитета. У больных с Т-клеточными иммунодефицитами, получающих иммуносупрессивную терапию или ВИЧ-инфицированных, могут наблюдаться пневмонии, вызванные *Pneumocystis jiroveci, Candida spp., Aspergillus spp.*

Возможными причинами рецидивирующих пневмоний являются:

– интрабронхиальная обструкция (инородное тело бронхов, опухоль);

– экстрабронхиальная обструкция (инфекционная и неинфекционная лимфоаденопатия, туберкулез, саркоидоз, опухоли, сосудистые кольца и петли);

– структурные аномалии (трахеальный бронх, бронхиальный стеноз или атрезия, бронхомаляция, локальные бронхоэктазы, синдром средней доли, легочная секвестрация или врожденная кистозно-аденоматозная мальформация, бронхогенные кисты);

– системные нарушения (бронхиальная астма, ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, аспирация вследствие дисфагии/ГЭРБ, первичный иммунодефицит).

Патогенез и патоморфология

Особенности клинического течения и исходов пневмонии зависят от свойств возбудителя и состояния макроорганизма. В патогенезе пневмонии условно можно выделить 5 стадий:

1) колонизация нижних отделов респираторного тракта патогенными микроорганизмами;

2) локальная воспалительная инфильтрация легочной ткани;

3) развитие дыхательной недостаточности, сопровождающейся гипоксемией, гипоксией, гиперкапнией (см. параграф 4.2);

4) формирование внелегочных проявлений заболевания;

5) репарация легочной ткани и выздоровление без или с развитием осложнений.

Колонизация нижних отделов респираторного тракта патогенными микроорганизмами. Выделяют несколько путей проникновения микроорганизмов в респираторные отделы легких.

Бронхогенный путь – самый распространенный путь инфицирования легочной ткани, который реализуется благодаря механизмам микроаспирации содержимого ротоглотки. Микроаспирация может происходить в норме во время сна: в ротоглотке здорового человека содержится большое количество аэробных и в основном анаэробных микроорганизмов,

которые устремляются в нижние дыхательные пути. Однако нормальное функционирование систем защиты (мукоцилиарный клиренс, кашлевой рефлекс, механизмы врожденного и адаптивного иммунитета) позволяет быстро и эффективно устранить аспирируемое содержимое, колонизация нижних дыхательных путей микроорганизмами в этом случае не наступает. В настоящее время позиция о стерильности нижних дыхательных путей пересмотрена, они содержат представителей нормальной микробиоты (*Prevotella spp., Veilonella spp., Streptococcus spp.*). Верхние дыхательные пути – экологическая ниша для *S. pneumoniae, H. influenzae* и *S. aureus*, фактически резидентных участников микробиома верхних дыхательных путей, которые могут быть как фактором риска инфекции, так и обеспечивать устойчивость к приобретению новых патогенных штаммов (см. параграф 4.1.1). При нарушении систем защиты при активном и пассивном курении, повторных респираторных инфекциях, переохлаждении снижается эффективность выведения аспирируемого содержимого и риск колонизации нижних дыхательных путей патогенными микроорганизмами, развития ВП повышается.

Воздушно-капельный путь инфицирования респираторных отделов легких характеризуется проникновением патогенных микроорганизмов с вдыхаемым воздухом. Механизм колонизации нижних отделов легких при этом подобен механизму колонизации при бронхогенном пути проникновения микроорганизмов, так как зависит от тех же факторов защиты. Отличительной особенностью воздушно-капельного проникновения микроорганизмов является то, что в легкие попадают при этом не условно-патогенные микроорганизмы, которые локализуются в норме в ротоглотке, а патогены, которые в полости рта, верхних дыхательных путях не содержатся (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila, C. psittaci* и др.).

Контактный путь инфицирования реализуется при распространении патогенов и экссудата через межальвеолярные

поры Кона и бронхиолоальвеолярные каналы Ламберта. Данный путь типичен для долевой пневмонии, вызванной отдельными штаммами пневмококка, редко встречающейся у детей, получившей в отечественной литературе название крупозной пневмонии, детально описанной в XIX веке в нашей стране С.П. Боткиным. Поры Кона и каналы Ламберта не развиты у детей в возрасте до 2 и 7 лет соответственно, что предрасполагает к более частому развитию при пневмонии ателектазов, а также может являться причиной редкой пневмококковой этиологии лобита в первые 6 лет жизни. Таким образом, при выявлении лобита у детей первых лет жизни необходимо думать об альтернативной пневмококку этиологии долевой пневмонии, например стафилококковой. Также контактный путь лежит в основе вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Гематогенный путь проникновения микроорганизмов в легочную ткань возможен при наличии отдаленных очагов инфекции и бактериемии. Наблюдается при сепсисе, инфекционном эндокардите, осложненном пневмонией. Характерен для пневмонии, вызванной *S. aureus.*

Лимфогенный путь инфицирования, как и гематогенный, редкий и не имеет большого клинического значения. Реализуется при распространении инфекции из миндалин (стрептококковая инфекция), проникающих ранениях грудной клетки.

Локальная воспалительная инфильтрация легочной ткани. Воспаление – это защитная реакция организма, направленная на локализацию повреждения и восстановление целостности поврежденной ткани. Данный типовой патологический процесс включает в себя три последовательные фазы: альтерацию (повреждение ткани), расстройство микроциркуляции с экссудацией и миграцией клеток крови и пролиферацию.

Воспалительная реакция начинается с повреждения легочной ткани. Выделяют первичную и вторичную *альтерацию*. Первичная альтерация связана с воздействием патогенного микроорганизма на альвеолоциты и эпителиальные

клетки дыхательных путей, зависит от биологических свойств возбудителя, наличия у него факторов патогенности. Вторичная альтерация возникает под действием собственных клеточных и гуморальных факторов защиты, биологическая цель которой заключается в отграничении инфекционных агентов и поврежденной легочной ткани под их воздействием. Результатом альтерации является ацидоз, повышение коллоидно-осмотического давления за счет расщепления белков и аминокислот, что приводит к перемещению жидкости из сосудистого русла в очаг воспаления и развитию воспалительного отека легочной ткани.

Сосудистые воспалительные реакции, которые развиваются в очаге воспаления в ответ на действие инфекционного агента и воспалительных медиаторов, играют ключевую роль в формировании воспалительной гиперемии, отека и *экссудации*. Они включают кратковременный спазм сосудов, артериальную и венозную гиперемию. Для венозной гиперемии характерны выраженное увеличение кровенаполнения воспаленного участка легкого, нарушение микроциркуляции (повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов и тромбоцитов, замедление кровотока). Повышение адгезивных свойств сосудистого эндотелия способствует прилипанию к нему нейтрофилов, моноцитов и других клеток. Эндотелиоциты набухают, что сопровождается увеличением межэндотелиальных щелей, через которые происходит экссудация и массивная миграция лейкоцитов и пропотевание белоксодержащей жидкой части крови в воспаленную ткань. В альвеолах фибриноген превращается в фибрин, формирующий гиалиновые мембраны, определяемые на аутопсии при остром РДС, осложняющем пневмонию.

Воспалительный экссудат, который может присутствовать как в дыхательных путях и альвеолах, так и в плевральной полости (плевральный выпот при плевропневмонии), отличается по составу от транссудата невоспалительного происхождения высоким содержанием белка (> 30 г/л)

и значительным содержанием лейкоцитов (табл. 4.32). В зависимости от белково-клеточного состава выделяют несколько типов экссудата:

– серозный экссудат характеризуется незначительным увеличением мелкодисперсного белка (30–50 г/л), небольшим увеличением удельной плотности жидкости (до 1,015–1,020) и малым содержанием клеточных элементов;

– для фибринозного экссудата характерно наличие большого количества фибриногена, который способен трансформироваться в фибрин при контакте с поврежденными тканями, данный вид экссудата характерен для крупозного воспаления;

– гнойному экссудату присуще очень высокое содержание белка и нейтрофилов, данный вид экссудата характерен для гнойных заболеваний легких и чаще всего встречается при пневмококковой, стафилококковой, стрептококковой пневмонии;

– геморрагический экссудат содержит большое количество эритроцитов, благодаря чему он приобретает розовато-красный цвет, появление геморрагического экссудата свидетельствует о выраженном повреждении сосудистой стенки и нарушении ее проницаемости, например, при гриппе.

Ключевым моментом в патогенезе воспаления является выход лейкоцитов в очаг воспаления. Под действием хемотаксических агентов происходит активация фагоцитов, в которых усиливаются обменные процессы, что приводит к возникновению дыхательного взрыва. Лейкоциты прилипают к эндотелию (феномен краевого стояния лейкоцитов) и при помощи лизосомальных протеиназ способны разрушать базальную мембрану и далее двигаться в очаг воспаления. В случаях формирования адекватного иммунного ответа при инфицировании легочной ткани воспалительный процесс ограничивается, в связи с чем пневмония в абсолютном большинстве случаев имеет одностороннюю локализацию, не выходит за рамки пораженного легкого. У больных с односторонней пневмонией

уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα повышены только в пораженном легком.

Воспалительная инфильтрация легочной ткани при пневмонии может быть двух типов:

1) паренхиматозная (альвеолярная), по распространенности подразделяется на очаговую, очагово-сливную, сегментарную, долевую (лобарную), вызывается обычно бактериальными возбудителями, представлена нейтрофилами;

2) интерстициальная (стромальная), очаговая и сегментарная, всегда сочетается с бронхиолитом, обычно имеет вирусную, микоплазменную, хламидийную или пневмоцистную этиологию, состоит из лимфоцитов.

Пролиферация в легочной ткани, как фаза воспаления, происходит благодаря фибробластам, которые синтезируют коллаген и эластин. Под влиянием макрофагов в очаге воспаления происходит пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток и новообразование микрососудов. При выраженном повреждении ткани ее дефекты замещаются соединительной тканью. Данный процесс лежит в основе формирования пневмофиброза или пневмосклероза либо организующейся пневмонии как одного из возможных исходов пневмонии, что более типично для взрослых.

Организующаяся пневмония характеризуется пятнистым распространением полиповидной грануляционной ткани в дистальных воздухоносных путях при сохранении легочной архитектоники. Морфологическим диагностическим критерием организующейся пневмонии являются тельца Массона (грануломатозные «пробки» в просвете дистальных бронхов, распространяющиеся внутрь альвеолярных ходов и альвеол). Говорить о развитии пневмосклероза у детей необходимо с осторожностью, как в исходе пневмонии, так и при ХЗЛ, например даже при БЛД. Поскольку процессы роста и развития легких продолжаются до 21 года, у детей возможно замещение зон пневмосклероза здоровой легочной тканью.

В зависимости от распространенности воспалительной инфильтрации и патогенеза выделяют очаговую (бронхопневмонию), сегментарную и долевую пневмонию. При *очаговой пневмонии* в воспалительный процесс чаще всего вовлекается долька легкого. Долька легкого – это структурно-функциональная единица легкого, включающая в себя 10–12 ацинусов и оплетающие их сосуды (ветви легочной артерии и вены, ветви бронхиальной артерии и вены, сосуды микроциркуляторного русла с сетью кровеносных капилляров, лимфатические сосуды). Пневмонические очаги под действием факторов патогенности бактерий (ферменты и др.), медиаторов воспаления, продуктов лейкоцитов могут сливаться, в таком случае говорят об очагово-сливной пневмонии. Очаговая пневмония характеризуется постепенным формированием воспалительного очага и умеренным нарушением сосудистой проницаемости, экссудат носит серозный или серозно-гнойный характер. Формирование воспалительного процесса начинается со слизистой оболочки бронха, в дальнейшем происходит распространение патологического процесса с вовлечением паренхимы легкого. В связи с этой особенностью патогенеза очаговую пневмонию и называют бронхопневмонией, при данной форме пневмонии из-за большого количества экссудата в просвете дыхательных путей развиваются нарушения бронхиальной проходимости на уровне от бронхов до респираторных бронхиол. Так как воспалительный процесс в пределах пораженного сегмента распространяется медленно, отдельные его участки находятся на разных стадиях воспаления, что объясняет пеструю морфологическую картину очага воспаления.

Иной патогенез у *долевой пневмонии*, который ранее (до применения антибиотиков) описывали в виде чередования стадий прилива, опеченения (гепатизации), разрешения, что в настоящее время имеет историческое значение. При долевой пневмонии воспаление первоначально развивается непосредственно в альвеолярной ткани, формируются один или

несколько очагов воспаления, быстро распространяющихся по легочной ткани в виде «масляного пятна» через поры Кона и каналы Ламберта без вовлечения в патологический процесс бронхов. Сначала возникает фокус серозного воспаления с размножающимися в нем пневмококками (микробный отек). По мере распространения воспаления в ткани легкого через поры Кона, в центре очага возникают фибринозно-лейкоцитарные зоны, причем лейкоциты усиленно фагоцитируют пневмококки и последние исчезают из центральной части очага. Другой важной особенностью долевой крупозной пневмонии является фибринозный тип экссудата на фоне выраженного нарушения проницаемости сосудистой стенки, которое связано с иммунокомплексным (III тип реакции гиперчувствительности по классификации P. Gell и R. Coombs) повреждением микроциркуляторного русла легких. Фибриноген при контакте с поврежденными тканями превращается в фибрин, который формирует пленки фибрина, выстилающие поверхность альвеол и респираторных бронхиол. Эти пленки при аутопсии легко снимаются и напоминают таковые при дифтерийном крупе, что и дало название крупозной пневмонии. В патогенез крупозной пневмонии вносят вклад и реакции гиперчувствительности I типа по классификации P. Gell и R. Coombs, чем объясняется острейшее начало заболевания. Реакция гиперчувствительности немедленного типа в данном случае связана с предварительной сенсибилизацией антигенами *S. pneumoniae*. В результате повторного контакта антигенов с IgE, расположенными на поверхности тучных клеток респираторных отделов легкого, образуется комплекс «антиген-антитело». Данный комплекс активирует тучную клетку, происходит ее дегрануляция и высвобождение большого количества медиаторов воспаления, что приводит у ряда пациентов к артериальной гипотензии в дебюте крупозной пневмонии. Активация тучной клетки может происходить и под действием других факторов (переохлаждение, чрезмерная

физическая нагрузка, ОРВИ), при условии предварительной колонизации респираторного тракта *S. pneumoniae*.

Морфологической особенностью *микоплазменной пневмонии* является частое вовлечение в патологический процесс бронхиол с развитием фолликулярного бронхиолита. Этим определяется высокая частота бронхиальной обструкции при пневмониях данной этиологии.

Формирование внелегочных проявлений заболевания. Пневмонии могут сопровождаться связанными с течением инфекции и дыхательной недостаточностью внелегочными проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы (острое легочное сердце, правожелудочковая сердечная недостаточность), ЦНС (гипоксическая энцефалопатия, нейротоксикоз), системы крови (лейкоцитоз, нейтрофилез, анемия хронической болезни, гемолитическая анемия при микоплазменной пневмонии), системы иммунитета (акцидентальная инволюция тимуса). Чем тяжелее пневмония, тем более тяжелых степеней достигает акцидентальная инволюция тимуса. У маленьких детей на фоне метеоризма повышается уровень стояния диафрагмы, что может приводить к усугублению дыхательной недостаточности. При тяжелой пневмонии можно обнаружить повышение уровня ЛДГ, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в биохимическом анализе крови, микрогематурию в общем анализе мочи.

Репарация легочной ткани и выздоровление без или с развитием осложнений. Фаза репарации характеризуется рассасыванием пневмонической инфильтрации, участие в этом процессе принимают фибробласты, макрофаги, а также эозинофилы, содержащие в своих гранулах противовоспалительные факторы (кислая фосфатаза, арилсульфатаза В, гистаминаза). В общем анализе крови в периоде реконвалесценции пневмонии в этой связи можно нередко обнаружить умеренную эозинофилию («заря выздоровления»), никак не связанную с последующим развитием атопии. Необходимо помнить, что клиническое выздоровление (нормализация температуры

тела, показателей газообмена) при пневмонии всегда опережает морфологическое и инфильтрация легочной ткани, обнаруживаемая в виде затенений на рентгенограммах органов грудной клетки, разрешается в течение определенного времени после клинического улучшения, поэтому торопиться с контрольными рентгенологическими исследованиями при стабильном состоянии пациента не следует. После перенесенной бронхопневмонии, микоплазменной пневмонии длительное время (до 2 месяцев) может отмечаться сухой кашель, связанный с нарушением мукоцилиарного клиренса, вторичной цилиарной дискинезией.

Развитие осложнений пневмонии зависит от реактивности организма ребенка и вирулентности возбудителя. Тяжелая пневмония сопровождается бактериемией, опасной развитием сепсиса, воспалительный ответ при этом выходит за пределы пораженного легкого, приобретая системный характер, что может быть связано с генетическим полиморфизмом генов провоспалительных или противоспалительных цитокинов и других генов. Легочная деструкция связана со значительным выделением протеаз нейтрофилами клеточного инфильтрата при пневмококковой пневмонии или с действием протеолитических ферментов *S. aureus, H. influenzae* типа *b*, *S. pyogenes*; пневматоцеле вызывается *S. pneumoniae, S. aureus*. Она характеризуется некрозом паренхимы легких (бронхиол, альвеол), вторичным по отношению к ишемии вследствие тромбоза внутрилегочных сосудов, может осложниться пневмотораксом и сепсисом. На формирование осложнений также влияет время начала лечения. Начало антибиотикотерапии после 6-го дня от начала заболевания при тяжелой пневмонии чревато развитием пиопневмоторакса, эмпиемы плевры, а также гемолитико-уремического синдрома.



Рис. 4.4. Деформация концевых фаланг пальцев рук в виде «барабанных палочек», «часовых стекол» у ребенка с интерстициальным заболеванием легких вследствие мутации гена сурфактантного протеина С

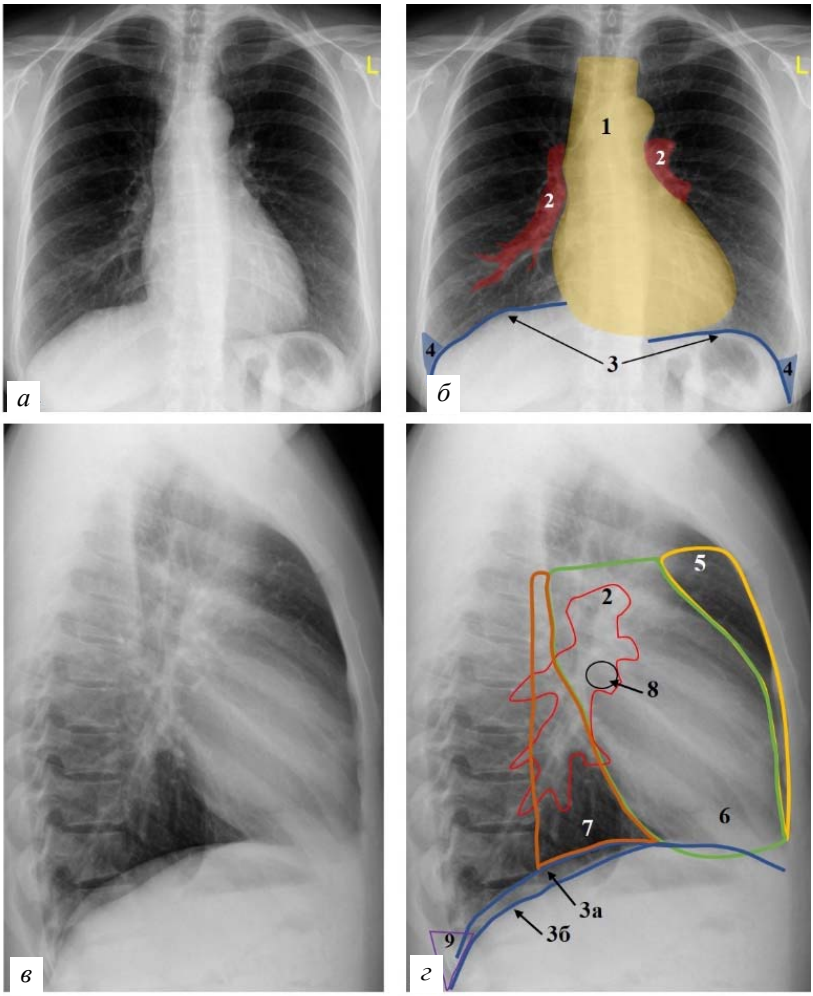


Рис. 4.10. Нормальная анатомия
на рентгенограмме органов грудной клетки:

а, б – нормальная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции с указанной на ней тенью средостения (1), корнями легких (2), куполами диафрагмы (3), реберно-диафрагмальными синусами (4); *в, г* – нормальная рентгенограмма органов грудной клетки в правой боковой проекции с указанным на ней передним (5), средним (6), задним (7) средостением, суммационным изображением корней легких (2) и просветом бронха (8), правым (3*а*) и левым (3*б*) куполами диафрагмы, задним реберно-диафрагмальным синусом (9)

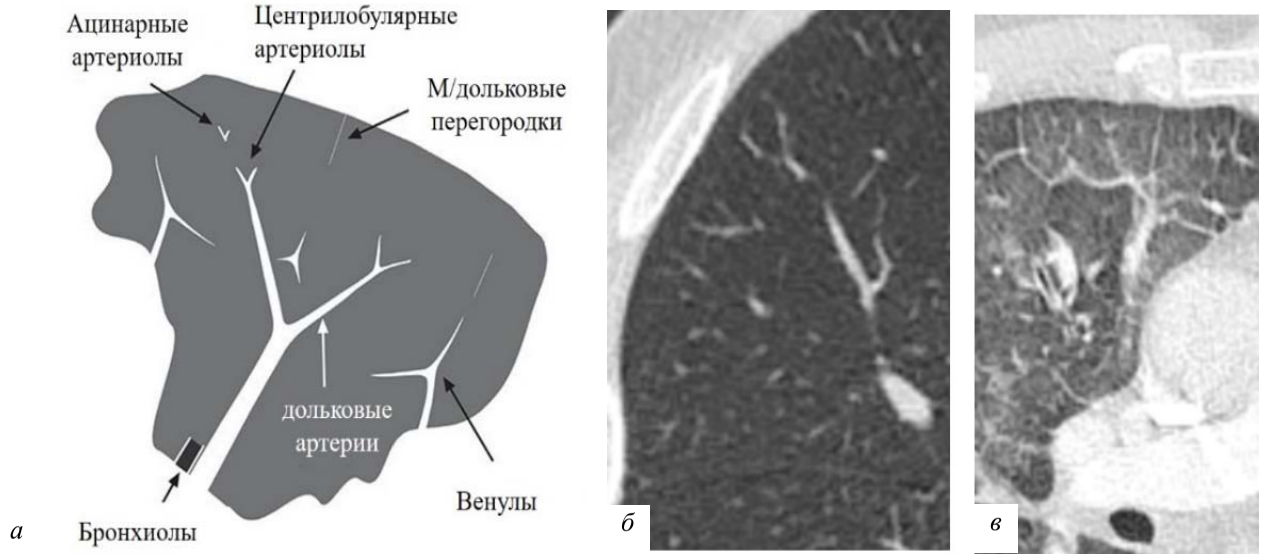


Рис. 4.11. Вторичная легочная долька и ее КТ-изображение.

а – Нормальная анатомия вторичной легочной дольки [по Verschakelen J.A. с колл. с изменениями, 2007]. Вторичная легочная долька по форме может напоминать пирамиду или шестигранник. Бронхиола и артериола подходят к центру дольки, разветвляясь на более мелкие ветви. Венулы проходят в соединительнотканных перегородках, окружающих вторичную дольку. М/дольковые – междольковые;

б – нормальная визуализация легочного интерстиция

в – патологическая визуализация легочного интерстиция

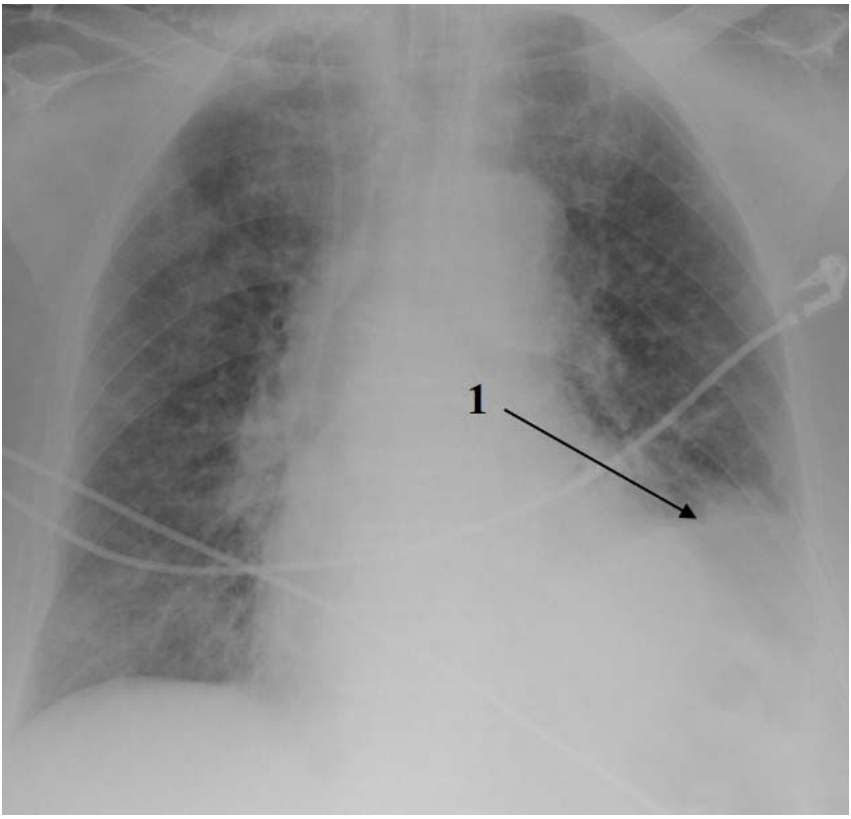


Рис. 4.12. Уплотнение легочной ткани на рентгенограмме. В нижнем отделе левого легкого виден участок затенения (*1*), четко отграниченный от окружающих его более воздушных тканей

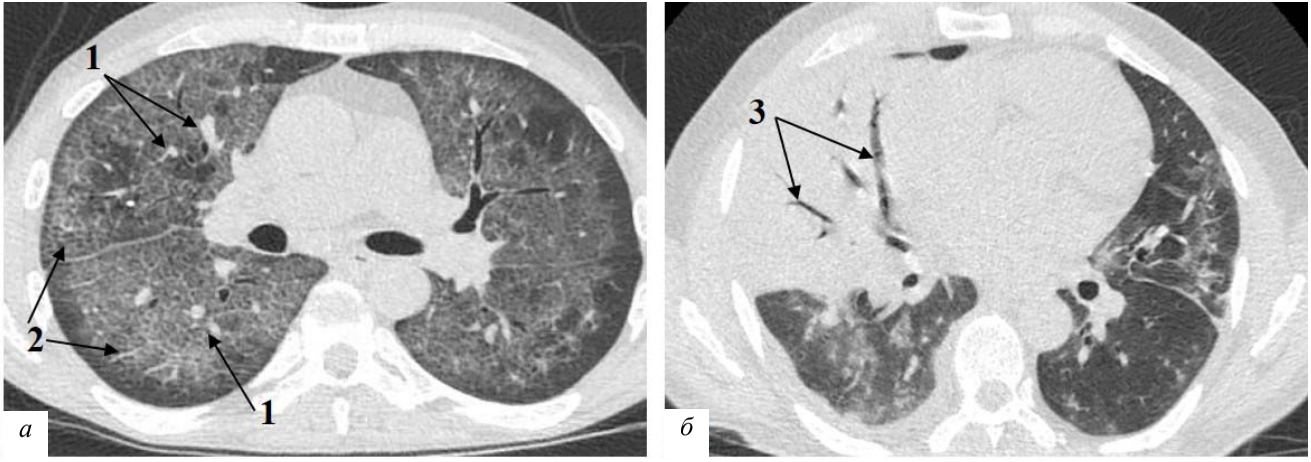


Рис. 4.13. Уплотнение легочной ткани на компьютерной томограмме

а – симптом «матового стекла». На фоне уплотнения легочной ткани можно увидеть проходящие сосуды (*1*). На фоне «матового стекла» заметны утолщенные внутридольковые и междольковые перегородки, образующие сеть – симптом «булыжной мостовой» (*2*);

б – симптом консолидации. Уплотненная ткань более светлая, чем при симптоме «матового стекла» (т.е. более плотная). На фоне консолидации видна воздушная бронхограмма (*3*)



Рис. 4.14. Полость (стрелка) у пациента с деструктивной пневмонией

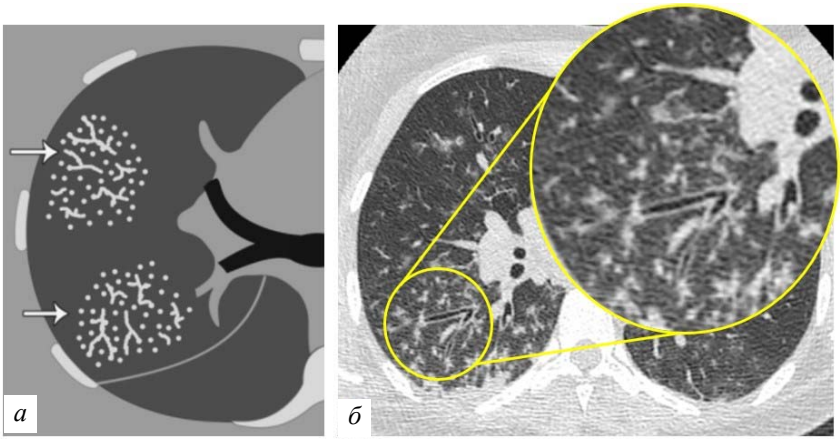


Рис. 4.16. Инфекционный бронхиолит. Симптом «дерева в почках» [по Winningham P.J. с колл., 2017, с изм.]



Рис. 4.18. Компьютерно-томографический снимок, реконструкция в коронарной плоскости: ателектаз сегментов верхней доли правого легкого (*объяснение в тексте*)



Рис. 4.19. Долевое бронхолегочное поражение у ребенка с туберкулезом внутригрудных лимфоузлов



Рис. 4.20. Компьютерная томограмма органов грудной клетки мальчика 5 лет с тяжелой бронхиальной астмой: ателектаз (участок затенения легочной ткани в форме треугольника, направленный основанием к сердцу) и бронхоэктазы (небольшие округлые просветления в этом участке) средней доли, косвенные КТ-признаки облитерирующего бронхиолита (негомогенность вентиляции, мозаичность перфузии по типу «контурной карты»), подтвержденного при биопсии легких

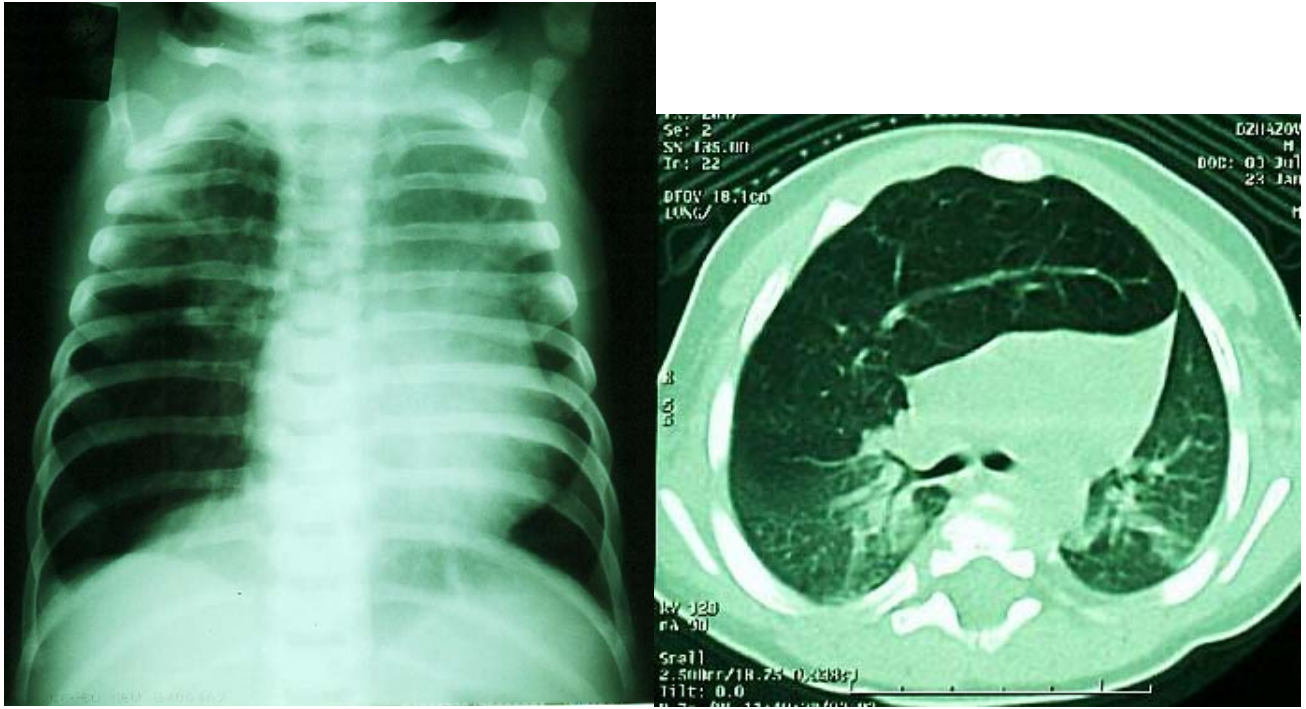


Рис. 4.22. Врожденная лобарная эмфизема: *слева* – обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (повышение прозрачности, отсутствие легочного рисунка в нижних отделах правого легкого, смещение средостения влево, уплощение диафрагмы); *справа* – компьютерная томограмма (вздутие средней доли правого легкого, сниженная плотность сосудов, передняя грыжа средостения)

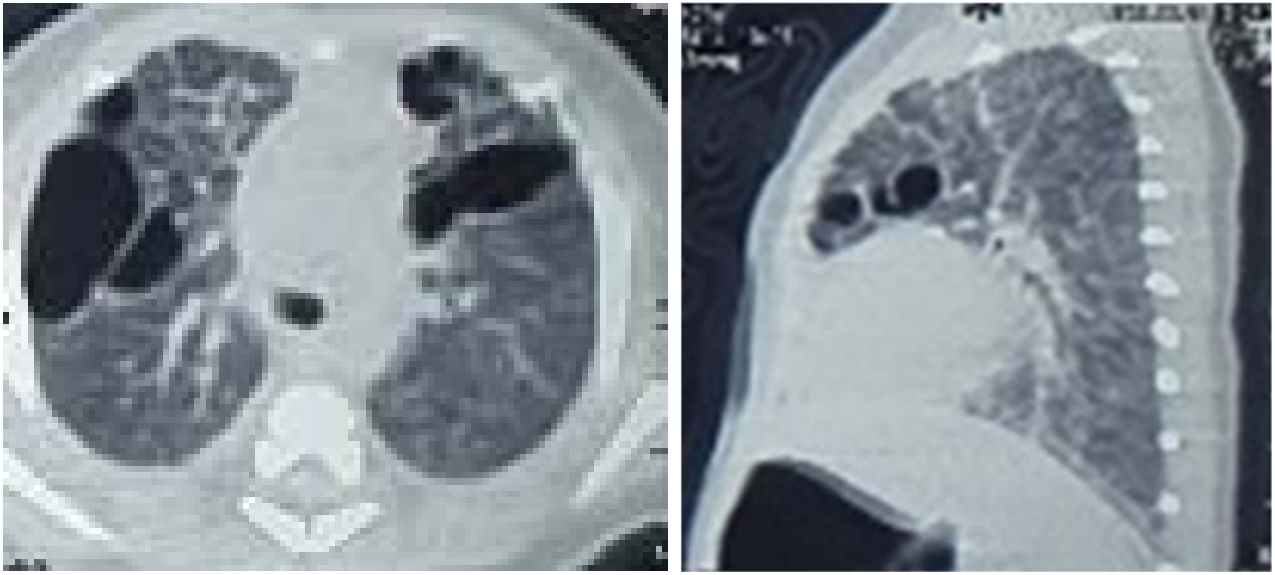


Рис. 4.23. Компьютерная томограмма органов грудной клетки новорожденного ребенка, перенесшего тяжелую меконеальную аспирацию, длительно находившегося на ИВЛ: воздушные полости с пристеночными точечными линейными структурами, представляющими собой сосудисто-бронхиальный пучок (персистирующая интерстициальная эмфизема легких)

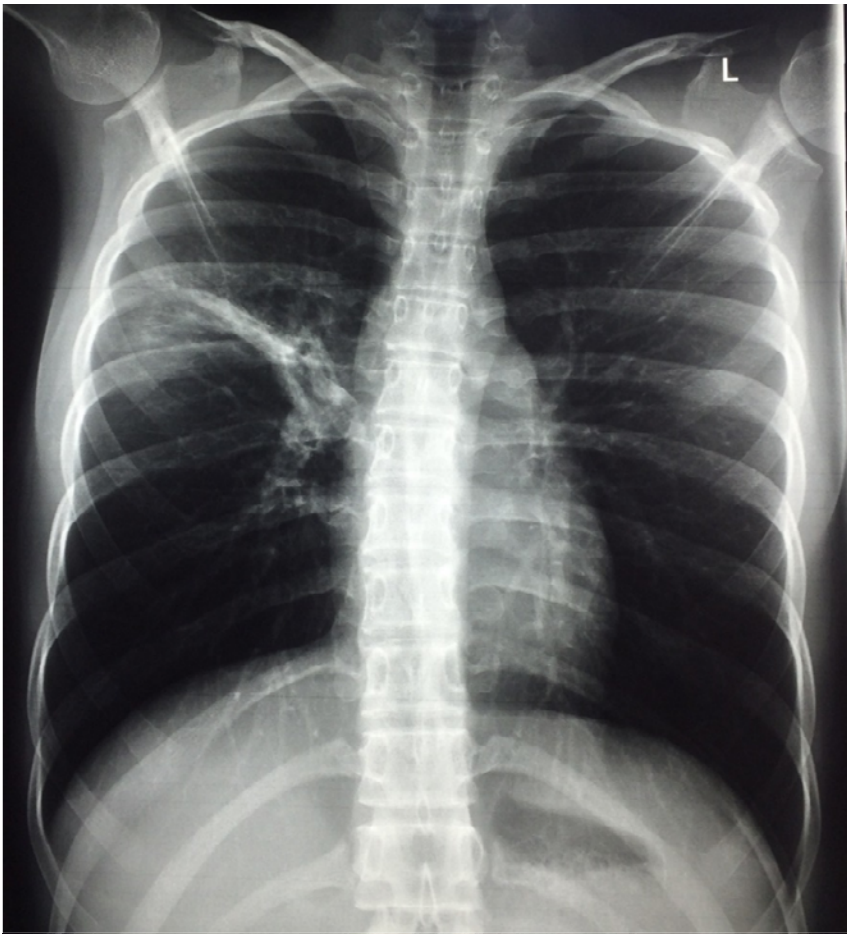


Рис. 4.25. Рентгенограмма органов грудной клетки девушки 16 лет с микоплазменной пневмонией: перисциссурит (инфильтрат вдоль междолевой плевры в правом легком)

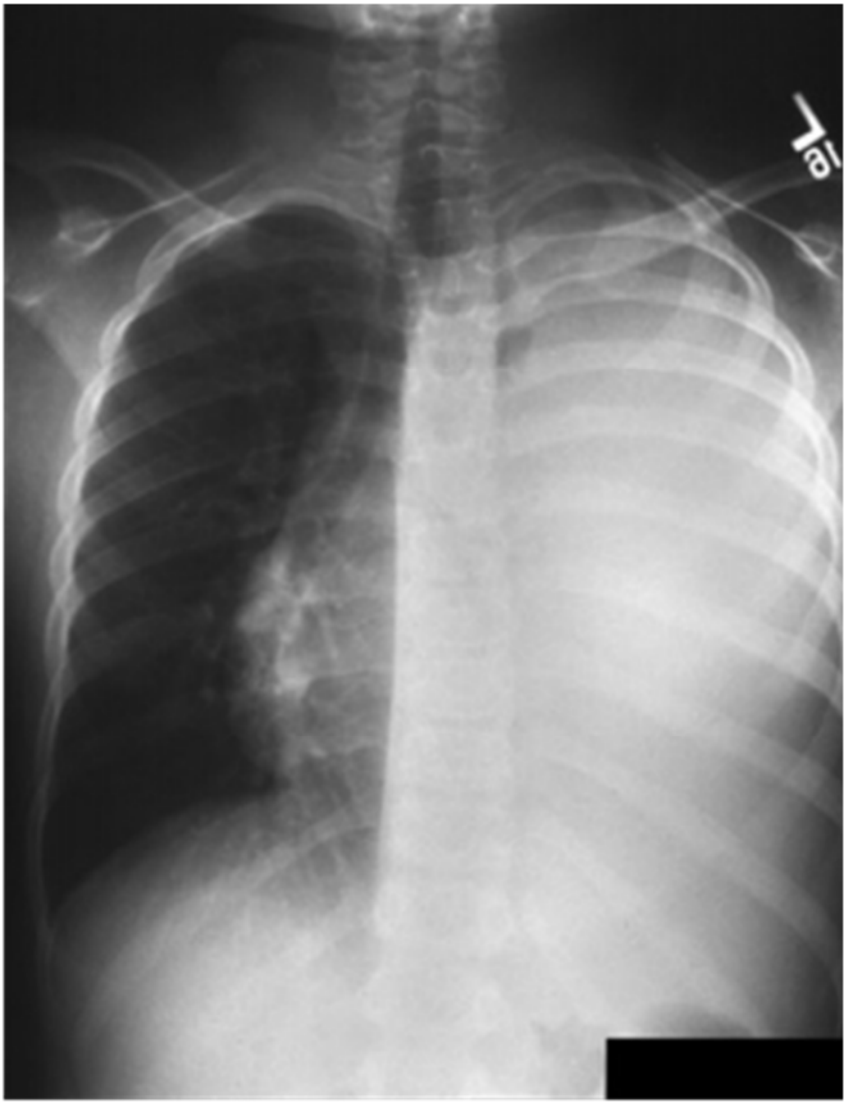


Рис. 4.26. Левосторонний экссудативный плеврит у девочки 11 лет с туберкулезом: затемнение левого легочного поля, смещение средостения вправо

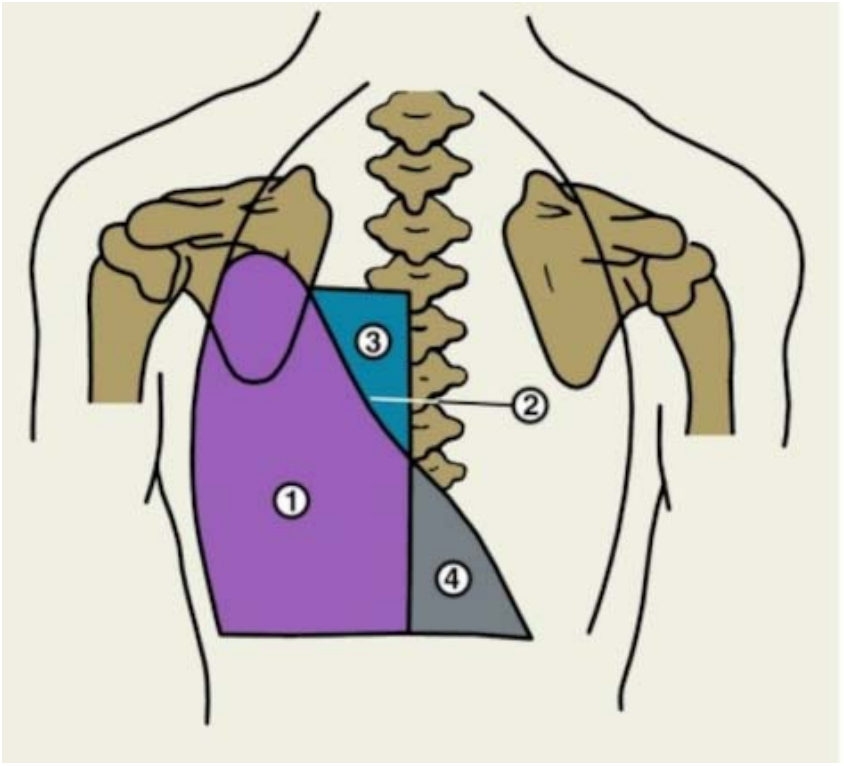


Рис. 4.27. Результаты перкуссии при экссудативном плеврите:
1 – часть плевральной полости, заполненная жидкостью (притупленный или тупой перкуторный звук), *2* – линия Эллиса – Дамуазо – Соколова, *3* – треугольник Гарленда (тимпанический перкуторный звук над зоной ателектаза), *4* – треугольник Раухфуса–Грокко (притупленный перкуторный звук)

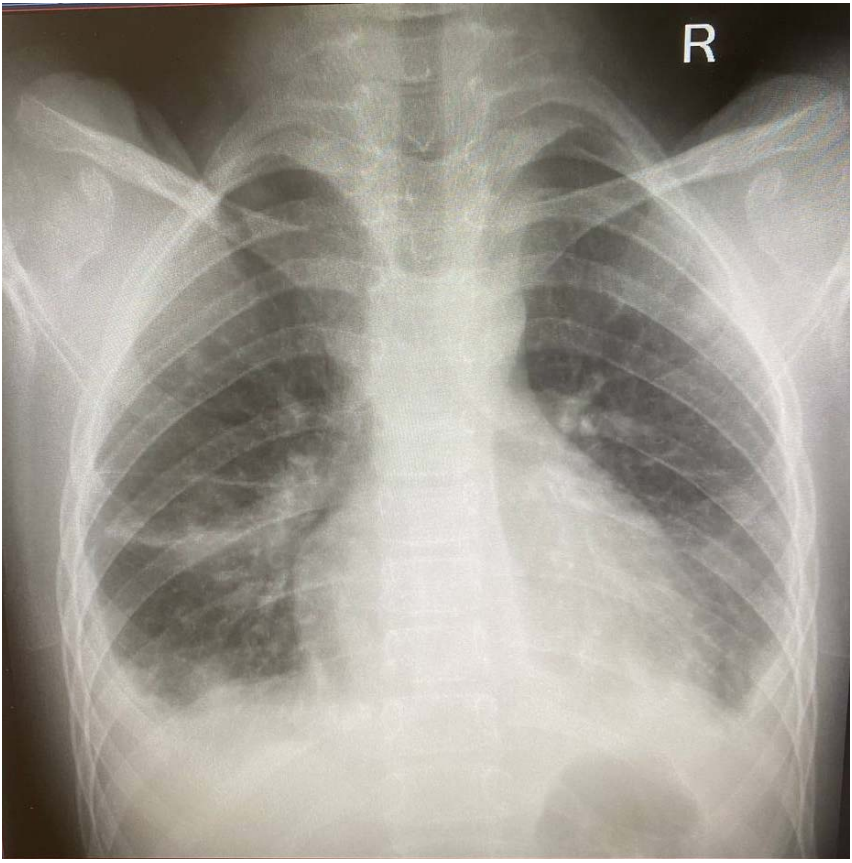


Рис. 4.28. Рентгенограмма органов грудной клетки в положении стоя у девочки с саркомой Юинга: двусторонний плевральный выпот (симптом «полумесяца» с двух сторон)

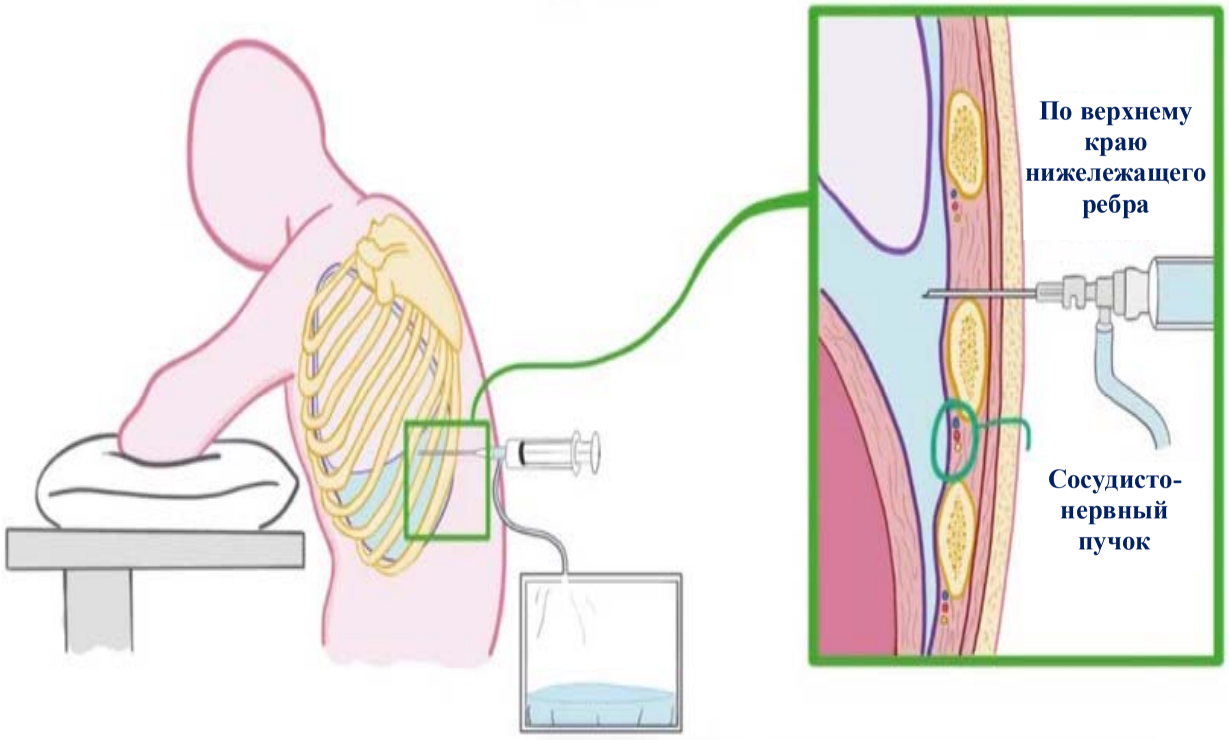


Рис. 4.29. Техника проведения плевральной пункции

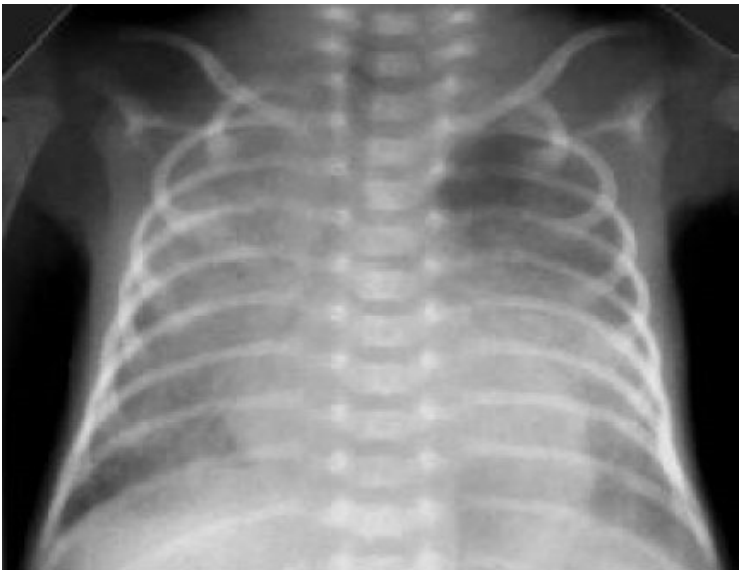
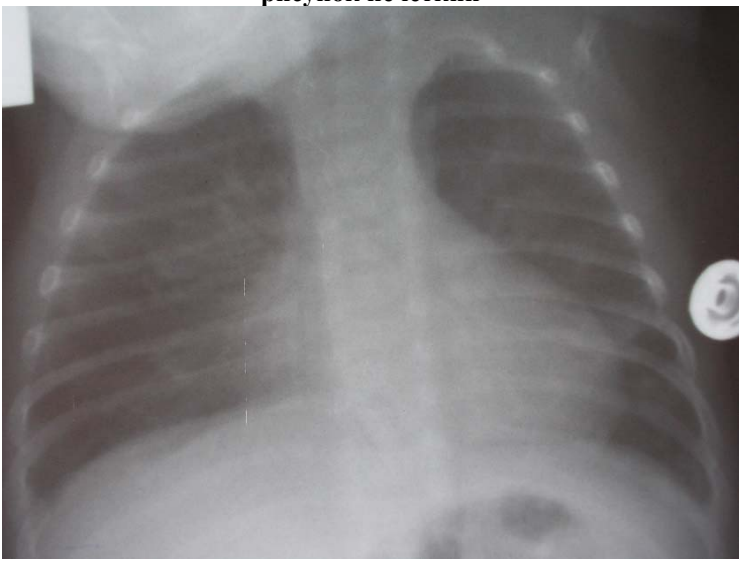
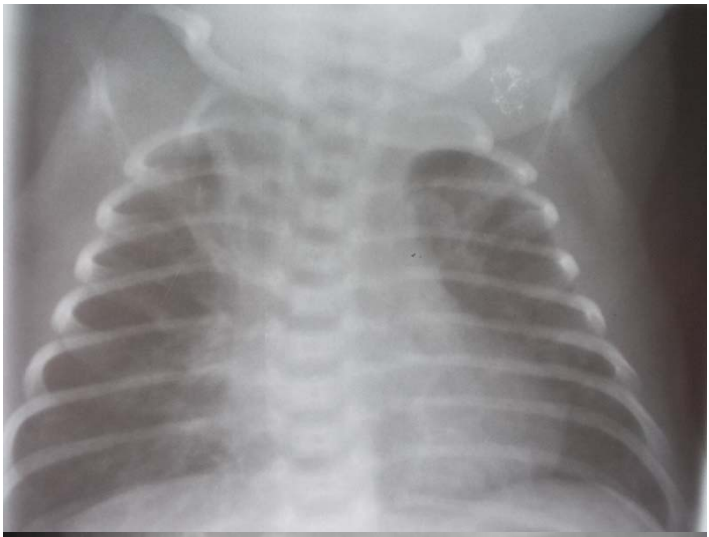


Рис. 4.30. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с ОРДС. Визуализируются слабоинтенсивные затенения верхней и средней долей правого легкого и нижней доли левого легкого. На фоне затенений дифференцируются более плотные участки, симптом «воздушной бронхограммы»; сосудисто-интерстициальный рисунок нечеткий

а



б



в

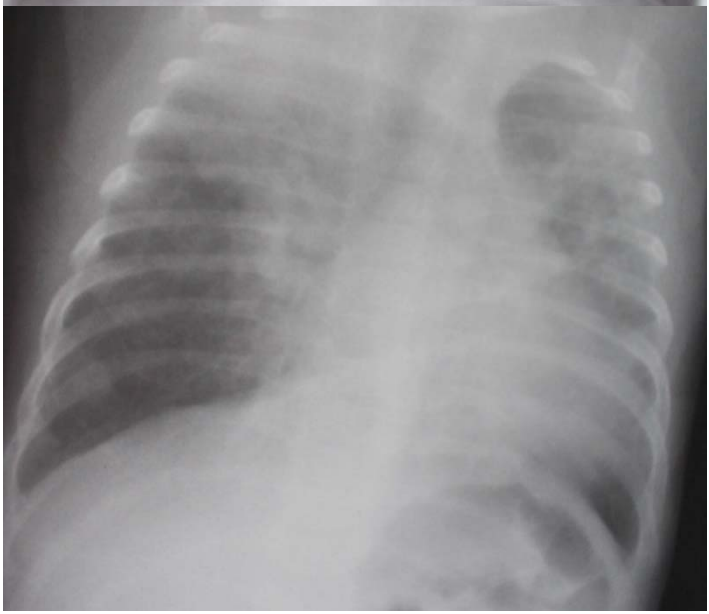


Рис. 4.31. Обзорные рентгенограммы недоношенных детей первого полугодия жизни со среднетяжелым и тяжелым РСВ-бронхиолитом:
а – снижение прозрачности легочных полей в прикорневых отделах, эмфизематозное вздутие легочной ткани;
б – ателектазы в верхних отделах правого легкого; *в* – инфильтративные изменения в верхних отделах правого и левого легкого

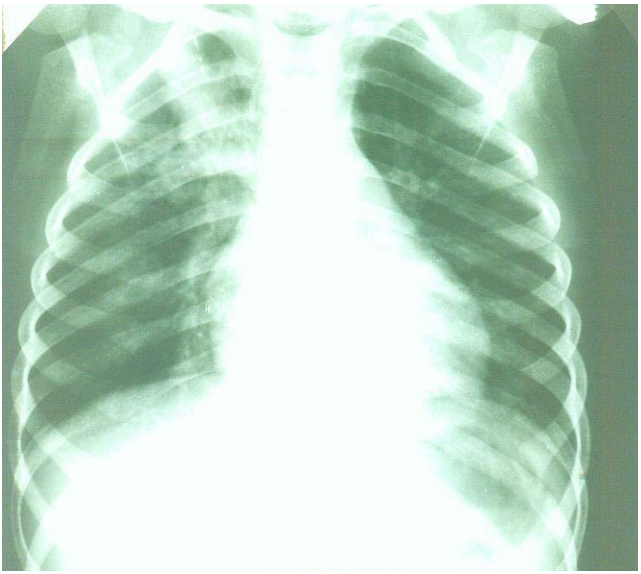
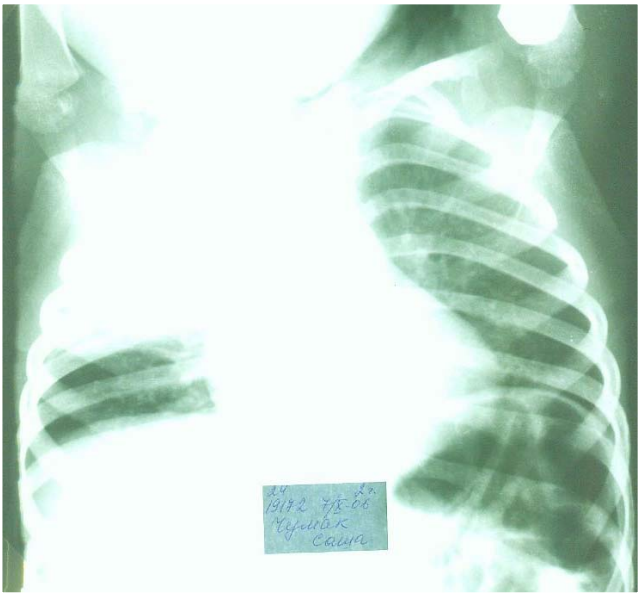


Рис. 4.32. Сегментарная пневмония в верхней доле правого легкого (инфильтрация с неровными контурами в форме двояковогнутой линзы)

а



б



в

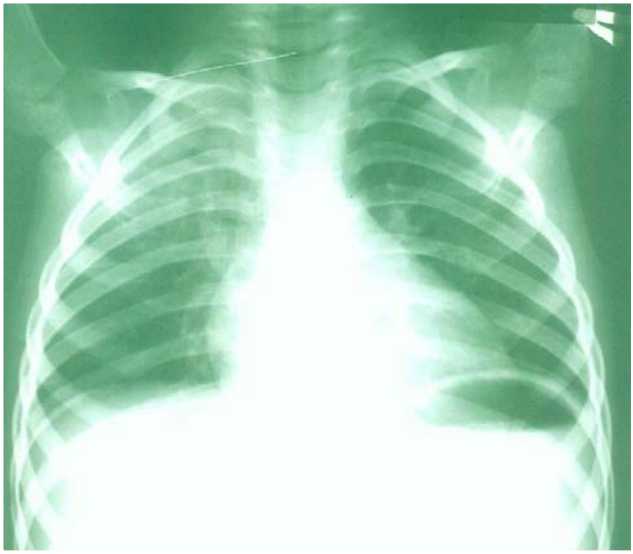
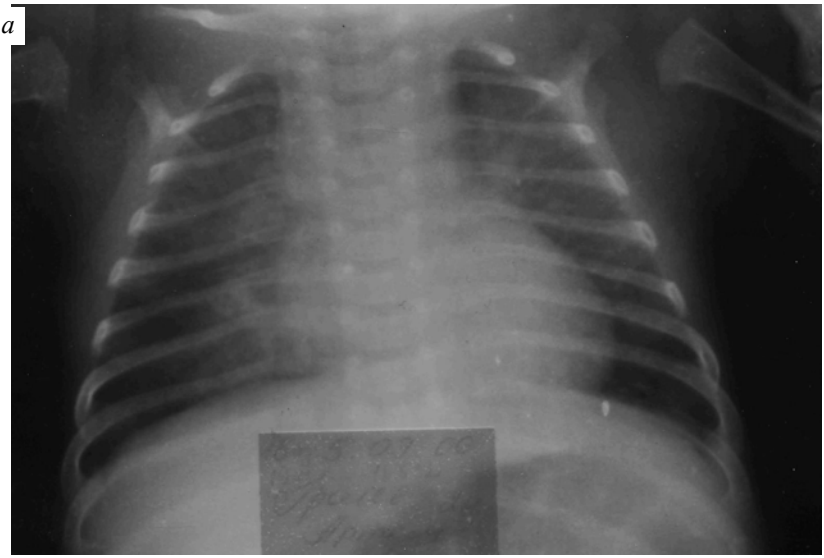


Рис. 4.33. Долевая пневмония верхней доли правого легкого у 2-летнего ребенка: *а* – стадия инфильтрации; *б* – стадия рассасывания инфильтрации; *в* – стадия интерстициальных изменений *(объяснение в тексте)*

а



б

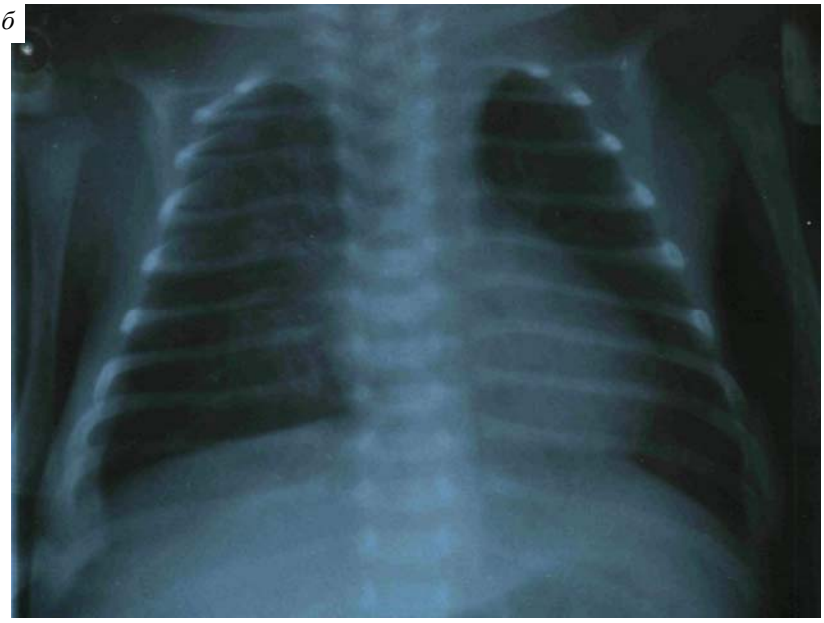


Рис. 4.34. Рентгенограмма органов грудной клетки грудного ребенка с сегментарным отеком легких при ОРВИ:
а – первый день болезни; *б* – третий день болезни *(объяснение в тексте)*

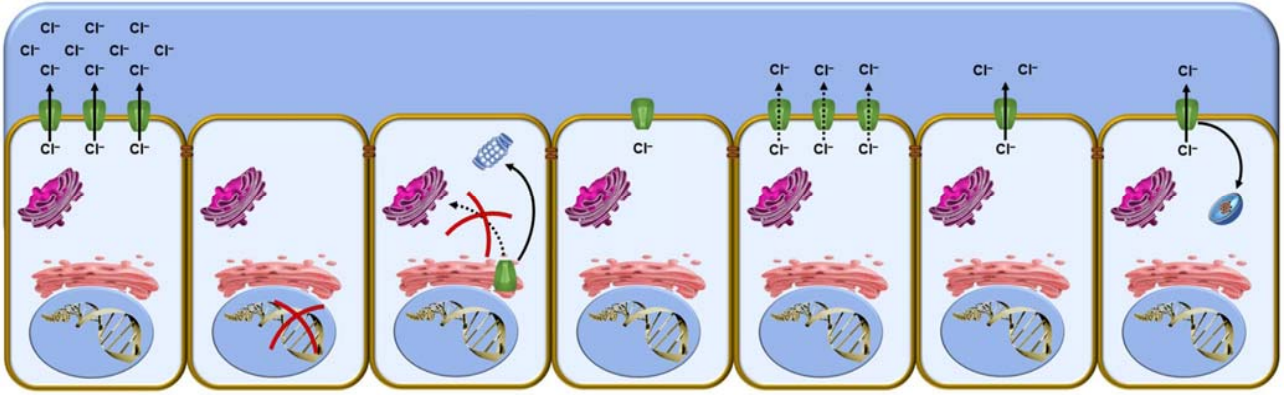
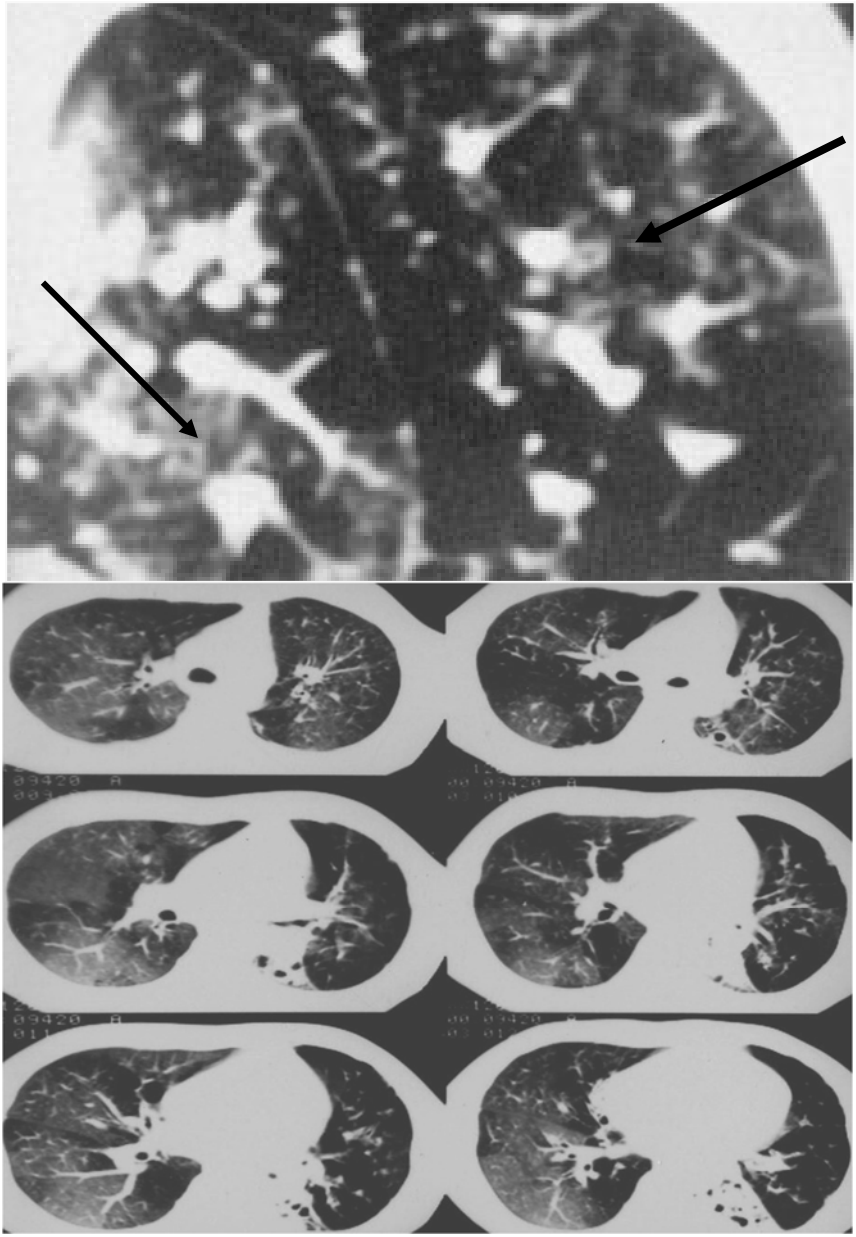


Рис. 4.36. Распределение мутаций по классам в зависимости от функции белка МВТР (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)



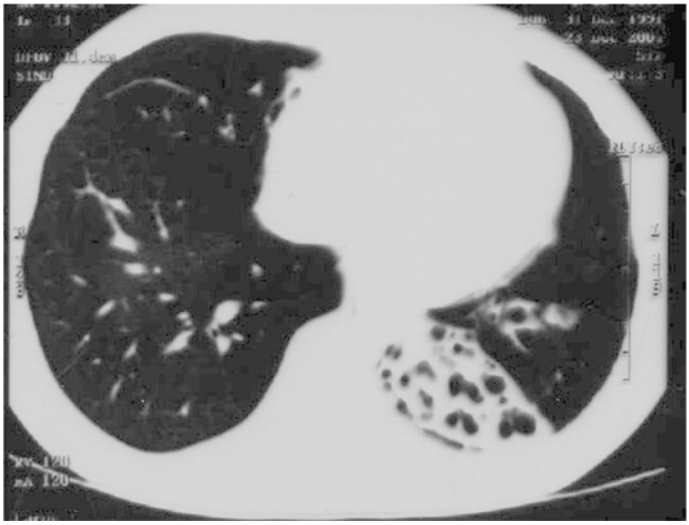


Рис. 4.37. Компьютерные томограммы детей с постинфекционным облитерирующим бронхиолитом:
а – сужение просвета и утолщение стенки мелких бронхов (*указано стрелками*); *б* – при сканировании на выдохе распространенная негомогенность вентиляции, мозаичность перфузии легочной ткани; *в* – повышение воздушности легочной ткани, фиброателектаз нижней доли левого легкого, бронхоэктазы в нижней доле левого легкого и в средней доле правого легкого



Рис. 4.38. Компьютерная томограмма ребенка с НЭКГМ
(объяснение в тексте)

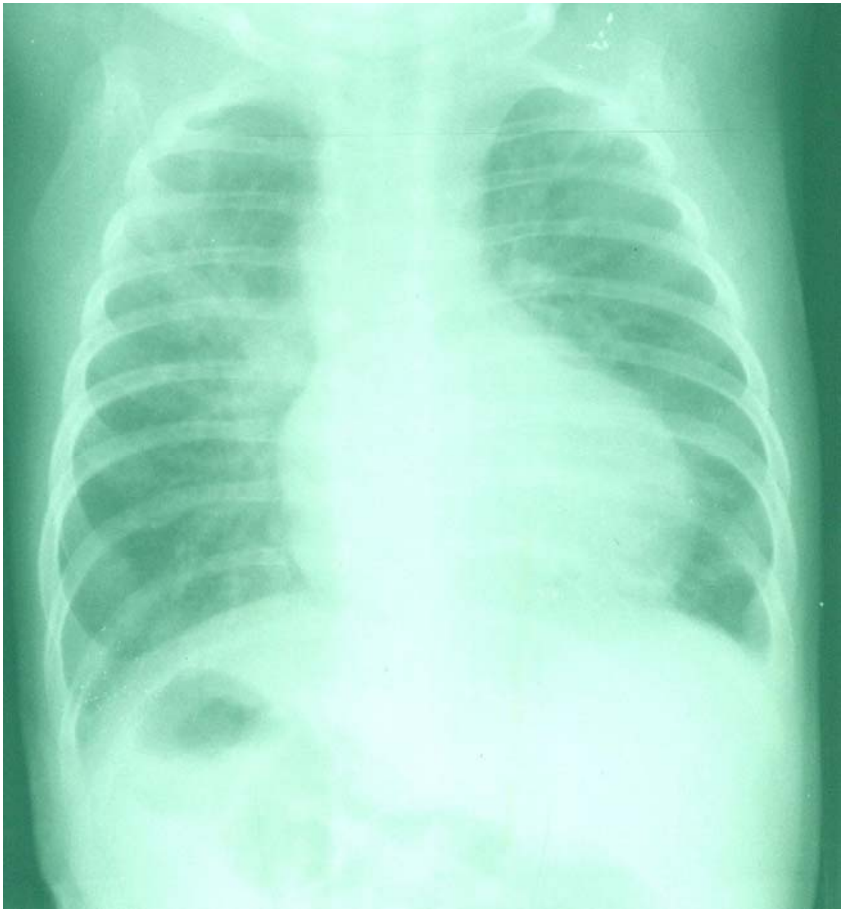


Рис. 4.39. Рентенограмма органов грудной клетки новорожденной девочки, рожденной от близкородственного брака, с неонатальным РДС, дефектом межжелудочковой перегородки, синдромом Зиверта–Картагенера. Тень средостения срединно расположена, снижение пневматизации в прикорневых отделах, пневмоническая инфильтрация в верхних отделах правого легкого, газовый пузырь желудка расположен справа, печень – слева (situs ambiguous)

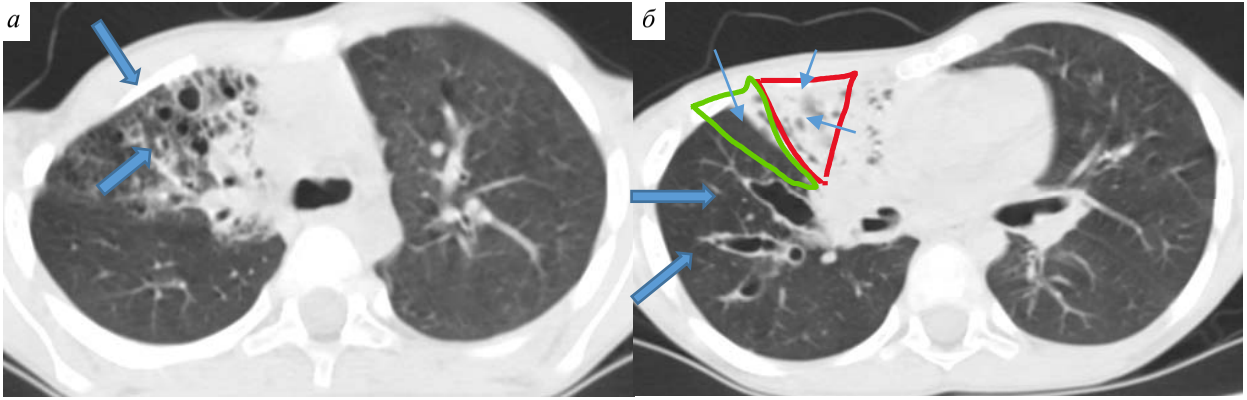
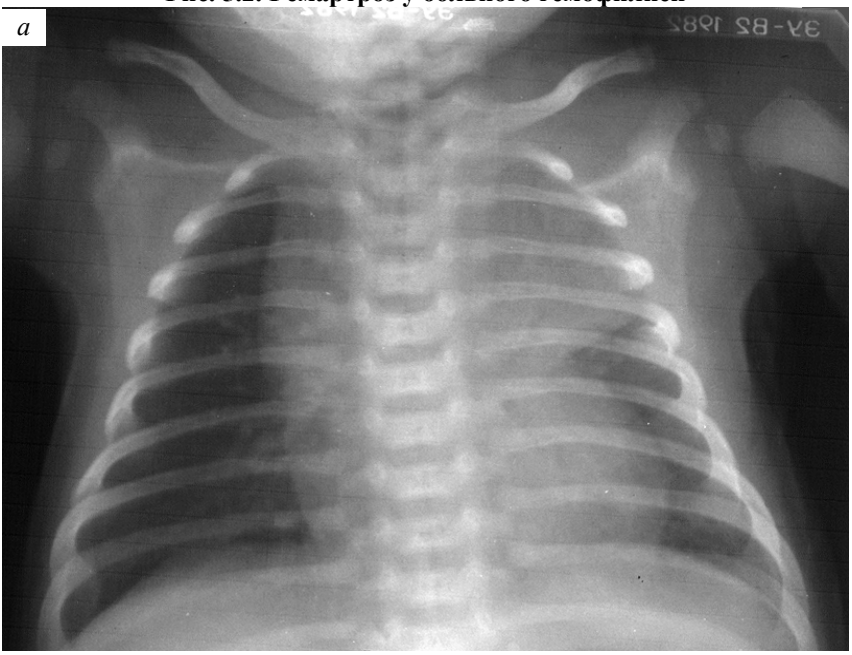


Рис. 4.40. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента с первичной цилиарной дискинезией. Определяются крупные бронхоэктазы в верхней доле правого легкого (*толстые стрелки, а, б*); на рис. *б* видны ателектаз средней и ателектаз сегмента 2-й верхней доли правого легкого с бронхоэктазами, частично заполненными секретом (*тонкие стрелки*)



Рис. 5.2. Гемартроз у больного гемофилией

а



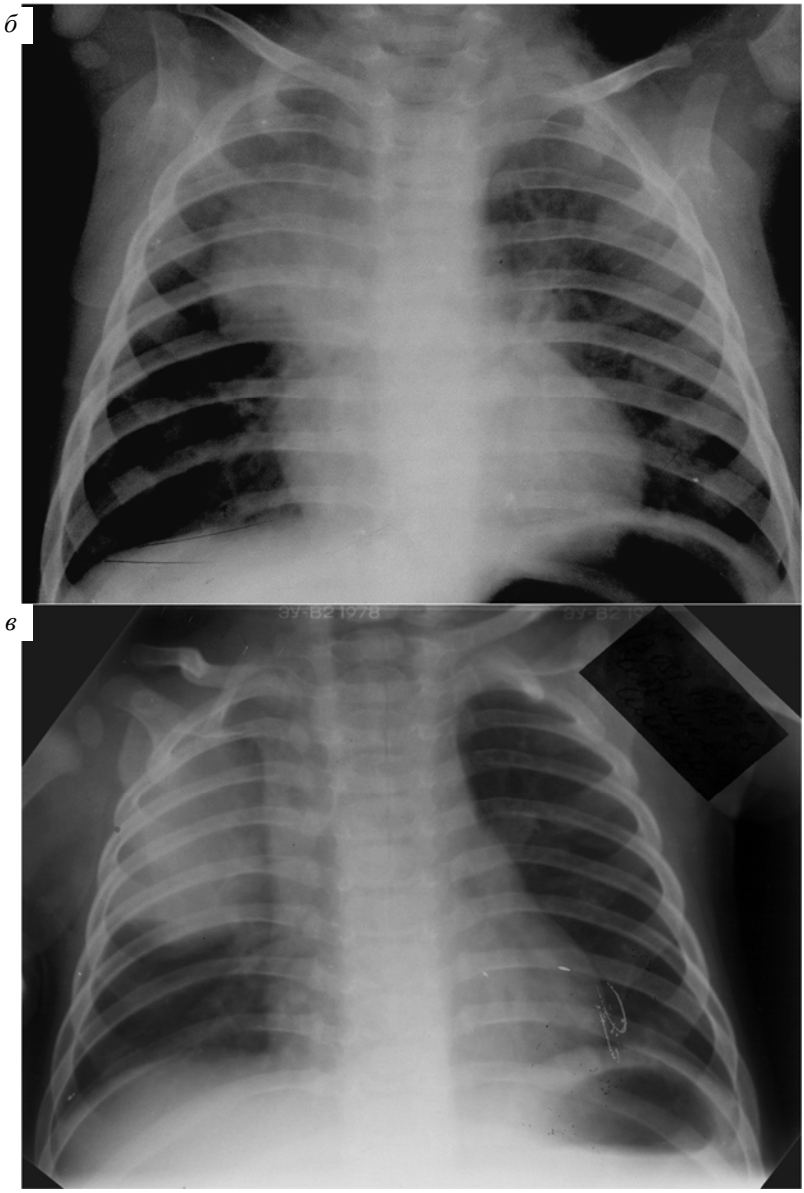


Рис. 5.4. Тимомегалия на рентгенограмме органов грудной клетки: *а* – в начале заболевания; *б* – через неделю после перенесенного заболевания; *в* – через три месяца после перенесенного заболевания (у разных пациентов)



Рис. 5.7. Петехиально-пятнистый тип кровоточивости при иммунной тромбоцитопении

Клиническая картина и диагностика

Диагностические критерии бактериальной внебольничной пневмонии

В табл. 4.62 представлены клинические и лабораторно-инструментальные диагностические критерии и признаки бактериальной ВП у детей в зависимости от возраста.

Таблица 4.62

Диагностические критерии и признаки бактериальной внебольничной пневмонии

Этапы и методы диагностики	Диагностические критерии и признаки
Анамнез и жалобы	Острое заболевание, развившееся вне стационара или диагностированное в течение 48 часов от момента госпитализации Лихорадка более 38 °С более 3 дней Вторая волна лихорадки после нормальной или субфебрильной температуры тела Снижение аппетита, отказ от еды, вялость Острый (до 3 недель) кашель (сухой или чаще влажный – у детей в возрасте до 7 лет, продуктивный – у детей в возрасте старше 7 лет) Смешанная одышка (затруднен как вдох, так и выдох) Боль в грудной клетке Боль в животе (при нижнедолевой локализации, плевропневмонии, выраженной одышке)
Осмотр	Тахипноэ (частота дыхательных движений в зависимости от возраста): – 0–2 мес. ≥ 60/мин, – 2–11 мес. ≥ 50/мин, – 1–5 лет ≥ 40/мин, – 5–10 лет ≥ 30/мин, – старше 10 лет ≥ 20/мин Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания: втяжения уступчивых мест грудной клетки, крякхтящее дыхание, западение грудины, участие крыльев носа в акте дыхания, кивательные движения головой при дыхании Инфекционный токсикоз Цианоз

Окончание табл. 4.62

Этапы и методы диагностики	Диагностические критерии и признаки
Пальпация	Усиление голосового дрожания – при инфильтрации легочной ткани Ослабление голосового дрожания – при наличии плеврального выпота, эмпиеме плевры
Перкуссия	Укорочение перкуторного звука
Аускультация	Локальное ослабление дыхания или бронхиальное дыхание Локальные влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация Асимметрия влажных хрипов (характерна для микоплазменной пневмонии) Отсутствие диффузных свистящих и влажных мелкопузырчатых хрипов Шум трения плевры Тахикардия
Пульсоксиметрия	$SpO_2 < 96$ % (в особенности – < 93 %)
Общий анализ крови	Лейкоцитоз ($\times 10^9$/л) в зависимости от возраста: – 0–7 дней > 34, – 7 дней – 1 месяц > 19,5, – 1 месяц – 1 год > 17,5, – 2–5 лет – > 15,5, – 6–12 лет – > 13,5, – 13–18 лет – > 11 Нейтрофилез
Биохимический анализ крови	С-реактивный белок > 30 мг/л Прокальцитонин > 0,5 нг/мл
Обзорная рентгенография органов грудной клетки*	Инфильтрация легочной ткани (консолидация в сочетании с симптомом «воздушной бронхограммы») Плевральный выпот Полости (признак абсцесса легкого)

Примечание: *проводится в прямой проекции и в боковой проекции со стороны поражения, при неясной стороне поражения – в правой боковой проекции.

Особенности клинических проявлений пневмонии в зависимости от клинико-морфологической формы

В табл. 4.63 приведена сравнительная характеристика данных объективного осмотра при очаговой пневмонии (бронхопневмонии) и долевой пневмонии (плевропневмонии).

Таблица 4.63

Сравнительная характеристика данных объективного осмотра у пациентов с очаговой и долевой пневмонией [по Ройтбергу Г.Е., Струтынскому А.В., 2015]

Признак	Очаговая пневмония (бронхопневмония)	Долевая пневмония (плевропневмония)
Осмотр		
Положение в постели	Активное, реже вынужденное	Вынужденное на спине или на больном боку
Отставание больной стороны грудной клетки в акте дыхания	Нехарактерно	Характерно, при сохранении симметричности грудной клетки
Пальпация		
Локальная болезненность грудной клетки	Нехарактерна	Характерна, связана с воспалением париетальной плевры
Усиление голосового дрожания	Нехарактерно	Характерно
Перкуссия		
Притупление перкуторного звука	Выражено в меньшей степени, иногда отсутствует	Выраженное притупление звука с тимпаническим оттенком
Аускультация		
Тип дыхания при аускультации	Чаще ослабленное дыхание	Ослабленное везикулярное, бронхиальное
Побочные дыхательные шумы	Мелкопузырчатые влажные хрипы, выслушиваются преимущественно на протяжении всего вдоха	Крепитация, возникает на высоте глубокого вдоха и не изменяется при кашле

Окончание табл. 4.63

Признак	Очаговая пневмония (бронхопневмония)	Долевая пневмония (плевропневмония)
Усиление бронхофонии	Нехарактерно	Характерно
Шум трения плевры	Нехарактерен	При вовлечении плевры

Особенности микоплазменной пневмонии

С клинической точки зрения важно выделять пневмонии, которые вызываются *Mycoplasma pneumoniae.* Их терапия отличается от терапии других пневмоний, вызванных внеклеточными бактериями (пневмококком, стафилококком, гемофильной палочкой и др.), так как на микоплазм не действуют β-лактамные антибиотики из-за отсутствия у данных мембранных патогенов клеточной стенки. Микоплазменные пневмонии поражают вновь организованные коллективы детей или подростков, находящихся в тесном контакте; для заболеваний данной этиологии характерен эпидемический подъем заболеваемости в среднем раз в 4 года. Примерно в четверти случаев возможна смешанная инфекция с пневмококком, что требует проведения антибактериальной терапии одновременно β-лактамами и макролидами. Для респираторного микоплазмоза чрезвычайно характерен синдром первичного инфицирования в виде синдрома крупа (острого обструктивного ларингита), через 10–14 дней после которого развивается обструктивный бронхит, а затем пневмония. Различия между типичными бактериальными и микоплазменными пневмониями представлены в табл. 4.64.

Таблица 4.64

Симптомы типичных и микоплазменных пневмоний [по Таточенко В.К., 2018, с изменениями и дополнениями]

Симптомы и признаки	**Типичные пневмонии**	**Пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae***
Возраст	Все возраста	В основном старше 5 лет
Начало болезни	Острое, возможно после ОРВИ	Постепенное, после обструктивного ларингита, обструктивного бронхита
Лихорадка	Часто с ознобом	Чаще без озноба, субфебрилитет
Кашель	Влажный, продуктивный	Сухой
Признаки тяжести состояния пациента	Обычны	Состояние нетяжелое, несмотря на возможно стойкую лихорадку
Конъюнктивы	Не гиперемированы	Сухие красные, как при ОРВИ
Данные при перкуссии легких	Локальное притупление перкуторного звук	Коробочный перкуторный звук
Хрипы при аускультации легких	Непостоянные, влажные мелкопузырчатые, локальные	Диффузные, асимметричные влажные мелкокопузырчатые, возможные сухие свистящие
Маркеры бактериальной инфекции (лейкоцитоз, нейтрофилез, С-реактивный белок, прокальцитонин)	Повышены	Не повышены
Инфильтрат на рентгенограмме органов грудной клетки	Обычно гомогенный, плотный	Обычно негомогенный, неплотный, перисциссурит (рис. 4.25 на вклейке)
Ответ на β-лактамные антибиотики	Быстрый	Отсутствует

Значение эпидемиологических, клинических и лабораторных данных для предположения об этиологии пневмонии

Определенную помощь для прогнозирования этиологии пневмонии может оказать тщательное изучение эпидемиологического анамнеза, результатов осмотра, общего и биохимического анализа крови (табл. 4.65).

Таблица 4.65

Данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы, результаты лабораторно-инструментальных исследований и вероятная этиология пневмонии

Признак	Вероятный возбудитель
Данные эпидемиологического анамнеза и сопутствующие заболевания	
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе	*Streptococcus pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*
Вспышка заболевания пневмонией во время эпидемии гриппа	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* Вирусно-бактериальные ассоциации
Вспышка заболевания пневмонией в приютах, домах ребенка	*Streptococcus pneumoniae*
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	*Legionella pneumophila*
Муковисцидоз	*Pseudomonas aeruginosa* *Burkholderia cepacia*
Предшествующие госпитализации в ОРИТ	*Pseudomonas aeruginosa*
Первичная цилиарная дискинезия	*Haemophilus influenzae*
Недавний контакт с птицами	*Chlamydia psittaci*
Контакт с грызунами	*Francisella tularensis* Хантавирусы (хантавирусный легочный синдром)
Недавний контакт с кошками, крупным рогатым скотом, овцами, козами	*Coxiella burnetii* (лихорадка Q)
Контакт с экскрементами летучих мышей	*Histoplasma capsulatum*

Продолжение табл. 4.65

Признак	Вероятный возбудитель
Сахарный диабет, диабетический кетоацидоз	*Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus*
Ветряная оспа	*Streptococcus pyogenes*
Внутривенное употребление наркотиков	*Staphylococcus aureus*
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Бактерии семейства *Enterobacteriacaea*
Дисфагия, аспирация	Анаэробы
Недоношенность	*Pneumocystis jirovecii* РСВ
ВИЧ-инфицирование (ранние стадии)	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Mycobacterium tuberculosis*
ВИЧ-инфицирование (поздние стадии)	Возбудители, характерные для ранних стадий *Pneumocystis jirovecii* *Cryptococcus spp.* *Histoplasma spp.* *Aspergillus spp.* Атипичные микобактерии (особенно *Mycobacterium kansasii*) *Pseudomonas aeruginosa* *Haemophilus influenzae*
Клинические признаки	
Апноэ у недоношенного младенца	РСВ
Сухой, навязчивый, коклюшеподобный кашель	*Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydophila pneumoniae* РСВ *Pneumocystis jirovecii*
Кашель с гиперемией лица, рвотой после кашлевых пароксизмов	*Bordetella pertussis* *Bordetella parapertussiis*
Кашель «стаккато» (итал. – быстро, отрывисто)	*Chlamydia trachomatis*
Фарингит	*Mycoplasma pneumoniae* *Streptococcus pyogenes*
Конъюнктивит	*Chlamydia trachomatis*
Артериальная гипотензия	*Streptococcus pneumoniae* (крупозная пневмония)

Окончание табл. 4.65

Признак	Вероятный возбудитель
Бронхиальная обструкция	РСВ, риновирус и другие респираторные вирусы *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydophila pneumoniae* *Haemophilus influenzae*
Герпетические высыпания на губах (на стороне пневмонии)	*Streptococcus pneumoniae* (крупозная пневмония)
Многоморфная экссудативная эритема	*Mycoplasma pneumoniae*
Изменения в общем анализе крови	
Лейкоцитоз > 20–30 $\times 10^9$/л (у детей в возрасте старше 1 месяца)	*Staphylococcus aureus*
Нормальное содержание лейкоцитов	*Mycoplasma pneumoniae*
Лейкопения, лимфоцитоз	*Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* Респираторные вирусы
Лимфопения	*Legionella spp.* *SARS-CoV-2* (COVID-19)
Эозинофилия	*Chlamydia trachomatis* *Pneumocystis jirovecii*
Гемолитическая анемия	*Mycoplasma pneumoniae*
ДВС-синдром	*Streptococcus pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*
Изменения в биохимическом анализе крови	
Гипонатриемия, гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, азотемия, гипоальбуминемия	*Legionella pneumophila*
Гипоальбуминемия, повышение уровня ЛДГ	*Pneumocystis jirovecii*

Лабораторные методы исследования

Общий клинический анализ крови является обязательным методом исследования при подозрении на пневмонию. При бактериальной пневмонии выявляются лейкоцитоз (показатель зависит от возраста, см. табл. 4.62), нейтрофилез, ускорение СОЭ. Чем более выражен лейкоцитоз, тем выше

риск развития деструкции легких. Для микоплазменной, хламидийной и вирусной этиологии ВП лейкоцитоз обычно не характерен. Вместе с тем изменения в общем клиническом анализе крови при ВП обладают низкой диагностической ценностью, как для установления диагноза, так и уточнения этиологии заболевания. Кроме лейкоцитов и нейтрофилов при бактериальной пневмонии, особенно с бактериемией, повышается уровень биохимических маркеров бактериальной инфекции – С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), ИЛ-6 (см. параграф 3.3). Уровень СРБ, ПКТ коррелирует с тяжестью заболевания, распространенностью воспалительной инфильтрации, прогнозом.

В связи с этим данные лабораторные маркеры могут использоваться для подтверждения диагноза пневмонии, особенно при неотчетливой инфильтрации на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки, а также как предиктор развития осложнений. Так, при концентрации СРБ > 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза ВП превышает 90 %, в то время как при концентрации СРБ < 20 мг/л диагноз пневмонии маловероятен. Кроме того, определение СРБ, ПКТ в динамике может быть использовано для оценки эффективности терапии. При микоплазменной, хламидийной, вирусной пневмонии уровни СРБ, ПКТ невысокие.

Исследование плеврального выпота проводится при его наличии и условиях безопасного проведения плевральной пункции (визуализация свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя > 1 см, подробнее см. параграф 4.1.5). При наличии острой дыхательной недостаточности с SpO_2 < 90 % по данным пульсоксиметрии рекомендуется исследование газов крови с определением PaO_2, $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата.

Этиологическая диагностика пневмоний имеет ряд ограничений. Сбор мокроты не всегда удается провести, особенно у детей младшего возраста. В случае удачного сбора мокроты результат посевов придется ожидать несколько суток. Для

установления этиологии пневмонии показательны результаты посева бактерий из стерильных в норме локусов (плевральный экссудат, кровь). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и посевы из зева не информативны из-за высокой частоты носительства.

До 25 % пневмоний у детей протекает с бактериемией, поэтому чувствительность посева крови не велика. Исследование гемокультуры целесообразно проводить у госпитализированных детей с тяжелой пневмонией, а также при развитии осложнений и в случае неэффективности антибиотикотерапии. При пневмококковой бактериемии в случае улучшения состояния пациента на фоне антибактериальной терапии повторное исследование гемокультуры нецелесообразно. Напротив, при выявлении *S. aureus* повторное исследование должно проводиться независимо от результатов лечения. Даже из плеврального экссудата не всегда выявляется возбудитель.

Методы ПЦР позволяют выявлять и идентифицировать бактерии без выделения чистых культур. Их недостаток состоит в невозможности отличить живого возбудителя от погибшего, поэтому контроль эффективности терапии данным методом диагностики не проводят. Определение антигенов пневмококка в моче у детей не проводится в связи с высокой частотой ложноположительных результатов, что объясняется высоким уровнем носоглоточного носительства *S. pneumoniae*.

Выявление антител класса IgM против *M. pneumoniae, C. pneumoniae* с помощью иммуноферментного анализа – метод высокочувствительный, однако данный вид антител появляется спустя некоторое время после начала заболевания. В связи с этим высок риск получения ложноотрицательных результатов в начале заболевания, а ретроспективное выявление данных антител (спустя 10–14 дней от начала заболевания) не всегда несет в себе практическое применение. Определение антител к *Pneumocystis jirovecii,* а также

к герпесвирусам бессмысленно в связи с повсеместным инфицированием в популяции, возможностью определить антитела у большинства обследуемых. Для обнаружения *Pneumocystis jirovecii* может быть использована свободно отделяемая или индуцированная (после ингаляции 3 % раствора NaCl) мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, биоптат. Для подтверждения диагноза обычно используется непосредственная визуализация микроорганизма с помощью различных окрасок, включая иммунофлюоресценцию, а также ПЦР.

Рентгенологические и другие визуализирующие методы исследования

Рентгенография органов грудной клетки – это «золотой стандарт» в диагностике пневмоний, надежный метод для своевременного подтверждения диагноза, который позволяет определить объем поражения, форму болезни, наличие осложнений, провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, имеющими сходные рентгенологические проявления. Основным методом рентгенологического исследования органов дыхания является рентгенография в двух проекциях – прямой и боковой. Для формирования рентгенологического диагноза пневмонии необходимо исследовать легочные поля. При этом требуется оценить наличие распространенного или ограниченного затенения легочных полей (уплотнение легочной ткани), особенности легочного рисунка, состояние корней легких, наличие распространенного или ограниченного просветления легочных полей (повышение воздушности). Рентгенологическая картина пневмонии определяется типом инфильтрации легочной ткани, ее распространенностью и стадией воспалительного процесса.

Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) при пневмонии наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухосодержащих альвеол, альвеолярных ходов и

респираторных бронхиол. В результате часть легочной ткани становится безвоздушной. Отличительной особенностью является средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, тканевая плотность при КТ, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом «воздушной бронхограммы»).

Интерстициальный тип инфильтрации (симптом «матового стекла») наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств, при этом на рентгенограммах определяется низкая (малая) интенсивность тени уплотненного участка. Более достоверно симптом «матового стекла» определяется при проведении КТ легких. Обычно интерстициальные инфильтраты не имеют отчетливой физикальной симптоматики, могут быть не видны при проведении рентгенографии. Несколько чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях, по сравнению с бактериальными. Вместе с тем установление этиологии пневмонии по рентгенологической картине на основании типа воспалительной инфильтрации, характера и распространенности изменений в подавляющем большинстве случаев невозможно – как альвеолярная, так и интерстициальная инфильтрация возможны и при бактериальных, и при вирусных пневмониях. Исключением может быть плевральный выпот, практически всегда свидетельствующий о бактериальной этиологии пневмонии.

В целом чувствительность рентгенографии органов грудной клетки в выявлении легочных инфильтратов при пневмонии остается относительно невысокой, особенно в начале болезни, другими причинами рентгенонегативной пневмонии могут быть дегидратация, нейтропения, иммунодефицит, пневмоцистная этиология пневмонии. В таких случаях необходимо повторить рентгенографическое исследование или выполнить КТ легких. Плохо визуализируется инфильтрация легочной ткани на рентгенограмме в прямой проекции за тенью сердца, поэтому при подозрении на пневмонию

обязательно должна проводиться рентгенограмма в боковой проекции.

По клинико-морфологическим формам различают очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, долевую и интерстициальную пневмонии.

Очаговая пневмония характеризуется наличием одного или нескольких очагов пневмонической инфильтрации размером 1–2 см на обзорных рентгенограммах, при этом контур тени выпуклый. Очаговый тип инфильтрации отличается неоднородной структурой, состоящей из многочисленных полиморфных очагов с нечеткими контурами, часто сливающихся друг с другом. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутридольковых бронхов на окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония, чаще локализующаяся в нижних долях легких. Двусторонние диффузные изменения, лучше определяемые при КТ в виде центрилобулярных очагов, могут возникать при небактериальной инфекции нижних дыхательных путей (вирусный бронхит, бронхиолит). При бронхопневмонии, как и при бронхите, КТ легких может обнаруживать транзиторную симулирующую бронхоэктазы дилатацию бронхов с быстрой нормализацией их диаметра (от нескольких дней до нескольких месяцев), а также V- и Y-образные расширения бронхиол (симптом «дерева в почках»), свидетельствующий о сопутствующем бронхиолите.

Очагово-сливная пневмония представляет собой неоднородную массивную пневмоническую инфильтрацию, состоящую из нескольких очагов, что может отражать как фазу слияния очагов при воспалении легких, вызванных бактериями с высокой протеолитической активностью, так и разрешения пневмонии. В первом случае она может осложняться развитием легочной деструкции и экссудативным плевритом, эмпиемой плевры.

При *сегментарной пневмонии* границы воспаления повторяют анатомические границы одного сегмента. *Полисегментарная пневмония* характеризуется инфильтрацией, которая

повторяет анатомические границы нескольких сегментов. Контур тени при сегментарной пневмонии вогнутый, такая пневмония часто протекает с уменьшением размеров пораженного участка легкого, ателектатическим компонентом (рис. 4.32 на вклейке). *Долевая (лобарная) инфильтрация* охватывает всю долю легкого. Вариантом течения долевой пневмонии пневмококковой этиологии является крупозная пневмония.

Интерстициальная пневмония характеризуется инфильтрацией по типу «матового стекла», иногда не заметной на обзорных рентгенограммах и лучше выявляемой при проведении КТ. Наряду с негомогенными инфильтратами легочной паренхимы определяются выраженные изменения легочного сосудистого рисунка в интерстиции легких, которые не всегда на обзорных рентгенограммах могут являться отражением интерстициальной инфильтрации, симулировать ее могут микроателектазы либо расширенные лимфатические сосуды.

Диагностика пневмонии должна проводиться с учетом сроков заболевания. Для рентгенологических проявлений неосложненной пневмонии характерна стадийность процесса: стадия инфильтрации, стадия рассасывания инфильтрации и стадия интерстициальных изменений, каждая из которых имеет определенную картину (рис. 4.33 на вклейке).

В *стадии инфильтрации* (первые 7-10 дней болезни) определяется затенение легочной ткани, которое локализуется в периферических отделах сегментов, доли. В определенных участках затенение может быть отграничено межсегментарными или междолевыми перегородками, в смежных сегментах выявляется реакция интерстиция.

Стадия рассасывания инфильтрации (вторая-четвертая неделя болезни) характеризуется уменьшением протяженности и интенсивности инфильтрации, лучшим выявлением симптома «воздушной бронхограммы», возможна визуализация дольковых затенений и очаговых теней различного размера в сочетании с участками легочной ткани обычной или

повышенной пневматизации на фоне усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента.

Для *стадии интерстициальных изменений* (конец второй-четвертой недели), отражающих дренаж лимфы в легочной ткани, характерно отсутствие инфильтративных изменений, на месте инфильтрации выявляются интерстициальные изменения в виде перибронхиальных изменений, сетчатой деформации легочного рисунка, тяжистости, расширения корней легких за счет увеличенных лимфатических узлов. Чем младше возраст ребенка, тем быстрее проходят данные стадии, у детей первых трех лет жизни три указанные стадии проходят за 2-3 недели, у взрослых – за 2 месяца. Кроме того, длительность разрешения инфильтрата зависит от возбудителя: для РСВ-инфекции она составляет 2-3 недели, для пневмококковой пневмонии – 6-8 недель, для аденовирусной – до 12 месяцев. У детей интерстициальная реакция выражена в большей степени, чем у взрослых. Увеличение лимфоузлов корня пораженного легкого может сохраняться длительное время (более месяца) после исчезновения инфильтрации. Если при односторонней локализации пневмонии лимфаденопатия также односторонняя, то после перенесенного бронхита – двусторонняя. Разрешение массивной пневмонической инфильтрации на компьютерных томограммах может происходить еще за более длительный период – у детей грудного возраста в течение 8 месяцев, у взрослых – иногда в течение 2 лет.

Указанная стадийность рентгенологических изменений характерна для бактериальных пневмоний и отсутствует при быстро разрешающихся вирусных. Сегментарную пневмонию необходимо дифференцировать с *сегментарным отеком легких при ОРВИ*, наиболее часто локализующимся в средней доле и характеризующимся быстрой обратной динамикой. На рис. 4.34 (на вклейке) представлены две рентгенограммы органов грудной клетки пациента грудного возраста с ОРВИ с сегментарным отеком легкого, на третий день от начала заболевания снижение пневматизации за счет отека в проекции

средней доли бесследно исчезло. При физикальном исследовании при вирусном поражении легких можно определить укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания, но ключевые и необходимые для установления диагноза признаки пневмонии (дыхательная недостаточность, инфекционный токсикоз) будут отсутствовать (табл. 4.66).

Осложненная пневмония имеет определенные рентгенологические особенности. Реакция плевры может иметь различную степень выраженности – от отека междолевых границ до значительного выпота в плевральной полости на стороне поражения (рис. 4.26 на вклейке). Иногда плеврит присоединяется в ранние сроки и может маскировать инфильтрацию. Фаза инфильтрации при абсцессе легкого характеризуется большей интенсивностью затенения, чем при пневмонии, исчезновением в инфильтрате воздушных просветов бронхов, часто сопровождается увеличением объема пораженного участка легкого. Зоны некроза проявляют себя в виде неоднородной структуры инфильтрата, что лучше видно при выполнении КТ. О фазе распада острого абсцесса легкого, обычно стафилококковой этиологии, будет свидетельствовать округлое толстостенное образование с горизонтальным уровнем жидкости (рис. 4.35). Как последствия воспаления легких могут сохраняться утолщенные межсегментарные и междолевые перегородки, плевральные шварты, деформация контуров диафрагмы, облитерация синусов. Плевральные наложения после метапневмонического плеврита могут сохраняться до 3–4 месяцев.

Исходом пневмонии может являться ограниченный пневмосклероз, который характеризуется стабильным интенсивным неоднородным затенением обычно треугольной формы, занимающим один или несколько сегментов, без отчетливого уменьшения объема. Буллы (синоним: пневматоцеле, рис. 4.35) после деструктивной пневмонии, обычно стафилококковой этиологии, представляющие собой персистирующую интерстициальную эмфизему, подвергаются обратному

Таблица 4.66

Дифференциальная диагностика сегментарной пневмонии и сегментарного отека легких при ОРВИ [по Скугаревской И.О., 1995]

Заболевание		**Сегментарный отек легкого при ОРВИ**	**Сегментарная пневмония**
Возраст больных		Чаще до 2 лет	Любой
Клиническая картина	Общее состояние	Соответствует таковому при ОРВИ	Часто тяжелое
	Дыхательная недостаточность	Обычно отсутствует	Обычно выражена
	Инфекционный токсикоз	Отсутствует или соответствует тяжести ОРВИ	Есть
	Перкуторные изменения	Перкуторный звук легочный, с коробочным оттенком, или притупление соответственно пораженным сегментам легкого	Притупление звука соответственно пораженным сегментам легкого
	Аускультативные признаки	Дыхание жесткое или ослабленное в зоне поражения	Ослабление или бронхиальное дыхание в зоне поражения, могут быть мелкопузырчатые влажные хрипы
	Изменения периферической крови	Лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ	Лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренная СОЭ

Окончание табл 4.66

Заболевание		**Сегментарный отек легкого при ОРВИ**	**Сегментарная пневмония**
Рентгенологические изменения	Преимущественная локализация	II, III или IV, V сегменты правого легкого	Верхняя доля правого легкого (I и II сегменты), нижние доли правого и левого легкого (VIII, IX, X, язычковые сегменты)
	Характер снижения пневматизации	Затенения в пределах одного, реже нескольких сегментов легкого	Массивные инфильтраты в области одного-двух и более сегментов легкого
	Изменения через 3–5 дней	Затенения исчезают, на их месте – усиление сосудистого рисунка	Инфильтративные тени сохраняются

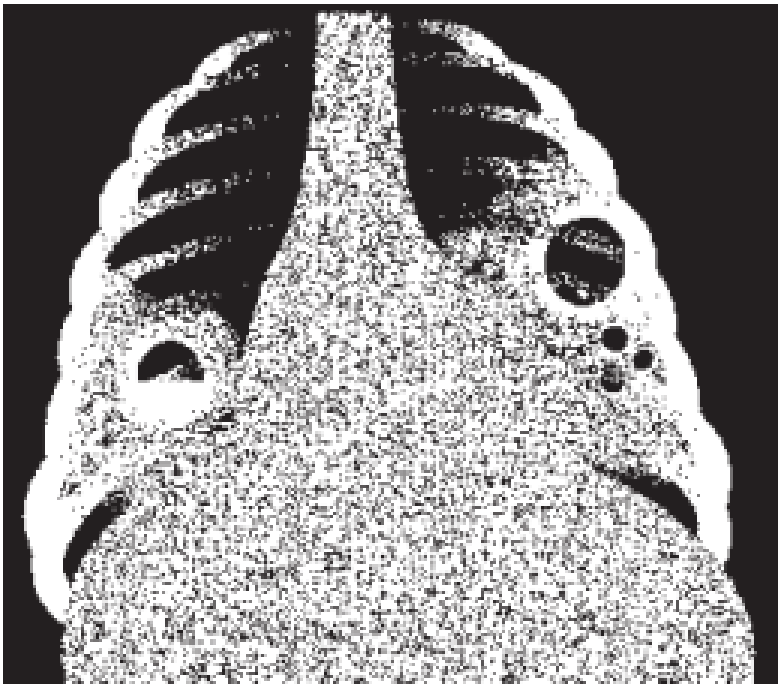


Рис. 4.35. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка со стафилококковой пневмонией (рисунок). На фоне двусторонней пневмонической инфильтрации определяется абсцесс правого легкого (полость с горизонтальным уровнем жидкости), пневматоцеле левого легкого (толстостенные воздушные полости)

развитию, не требуя, как правило, хирургического лечения, если не возникает затруднения дыхания, связанного со сдавлением легкого или прорывом булл в плевральную полость.

В случаях полного эффекта от лечения (см. параграф 3.4) рентгенологический контроль при неосложненных пневмониях необязателен. Необходимо помнить, что рентгенологическое выздоровление всегда отстает от клинического. Констатировать начало разрешения инфильтрации на рентгенограммах органов грудной клетки можно не ранее чем через 7–10 дней от начала заболевания. До этого срока повторные снимки необходимы при неполном эффекте от лечения или

его отсутствии, подозрении на развитие осложнений. Контроль динамики плеврального выпота, плеврита информативнее осуществлять посредством УЗИ плевральных полостей.

Показаниями для КТ легких при пневмонии являются:

– подозрение на развитие осложнений (плевральный выпот, абсцесс легкого, ателектаз, пневмоторакс) при трудности интерпретации рентгенологической картины для решения вопроса о проведении хирургического вмешательства;

– дифференциальная диагностика с врожденным пороком развития легких, интерстициальным заболеванием легких, опухолью;

– рецидивирующая пневмония (инфильтративные изменения возникают в одном и том же месте);

– затяжная пневмония (не разрешающаяся на фоне терапии более 4 недель).

Компьютерная томография у детей не должна использоваться рутинно, так как повышает риск развития онкогематологических заболеваний и опухолей ЦНС. Высокой чувствительностью при осложненной пневмонии (некротизирующая, абсцедирующая пневмонии) обладает МРТ. Затяжная и рецидивирующая пневмония может быть показанием для бронхоскопии.

Дифференциальная диагностика

В табл. 4.67 приведены дифференциально-диагностические признаки заболеваний, протекающих с кашлем и/или одышкой.

Наличие бронхиальной обструкции возможно при вирусной, микоплазменной, хламидофильной пневмонии, редко при пневмонии, вызванной *Haemophilus influenzae*, но в целом практически не встречается при бактериальной пневмонии, бронхиальная обструкция требует исключения альтернативных заболеваний (табл. 4.59). У грудных детей от пневмонии

необходимо отличать не только острый бронхиолит (см. параграф 4.7), но также и сопровождающуюся диффузной крепитацией нейроэндокринную клеточную гиперплазию младенцев (см. параграф 4.11). Пневмонию также необходимо дифференцировать от ряда редких заболеваний – синдрома Хейнера (иммунокомплексное поражение легких вследствие аллергии на белок коровьего молока у грудных детей), эозинофильной пневмонии, гранулематоза с полиангиитом, организующейся пневмонии, саркоидоза, липоидной пневмонии, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдрома Черджа–Стросс), синдрома Гудпасчера, тромбоэмболии легочной артерии, идиопатического гемосидероза легких, гиперсенситивного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита) и других ИЗЛ (см. табл. 4.27), аллергического бронхолегочного аспергиллеза, лекарственного пневмонита, повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами.

Таблица 4.67

Дифференциально-диагностический поиск у ребенка с кашлем или затрудненным дыханием [по Оказание медицинской помощи детям, 2013, с дополнениями]

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза
Пневмония	Кашель и учащенное дыхание Втяжение нижней части грудной клетки Лихорадка Влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация или жесткое дыхание при аускультации легких или притупление перкуторного звука при перкуссии легких Кряхтящее дыхание
Плевральный выпот, эмпиема плевры	Отставание пораженной половины грудной клетки при дыхании «Каменная» тупость перкуторного звука над выпотом Ослабление дыхания над выпотом
Бронхиальная астма	Повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания, часто с нормальной, субфебрильной температурой тела Ночной кашель или кашель, свистящее дыхание при физической нагрузке

Продолжение табл. 4.67

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза
	Улучшение состояния после использования бронходилататоров Отягощенная наследственность по бронхиальной астме или другим аллергическим заболеваниям Сопутствующие атопический дерматит, аллергический ринит
Малярия	Учащенное дыхание у лихорадящего ребенка Выявление плазмодиев малярии в мазке крови или с помощью экспресс-теста Анемия, бледность ладоней Проживание на территории, неблагополучной по малярии, или поездка в этот регион При тяжелой малярии: шумное глубокое (ацидотическое) дыхание, втяжение нижней части грудной клетки Отсутствие патологических шумов при аускультации легких
Тяжелая анемия	Одышка при физической нагрузке Выраженная бледность ладоней Гемоглобин < 60 г/л
Сердечная недостаточность	Повышение давления в яремной вене Смещение верхушечного толчка влево Шум над областью сердца (в некоторых случаях) Ритм галопа Мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких Увеличенная печень при пальпации
ВПС («синего типа»)	Цианоз Изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» Шум в сердце Признаки сердечной недостаточности
ВПС («белого типа»)	Трудности при кормлении ребенка (в том числе при грудном вскармливании), задержка физического развития Изменения сердечного толчка Шум в сердце (в некоторых случаях) Признаки сердечной недостаточности
Туберкулез	Кашель более 2 недель Контакт с больным туберкулезом в анамнезе Задержка физического развития, слабость

Продолжение табл. 4.67

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза
	Положительные реакция Манту, Диаскинтест, квантифероновый тест Рентгенологическое исследование грудной клетки может выявить первичный туберкулезный комплекс, инфильтративный или милиарный туберкулез Незначительный лейкоцитоз с лимфопенией и моноцитозом в общем анализе крови, низкая концентрация СРБ, ПКТ Обнаружение микобактерий туберкулеза при исследовании мокроты у детей старшего возраста Отсутствие быстрого регресса клинических и рентгенологических симптомов на фоне антибиотикотерапии
Коклюш	Приступообразный кашель, сопровождающийся репризами, рвотой, цианозом или апноэ Хорошее самочувствие между приступами кашля Отсутствие лихорадки Отсутствие вакцинации против коклюша в анамнезе
Инородное тело дыхательных путей	Указание в анамнезе на то, что ребенок начал внезапно задыхаться Внезапное появление стридора и одышки Локальные сухие хрипы или локальное ослабление дыхания
Пневмоторакс	Внезапное начало, например, после тяжелой травмы грудной клетки Тимпанический перкуторный звук над пораженной половиной грудной клетки Смещение средостения в здоровую сторону
Пневмоцистная пневмония	2-6-месячный ребенок с центральным цианозом Эмфизематозная грудная клетка Тахипноэ Изменения дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки («снежная буря»), возможно при отсутствии аускультативных нарушений Положительный тест на ВИЧ у матери или у ребенка Отсутствие профилактики бисептолом
Вирусный круп	Инспираторная одышка и стридор Возможно течение кори Лающий кашель Осиплость голоса

Окончание табл. 4.67

Диагноз	Симптомы в пользу диагноза
Дифтерия гортани	Отсутствие вакцинации против дифтерии Инспираторная одышка, стридор Серые налеты в глотке Нарушения ритма сердца

Помочь отличить ряд заболеваний от ВП на первом этапе инструментального исследования помогает уже обзорная рентгенография органов грудной клетки. Так, острая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера), как правило, имеет быструю динамику (в течение 3–4 дней), субплевральную локализацию, характерна «миграция» затенений в пределах обоих легких.

Пневмония в подавляющем большинстве случаев односторонняя, причинами двустороннего снижения пневматизации чаще являются нарушения кровообращения, ИЗЛ. Отек легких, так же как и пневмония, характеризуется развитием затенений в легочной ткани без четких контуров и границ вследствие транссудации в альвеолы, которая носит неинфекционный характер. При отеке возможно быстрое обратное (на фоне диуретической терапии при кардиогенном отеке, ВПС) или нарастающее развитие участков затенений (иногда на протяжении нескольких часов).

Обострение бронхоэктазов может характеризоваться инфильтрацией, однако при ее рассасывании определяются изменения в пораженном участке легкого в виде сближения бронхососудистых элементов легочного рисунка между собой, перибронхиальных изменений. Возникновение повторных пневмоний в одном и том же сегменте или доле всегда требует исключения бронхоэктазов (см. параграф 4.12).

Легочная секвестрация может выглядеть как инфильтративное затенение и иметь клинические проявления, сходные с пневмонией. Наиболее частая локализация этих изменений – нижние отделы легких вблизи позвоночного столба.

Отсутствие стадийности течения пневмонии и стабильность затенения, выявление кистозных структур дают повод для дальнейшего обследования, которое обязательно должно включать рентгеноконтрастное исследование для определения отходящего от аорты к секвестру сосуда.

В 2016 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США был предложен термин «вентилятор-ассоциированные события» у детей, включающие имеющие собственные диагностические критерии: (1) вентилятор-ассоциированное состояние, (2) вентилятор-ассоциированное событие у детей, получающих противомикробные препараты; (3) возможная вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) для разграничения ВАП и таких неинфекционных возможных причин ухудшения состояния пациентов, находящихся на ИВЛ, как отек легких, ателектаз, ОРДС, недавние хирургические процедуры, сепсис, БЛД (табл. 4.68).

Таблица 4.68

Диагностические критерии вентилятор-ассоциированных событий у детей*
[Corcoros N.M., и др., 2016, 2017]

Вентилятор-ассоциированные события	**Диагностические критерии**
Вентилятор-ассоциированное состояние	У пациента после наблюдающегося периода стабильности или улучшения состояния при проведении ИВЛ в течение не менее двух суток состояние соответствует одному из следующих критериев, который сохраняется в течение двух суток и более: 1) увеличение суточного минимального значения FiO_2 ≥ 0,25 по сравнению с суточным минимальным значением FiO_2 в первые сутки проведения ИВЛ; 2) увеличение суточных минимальных значений MAP ≥ 4 мм водн. ст. по сравнению с суточными минимальными значениями MAP в первые сутки проведения ИВЛ

Окончание табл. 4.68

Вентилятор-ассоциированные события	**Диагностические критерии**
Вентилятор-ассоциированное событие у детей, получающих противомикробные препараты	На 3-и сутки проведения ИВЛ или позже и в течение 2-х суток до или после начала снижения уровня оксигенации пациенту назначается новый противомикробный препарат в течение ≥ 4 суток
Возможная ВАП	На 3-и сутки проведения ИВЛ или позже и в течение 2-х суток до или после начала снижения уровня оксигенации у пациента есть признаки недавнего использования антимикробных препаратов и одновременно гнойная мокрота (определяется как ≥ 25 нейтрофилов и ≤ 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении микроскопа при окрашивании по Граму образца эндотрахеального аспирата или бронхоальвеолярного лаважа), положительный результат количественного или полуколичественного посева на потенциально патогенные микроорганизмы, соответствующие пневмонии гистологические изменения, положительные лабораторные тесты при обследовании на *Legionella spp.,* респираторные вирусы

* Состояние пациентов контролируют, если они получают ИВЛ через трахеостому или эндотрахеальную интубационную трубку в обычном режиме; контроль возможного развития вентилятор-ассоциированного события проводится в том числе во время проведения высокочастотной осцилляторной вентиляции, но не проводится у пациентов, получающих экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Лечение

Выбор места лечения. *Показаниями для госпитализации* ребенка с ВП являются следующие:

– возраст до 3 месяцев;

– апноэ или цианоз;

– симптом «белого пятна» более 2 секунд;

– SpO_2 < 92 %, $PaCO_2$ > 50 мм рт. ст. при дыхании воздухом;

– дегидратация, затруднение кормления (снижение потребления жидкости до 50–75 % от обычного объема или отсутствие мочеиспусканий в течение 12 часов);

– возможная аспирация;

– кислородозависимые на дому пациенты, например, с БЛД;

– неэффективность терапии, проводимой в домашних условиях или невозможность ее проведения (госпитализация по социальным показаниям);

– неэффективность антибактериальной терапии в течение 48 часов (сохранение фебрильной лихорадки);

– невозможность питания и приема антибиотиков через рот;

– развитие осложнений (значительный плевральный выпот, пневмоторакс, абсцесс легкого и др.);

– поражение нескольких долей легкого по данным рентгенографии органов грудной клетки;

– лейкопения ($\times 10^9$/л) в зависимости от возраста: до 1 года < 5, 1–5 лет < 6, старше 5 лет < 4,5;

– сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, БЛД, муковисцидоз, гемодинамически значимые ВПС, заболевания миокарда, недостаточность кровообращения, иммунодефицит, синдром Дауна, нервно-мышечные заболевания, детский церебральный паралич, бронхоэктазы, сахарный диабет, онкогематологические заболевания);

– внелегочные очаги инфекции (менингит, сепсис, гнойный средний отит и др.).

Показания для перевода в ОРИТ:

– рецидивирующее апноэ (зафиксированные врачом или описанные ухаживающими лицами);

– тяжелая пневмония (частота дыхательных движений более 70 вдохов в минуту у ребенка до года, значительное западение грудной клетки, выраженное утомление дыхательной мускулатуры, центральный цианоз);

– невозможность поддержания SpO_2 выше 92 % на фоне оксигенотерапии;

– симптомы выраженной интоксикации, ребенок не реагирует на обычные стимулы, просыпается только после длительной стимуляции, нарушение сознания;

– артериальная гипотензия, шок, симптом «белого пятна» более 5 секунд;

– ацидоз (pH < 7,35, BE < –2,5 ммоль/л или > + 2,5 ммоль/л, стандартный бикарбонат SB >25 ммоль/л);

– острая почечная недостаточность (олигоанурия, мочевина > 15 ммоль/л, креатинин > 177 мкмоль/л);

– ДВС-синдром;

– острый респираторный дистресс-синдром.

Этиотропная терапия. Выбор антибактериального препарата при ВП необходимо проводить эмпирическим путем, учитывая вероятность типичных и атипичных возбудителей пневмонии, их чувствительности в регионе, возраст пациента, наличие фоновых заболеваний. Как показано в табл. 4.69, только у детей первого полугодия жизни в качестве стартовой терапии могут использоваться цефалоспорины III поколения. Во всех остальных возрастах препаратом первого выбора является амоксициллин, при осложненных пневмониях – амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III поколения. Дополнительными показаниями для назначения амоксициллина/клавуланата является вероятность пневмонии, вызванной *H. influenzae* типа *b* (у детей в возрасте до 5 лет), госпитализация или антибактериальная терапия в течение предыдущих 3 месяцев. Препаратами первого выбора при пневмониях, вызванных микоплазмами, хламидиями, а также легионеллами, являются макролиды. К антибиотикам с антианаэробной активностью относятся ингибиторозащищенные аминопенициллины/цефалоспорины и метронидазол. Карбапенем, ванкомицин, линезолид – препараты резерва. Пневмоцистная пневмония – показание для назначения триметоприм/сульфаметоксазола (бисептола) из расчета 15 мг/кг/сут

(при парентеральном введении) или 20 мг/кг/сут (при пероральном введении) по триметоприму в 3–4 введения на 14 дней (при ВИЧ-инфекции терапия удлиняется до 21 дня).

Таблица 4.69

Эмпирическая антибиотикотерапия внебольничной пневмонии у детей возрасте старше 1 месяца жизни [Лихорадящий ребенок, 2017]

Клиническая ситуация, возраст, форма пневмонии	**Этиология**	**Стартовый препарат**	**Замена при неэффективности**
1–6 мес., типичная (фебрильная, с инфильтративной очаговой тенью на рентгенограмме)	*E. coli,* другие энтеробактерии, *S. aureus,* реже *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа *b*	Внутрь, в/в амоксициллин/клавуланат в/в, в/м: цефтриаксон или в/в цефотаксим ± аминогликозид, при их отсутствии – в/в, в/м: цефазолин + аминогликозид	Карбапенем Ванкомицин
1–6 мес., атипичная (афебрильная с диффузными изменениями на рентгенограмме)	*Chlamydia trachomatis*, реже *Pneumocystis jirovecii*	Макролид	Ко-тримоксазол
7 мес. – 17 лет, типичная неосложненная (с гомогенной тенью на рентгенограмме)	*S. pneumoniae* (+ *H. influenzae* бескапсульный)	Амоксициллин (макролид только при непереносимости β-лактамов)	Амоксициллин/клавуланат Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) Макролид
7 мес. – 17 лет, атипичная (с негомогенной тенью на рентгенограмме)	*Mycoplasma pneumoniae, C. pneumoniae*	Макролид	Доксициклин (дети старше 8 лет) Амоксициллин

Окончание табл. 4.69

Клиническая ситуация, возраст, форма пневмонии	**Этиология**	**Стартовый препарат**	**Замена при неэффективности**
7 мес. – 17 лет, осложненная (плеврит, деструкция)	*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* типа *b*, редко *S. pyogenes*	В/в, в/м: амоксициллин/клавуланат, при отсутствии – цефазолин + аминогликозид Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон)	Карбапенем Ванкомицин Линезолид Макролид

Таким образом, две основные группы антибиотиков, применяемых в лечении ВП, включают β-лактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, ингибиторозащищенные аминопенициллины/цефалоспорины) и макролиды (джозамицин, кларитромицин, азитромицин и др.). Рекомендуемая доза амоксициллина при низком риске устойчивости пневмококка составляет 50–60 мг/кг/сут, при высоком риске устойчивости пневмококка – 80–90 мг/кг/сут. В ситуациях, когда показан амоксициллин/клавуланат, необходимо также использовать дозировку 80–90 мг/кг/сут. Использование обоих препаратов в дозах по амоксициллину ниже 45 мг/кг/сут неэффективно в 70 % случаев. По данным ретроспективного сравнительного исследования с участием более 20 000 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных по поводу ВП, в котором оценивалась эффективность монотерапии β-лактамом и комбинированной терапии «β-лактам + макролид», было установлено, что применение комбинированной терапии снижает вероятность продления госпитализации на 20 % по сравнению с применением монотерапии.

Пероральные антибактериальные препараты не уступают парентеральным по эффективности при лечении ВП у детей.

Парентеральное назначение антибактериальных препаратов рекомендуется только в случае нарушения всасывания пероральных препаратов. В связи с этим у всех детей с ВП, которые не имеют показаний к госпитализации, а также госпитализированных со среднетяжелым течением заболевания, целесообразно применять пероральные формы антибактериальных препаратов. При тяжелом течении заболевания или при невозможности применения пероральных форм антибактериальных препаратов их следует применять парентерально в виде ступенчатой терапии (переход на пероральные формы на 3–4-е сутки лечения).

Длительность антибактериальной терапии определяется возбудителем, тяжестью и течением заболевания (табл. 3.25). При нозокомиальной, тяжелой пневмонии, ВАП антибиотикотерапия проводится по результатам посевов. Общие принципы антибиотикотерапии и критерии ее эффективности представлены в параграфе 3.4.

При ВП, вызванной вирусом гриппа, оправдано применение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), при цитомегаловирусной пневмонии – ганцикловира.

Другая терапия. Режим больного с пневмонией до наступления эффекта от антибактериальной терапии постельный, после снижения температуры тела – полупостельный, затем общий. При снижении SpO_2 ниже 92 % показана кислородотерапия, предпочтительно с помощью носовых канюль. Оральная регидратация назначается по физиологической потребности. Инфузионная терапия показана пациентам с дегидратацией и составляет не более 20–30 мл/кг/сут под контролем диуреза, электролитов сыворотки крови, гематокрита. Это связано с тем, что задержка жидкости вследствие выброса антидиуретического гормона у больных пневмонией создает опасность гипергидратации, отека легких особенно при внутривенном введении. При выраженной гипонатриемии достаточно внутривенного введения раствора 0,9 % NaCl.

Антипиретики необходимо использовать ситуационно, так как их плановый прием затрудняет оценку эффективности антибиотикотерапии. Препараты железа в остром периоде заболевания не применяют, обусловленная течением инфекционного процесса анемия разрешается самостоятельно через 3–4 недели. Отсутствуют доказательные данные, подтверждающие целесообразность назначения при пневмонии физиотерапевтических методов лечения (ультравысокочастотная терапия, магнитотерапия, электро- и фонофорез), иммуномодуляторов.

Муколитическая терапия может оказать положительный эффект у детей с пневмонией, нецелесообразно ее назначение детям первых двух лет жизни в связи со слабостью кашлевого рефлекса, возможным эффектом «заболачивания» дыхательных путей (см. параграф 4.1.2). Доказательств преимуществ применения того или иного мукоактивного препарата при ВП как у детей, так и взрослых, нет. Ингаляционная бронхолитическая терапия β_2-агонистами, М-холинолитиками короткого действия возможна только при наличии сопутствующего бронхообструктивного синдрома, например, у больных с бронхиальной астмой, с оценкой эффективности в виде уменьшения частоты дыхательных движений, увеличения SpO_2.

Для терапии метапневмонического плеврита используются НПВС (ибупрофен) и ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут per os). Другими возможными показаниями для назначения ГКС при пневмонии могут быть септический шок, рефрактерный септический шок, доказанная острая надпочечниковая недостаточность (в этих случаях используют гидрокортизон в/в), пневмоцистная пневмония (преднизолон 1 мг/кг/сут per os 3–5 дней), организующаяся пневмония. При лечении ГКС организующейся пневмонии клиническое улучшение наступает уже через 1–3 суток от начала приема первой дозы, КТ-изменения (субплевральные трапециевидные или перибронхиальные зоны консолидации высокой плотности) обычно

исчезают через несколько недель; назначают преднизолон per os в дозе 0,75 мг/кг/сут (в течение 4 недель), затем через 2–4 недели дозу постепенно уменьшают (до 0,5 мг/кг/сут и далее), общая длительность терапии ГКС варьирует от 4 до 6 месяцев.

Гипогаммаглобулинемия у пациента с тяжелой пневмонией, сепсисом может явиться показанием для назначения иммуноглобулина для внутривенного введения, предпочтительно обогащенного IgM (Пентаглобин), нейтропения – показанием для применения гранулоцитарного или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Профилактика

Специфическая профилактика пневмонии включает иммунизацию против пневмококковой и гемофильной инфекции, гриппа, а также против коклюша, кори и РСВ-инфекции.

Прогноз

По данным ВОЗ, пневмония является главной причиной младенческой смертности во всем мире, однако как основная и единственная причина смерти пневмония выступает всего у 5–20 % детей в возрасте от 0 до 1 года, еще реже в старших возрастах. Летальность при ВП не превышает долей процента, чаще всего она связана с поздним обращением и неадекватным лечением. Летальность существенно выше при нозокомиальной пневмонии, ВАП. Большинство случаев смерти от ВП у детей связаны с *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae.* Факторами риска летального исхода при ВП являются позднее обращение за медицинской помощью и поздняя госпитализация, возраст младше 5 лет, мужской пол, низкий социально-экономический статус семьи, неблагоприятный преморбидный фон (например, первичные иммунодефициты, детский церебральный паралич), развитие ОРДС.

Рекомендуемая литература

1. Ашерова И.К., Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей // Педиатрия. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 137–145.

2. Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации. – URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek

3. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 378–417.

4. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Фролов П.А. и др. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – № 1. – Принято к печати.

5. Овсянников Д.Ю., Ильинская А.С., Ахведиани С.Д. и др. Легочно-почечный синдром у детей: клинические наблюдения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и синдрома Гудпасчера // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 43–51.

6. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: Боргес, 2019. – 293 с.

4.9. Муковисцидоз

Определение

Муковисцидоз (***МВ***, от лат. *mucus* – слизистый, *viscidus* – липкий, синоним: кистозный фиброз) – наиболее частое наследственное заболевание представителей белой расы, характеризующееся мультисистемным поражением, обусловленным мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), вызывающей нарушение

транспорта ионов хлора, натрия и бикарбонатов в эпителиальных клетках, что приводит к прогрессирующему повреждению экзокринных желез жизненно важных органов. Изменение гидратации секретов экзокринных желез нарушает реологические свойства секретов, делает их вязкими, вызывая обструкцию выводных протоков, что объясняет большинство патологических процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания.

МВТР широко распространен в организме (легкие, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, выводные протоки потовых желез, репродуктивный тракт), что объясняет мультисистемное поражение органов при МВ. В зависимости от вовлечения в патологический процесс различных органов выделяют классический МВ с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания) и с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания), а также заболевания, ассоциированные с геном МВТР (изолированная обструктивная азооспермия, хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы).

Эпидемиология

Распространенность МВ варьирует в зависимости от популяции и составляет среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:12000 (в среднем 1:5000) новорожденных. В США число больных превышает 30 000 (в их числе взрослые составляют около 50 %), в Европе – более 35 000. В 2018 г. в российском национальном регистре было зарегистрировано 3142 больных МВ, частота больных на 100 тыс. населения составляет 2,5, доля взрослых среди больных достигла в настоящее время 24,7 %.

Этиология, патогенез и патоморфология

Муковисцидоз типичное моногенное, аутосомно-рецессивное генетическое заболевание. Ген МВТР был идентифицирован в 1989 г., расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31. Оба родителя являются носителями аномального гена МВТР, и, следовательно, вероятность рождения больного ребенка равна 25 %.

В настоящее время выявлено более 2000 мутаций и 250 полиморфизмов в гене МВТР. Частота встречаемости и распределение МВТР-мутаций значительно различаются в различных популяциях. Одной из самых распространенных является мутация F508del. Она составляет две трети всех мутаций в гене МВТР, при этом частота ее встречаемости с севера на юг Европы снижается от 88 % в Дании и Великобритании до 20 % в Турции. По данным Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова в России, частота мутации F508del составляет 53 %. Второй по частоте мутацией среди славянского населения Европейской части России является мутация CFTRdele2,3(21kb), которая встречается у 6 %. В настоящее время спектр аналитических методов определения мутаций в гене МВТР позволяет не только обнаружить чаще всего встречающиеся аллели, но и посредством сканирующих методик обнаружить новые мутации и выявлять обширные генные перестройки.

Клинический полиморфизм МВ объясняется комплексом взаимодействующих факторов: МВТР-мутаций, генов-модификаторов, внешнесредовыми воздействиями, включающими терапию. Существенные различия по исходам заболевания нередко наблюдаются среди пациентов с одинаковым генотипом и сходным объемом лечебной помощи, однако некоторые закономерности влияния генотипа на фенотипические характеристики все же существуют. Классификация мутаций гена МВТР подразделяет их на 6 классов в зависимости от молекулярного дефекта белка, начиная с нарушения его синтеза,

характерного для I класса, и заканчивая снижением функциональной активности, стабильности при нормальной структуре, свойственным VI классу мутаций (рис. 4.36 на вклейке).

Для пациентов, гомозиготных по I-III классам мутаций, свойственен фенотип, характеризующийся недостаточностью функции поджелудочной железы (ПЖ), большей частотой мекониального илеуса, характерен ранний дебют респираторных проблем, более тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз. Мутации IV–VI типов являются более «мягкими», поскольку нарушают только функциональную активность МВТР, при этом сам белок синтезируется. Для них характерна более легкая форма течения заболевания легких, полностью или частично сохранна функция ПЖ.

При сочетании мутаций IV–VI класса с мутациями I–III класса доминирующее влияние на фенотип оказывают «мягкие» мутации. В то же время распределение мутаций по классам не может служить средством для прогноза течения заболевания, поскольку из огромного количества известных на сегодня мутаций далеко не у всех определена их функциональная значимость. Кроме того, ряд мутаций гена МВТР не могут быть отнесены к определенному классу, так как имеют несколько функциональных исходов.

Поражение респираторного тракта. Легкие новорожденного при МВ имеют нормальную структуру, но уже в начале жизни развивается хроническая инфекция, связанная с нарушенным клиренсом бронхиального дерева, обусловленного основным генетическим дефектом. У большинства новорожденных с МВ, выявленным неонатальным скринингом, определяется нейтрофильное воспаление дыхательных путей с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Патогенные микроорганизмы и агрессивные факторы воспаления приводят к структурным повреждениям легких, снижению легочной функции. При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество ДНК, усиливающей вязкость мокроты.

Инфекция нижних дыхательных путей – ключевой признак МВ. Эпидемиология легочных инфекций у больных МВ в настоящее время стала более сложной. Хотя наиболее распространенными возбудителями остаются *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, все большее значение приобретают *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans, Aspergillus spp.*, атипичные микобактерии и вирусы. Больные часто получают антибиотики широкого спектра внутрь, внутривенно или ингаляционно. Это способствует отбору устойчивых штаммов и грозит появлением полирезистентных возбудителей. Источником инфекции в большинстве случаев является окружающая среда.

S. aureus и *P. aeruginosa* – это классические патогенные микроорганизмы. *S. aureus* является наиболее ранним патогеном, колонизирующим дыхательные пути, *P. aeruginosa* является тем микроорганизмом, который определяет течение патологического процесса в легких и прогноз. Первичное инфицирование *P. aeruginosa* чаще всего происходит из окружающей среды природными немукоидными штаммами с хорошей антибактериальной чувствительностью. Уже во время первых трех лет жизни 72 % пациентов хотя бы однократно имеют высев *P. aeruginosa*. Появление мукоидных штаммов, формирование биопленок и микроколоний представляет собой следующий этап инфекционного процесса, характеризующийся сниженным ответом на терапевтические воздействия.

B. cepacia complex (Bcc), состоящий из 20 геномоваров, впервые был описан у пациентов с МВ в конце 1970-х гг., обнаруживался у более старших больных и был ассоциирован с необходимостью госпитализации. Хотя *Bcc* инфицированы в мире только 3,5 % больных МВ (в РФ 5,8 % больных), этот микроорганизм представляет серьезную опасность по ряду причин.

Во-первых, в 20 % случаев инфекция может привести к развитию так называемого «*cepacia*-синдрома», характеризующегося лихорадкой, бактериемией, некротизирующей пневмонией с неблагоприятным прогнозом.

Во-вторых, *Bcc* обладает резистентностью к антибактериальным препаратам, которая возрастает благодаря способности формировать биопленку, резистентную к аминогликозидам, фторхинолонам, β-лактамам, с природной устойчивостью к антимикробным пептидам.

Штаммы *Bcc* передаются от пациента к пациенту и обладают высокой вирулентностью и трансмиссивностью. Убедительно доказано, что инфицирование *B. cepacia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз.

Выделяют три варианта клинического течения инфекции, ассоциированной с *B. cepacia*:

1) инфицирование не изменяет стабильного состояния больного и предусматривает возможность спонтанной элиминации микроорганизма;

2) инфицирование вызывает ускоренную деградацию легочной функции и ухудшение клинического состояния;

3) фатальное течение инфекции, или «cepacia-синдром».

Штаммы *Bcc* способны проникать сквозь респираторный эпителий с последующей возможностью внелегочной диссеминации. Внутриклеточные бактерии *Bcc* характеризуются способностью к персистенции в дыхательных путях и легких, поддерживающей воспаление и деструкцию, характеризующую инфекцию в легких у больных МВ. Способность к персистенции в клетке хозяина играет ключевую роль в прогрессии болезни легких через продукцию множества цитокинов, хемокинов, воспалительных энзимов и молекул адгезии. Более 80 % клинических штаммов *B. cepacia* способны формировать биопленку, колонизировать поверхности органов и тканей, вызывать хроническую госпитальную инфекцию, а также формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде. Инфекция, обусловленная *P. aeruginosa*,

Bcc, связана с выраженным уменьшением медианы выживаемости и падением легочной функции у больных МВ.

S. maltophilia – аэробный грамотрицательный неферментирующий микроорганизм, широко распространенный в окружающей внешней среде. Распространенность *S. maltophilia* в различных странах и центрах варьирует в широких пределах, от 0 до 39 %. Согласно национальному регистру РФ *S. maltophilia* встречается с частотой 4,3 %. Большинство больных имеют транзиторное носительство, но часть из них являются хронически инфицированными и демонстрируют симптомы обострения заболевания, сходные с *P. aeruginosa*. В ряде исследований было показано, что хроническая инфекция *S. maltophilia* ассоциируется более частыми обострениями.

A. xylosoxidans также представляет собой грамотрицательный аэробный неферментирующий микроорганизм, который все чаще обнаруживается у пациентов с МВ. Для больных, хронически инфицированных *A. xylosoxidans,* были характерны худшая оценка состояния легких при выполнении компьютерной томографии, достоверное снижение показателей легочной функции, требовались более частые курсы внутривенной антибактериальной терапии, больные чаще нуждались в трансплантации легких в сравнении с общей популяцией пациентов с МВ. *A. xylosoxidans* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленку, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикации микроорганизма при хронической инфекции. Возможность передачи микроорганизма от пациента к пациенту не исключается. Роль *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans*, характеризующихся природной резистентностью к большинству антибиотиков, в патогенезе заболевания легких и увеличения смертности еще недостаточно определена.

В последние годы среди пациентов с МВ неуклонно растет распространенность метициллин-резистентных штаммов стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus,* MRSA). Это сопровождается ускоренным снижением

респираторной функции у инфицированных пациентов и худшей выживаемостью. Распространенность MRSA в разных центрах колеблется от 2,6 % в Великобритании до 26 % в Америке, в РФ она составляет 4,1 %. Обнаружение в мокроте MRSA требует незамедлительного проведения эрадикационной терапии.

Использование анаэробных культуральных методик указывает на обнаружение в дыхательных путях больных МВ большого числа анаэробов. Колонизация *P. aeruginosa* статистически значимо повышает вероятность присутствия анаэробов в мокроте. Микроорганизмы рода *Prevotella* особенно часто встречаются у больных МВ, высказывается предположение об их провоспалительном действии, что подтверждается резким увеличением их числа в период обострения. Тем не менее точно определить клиническое значение этих бактерий на сегодня не представляется возможным.

Таким образом, современные молекулярные методики позволяют всесторонне изучить микробиом дыхательных путей при МВ. Бактериальное разнообразие меняется с возрастом больного, по мере деградации легочной функции. На состав бактериального «сообщества» влияют антибактериальная терапия, хроническая синегнойная инфекция, первичный генетический дефект, географические особенности.

Поражение органов пищеварения. Изменения внешнесекреторной функции ПЖ обусловлены первичным генетическим дефектом. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта процесс гидратации секрета ПЖ нарушается, он остается более вязким и скорость его продвижения замедляется. В связи с этим белки осаждаются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию или полную закупорку. Со временем происходит деструкция, атрофия ацинусов и выводных протоков, в ПЖ формируются кисты, что и дало название заболеванию «кистозный фиброз».

По мере прогрессирования заболевания экзокринная часть ПЖ замещается жировыми клетками. В дальнейшем в

процесс может вовлекаться эндокринная часть ПЖ. С увеличением продолжительности жизни больных МВ растет частота МВ-ассоциированного сахарного диабета. Число пациентов с нарушением углеводного обмена значительно и достигает 24–50 % среди различных популяций и возрастных групп. Недостаточность функции ПЖ наступает в том случае, когда функционально активными остаются менее 2 % экзокринных клеток, что требует проведения заместительной терапии экзогенными панкреатическими ферментами.

Хроническая панкреатическая недостаточность, обуславливающая синдром мальабсорбции с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, а также хронический бронхолегочный процесс, снижение физической активности, гипогонадизм, необходимость в лечении ГКС при МВ являются факторами риска развития остеопороза.

Клиническая картина

Благодаря клиническому полиморфизму заболевания диагноз МВ может быть заподозрен уже во 2–3-м триместре беременности в случае обнаружения гиперэхогенного кишечника у плода при УЗИ. В классическом своем варианте клиническая картина МВ складывается из признаков внешнесекреторной недостаточности ПЖ и симптомов хронической инфекции дыхательных путей и не представляет больших диагностических трудностей.

Респираторные симптомы. Со стороны респираторного тракта отмечаются повторные пневмонии, персистирующий бронхообструктивный синдром, хронический малопродуктивный кашель. Ситуация усложняется в случае сохранной функции ПЖ и, соответственно, нормального физического развития ребенка. В подобной ситуации помимо повторных респираторных инфекций должны настораживать рефрактерная к традиционной терапии бронхиальная астма, высев из

мокроты синегнойной палочки, формирование бронхоэктазов, особенно двусторонних, назальные полипы.

Патологические изменения, являющиеся следствием мутации гена МВ, в равной степени затрагивают и слизистую оболочку носа с околоносовыми пазухами. Симптомы риносинусита являются характерной составляющей симптомокомплекса МВ, наряду с синдромом мальабсорбции и хронического инфекционного бронхолегочного процесса, а иногда могут и доминировать в клинической картине заболевания. Патология ЛОР-органов у больных МВ встречается с частотой от 33 до 100 % случаев. Персистирующие симптомы хронического риносинусита в виде ринореи, заложенности носа, головных болей, синдрома постназального затека, ночного храпа, нарушения обоняния, извращение вкуса присутствуют у половины больных. Характерно обнаружение патологических изменений при рентгенологическом исследовании пазух носа при отсутствии жалоб пациентов.

Гастроинтестинальные и печеночные симптомы. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлены мальабсорбцией, которая проявляется полифекалией, учащенным, жирным, зловонным стулом, пролапсом прямой кишки, плохими прибавками массы, мекониальным илеусом. Мекониальный илеус у 6–20 % новорожденных с МВ является первым симптомом, с которого манифестирует заболевание. Типичным признаком мекониального илеуса является расширенная подвздошная кишка, заполненная вязким мекониeм, дистальнее уровня обструкции выявляется сужение петель кишки (микроколон), в которых часто находятся одиночные мелкие твердые феколиты. Пациенты с «тяжелыми» мутациями в двух аллелях представляют собой группу риска по синдрому дистальной интестинальной обструкции, который является эквивалентом мекониального илеуса в более старшем возрасте. Диагностическими критериями этого патологического состояния являются признаки тонкокишечной непроходимости (рвота желчью и/или уровни

жидкости в тонкой кишке на рентгенограмме брюшной полости), фекальные массы в илеоцекальном углу, абдоминальные боли и/или вздутие живота. Первичный генетический дефект МВТР является основной причиной нарушений со стороны ЖКТ, в то же время МВ чаще, чем в здоровой популяции, сочетается с другими заболеваниями ЖКТ (воспалительными, инфекционными, онкологическими и т.д.).

По данным национального регистра МВ 2018 г., цирроз печени встречается у больных МВ в нашей стране с частотой 6,5 %, в сочетании с портальной гипертензией в 3,9 % случаев. Пик формирования цирроза печени приходится на подростковый возраст (до 20 % больных), после 20 лет печеночные изменения встречаются гораздо реже. Общими клиническими симптомами для всех пациентов с циррозом печени являются гепатоспленомегалия с характерным уплотнением органов, неровностью их краев, с последующим увеличением объема живота, усилением венозного рисунка, в случае формирования портальной гипертензии.

Диагностика и диагностические критерии

До 2006 г. диагностика МВ в РФ осуществлялась исключительно по клиническим признакам. Диагностические возможности принципиально изменились благодаря внедрению неонатального скрининга. Вместе с тем важно не забывать о МВ как о диагнозе в популяции детей, рожденных до 2006 г. (до внедрения скрининга), которая еще содержит недиагностированных пациентов.

Неонатальный скрининг. Цель неонатального скрининга заключается в распознавании МВ в максимально ранние сроки. Своевременно назначенная терапия может быть более эффективной у таких больных, чем у пациентов, которым диагноз МВ установлен уже на основании клинических симптомов. В популяционных исследованиях установлено, что постановка диагноза до развития симптомов приводит

к улучшению состояния пациентов в более поздние сроки, способствует улучшению нутритивного статуса в первые годы жизни, ускорению роста. Неонатальная диагностика связана со снижением уровня госпитализаций и улучшением клинических показателей в детском возрасте. Более того, сообщается об улучшении выживаемости детей с МВ, выявленных в результате скрининга в сравнении с его клинической диагностикой.

Протокол скрининга в РФ заключается в двукратном определении уровня иммунореактивного трипсина в периоде новорожденности с последующим проведением потового теста у младенцев с превышением референсных значений иммунореактивного трипсина в двух пробах. На 4-е сутки жизни исследуется капля крови новорожденного на иммунореактивный трипсин. При значениях, превышающих 65 ммоль/л на 28-е сутки жизни, проводится повторное тестирование. В случаях, если уровень трипсина превышает 40 ммоль/л, выполняется потовый тест. При пограничных результатах потового теста проводится ДНК-диагностика. В случае получения отрицательных значений ребенок с гипертрипсиногенемией подлежит дальнейшему наблюдению участковым педиатром с обязательной консультацией специалиста в возрасте 1 года.

Потовый тест и группы риска. Для подтверждения диагноза требуется потовый тест, который по-прежнему является «золотым стандартом» диагностики. Потовый тест проводится классическим методом по Гибсону–Куку, путем определения хлоридов в потовой жидкости и с помощью системы «Макродакт» или «Нанодакт», в основе которых лежат исследования проводимости потовой жидкости. Поскольку проводимость определяется не только ионами хлора, но и совокупностью всех, присутствующих в потовой жидкости ионов, референсные значения этих двух методов различаются (табл. 4.70).

Таблица 4.70

Интерпретация потового теста

Метод	Норма	Пограничные значения	Положительный результат
Гибсона–Кука	< 30 ммоль/л	30–59 ммоль/л	> 59 ммоль/л (не выше 150 ммоль/л)
Определение проводимости	< 50 ммоль/л	50–80 ммоль/л	> 80 ммоль/л (не выше 170 ммоль/л)

При обнаружении повышенных или пограничных значений потового теста исследование необходимо повторить трижды. При положительном результате диагноз подтверждается и последующее обследование не является обязательным, но желательно как для окончательного подтверждения диагноза, так и для дальнейшего генетического прогноза семьи. В настоящее время генетический диагноз необходим для определения показаний к таргетной терапии. В случае пограничных результатов потового теста генетическое обследование является обязательным. При обнаружении двух мутаций в гене МВ диагноз подтверждается, в противном случае такие дети требуют проведения секвенирования гена МВ или при недоступности исследования – наблюдения для исключения состояний, связанных с дисфункцией МВТР (атипичный МВ), либо как МВТР-связанное нарушение. К заболеваниям, ассоциированным с геном МВТР, но при этом не соответствующим полностью диагностическим критериям заболевания, относятся изолированная обструктивная азооспермия, хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы. Обязательным условием постановки диагноза МВТР-связанного нарушения является наличие хотя бы одной идентифицированной мутации в гене МВТР. При этом потовая проба отрицательная.

В группу риска по МВ должны включаться новорожденные с затяжной желтухой, дети с хроническим синуситом, сахарным диабетом, циррозом печени, электролитными нарушениями (гипохлоремический алкалоз). Внедрение

неонатального скрининга не должно ограничивать диагностический поиск больных МВ. «Золотой стандарт» диагностики, а именно потовый тест, должен быть обязательным в обследовании больных, относящихся к группе риска по МВ. Помимо классических респираторных симптомов, признаков мальабсорбции и ассоциированного с ней низкого нутритивного статуса, нельзя упускать из внимания и более редкие клинические проявления. В периоде новорожденности всем младенцам с мекониальным илеусом необходимо проведение потового теста. Требует внимания неонатальная затяжная желтуха, протекающая по холестатическому типу.

В случае необъяснимого обнаружения повышенного уровня трансаминаз и гепатомегалии у детей раннего возраста исследование электролитов пота также является обоснованным, так как есть указания на то, что в первые два года жизни у больных МВ могут выявляться биохимические изменения, свидетельствующие о нарушении функции печени, которые обычно спонтанно нормализуются. Обнаружение электролитных нарушений, проявляющихся снижением уровня калия, натрия, хлоридов (гипохлоремический алкалоз, синдром псевдо-Барттера), не связанных с патологией почек у детей раннего возраста, также характерно для МВ и требует его исключения. С этого тяжелого нарушения метаболизма электролитов, развивающегося преимущественно в младенческом возрасте, в ряде случаев заболевание может манифестировать. В более старшем возрасте МВ нередко ошибочно трактуется, как бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, хронический полипозный риносинусит. Подобные ошибки обычно происходят в случае сохранной экзокринной функции ПЖ при наличии «мягких» мутаций в гене МВТР, когда нутритивный статус практически не страдает.

Хронический воспалительный процесс в носоглотке при МВ приводит к формированию назальных полипов, что в детской популяции явление достаточно редкое. Частота встречаемости назальных полипов у больных МВ колеблется

от 32 до 45 %. Следует отметить склонность назальных полипов к рецидиву. Этот факт является основанием для включения назальных полипов в список абсолютных показаний для проведения исследования электролитов пота с целью исключения МВ. Кроме того, околоносовые пазухи следует рассматривать, как возможный резервуар для колонизации патогенами нижних дыхательных путей у больных МВ, что требует повышенного внимания клиницистов.

Диагностические критерии. Диагностическими критериями МВ, согласно заключению группы экспертов Европейского общества муковисцидоза (ECFS) в 2018 г., являются следующие:

– положительная потовая проба и/или две клинически значимые мутации в гене МВТР (согласно базе CFTR-2, http://www.cftr2.org) и

– неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические признаки, такие как: диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия.

Диагностика поражений органов дыхания. Является очевидной особая важность обнаружения ранних изменений в легких при МВ. У бессимптомного ребенка, выявленного в ходе неонатального скрининга, трудно предугадать, по какому сценарию пойдет развитие заболевания. Возможные варианты течения событий следует обсуждать с родителями, тщательно контролировать развитие такого ребенка, необходима бдительность и готовность обнаружить первые признаки ухудшения состояния, чтобы с этого момента немедленно подключить или усилить терапию.

Своевременное выявление заинтересованности респираторного тракта является жизненно необходимой и сложной задачей, поскольку отсутствие симптомов далеко не всегда является отражением благополучия в бронхолегочной

системе. На сегодня в рутинной практике не существует инструмента, позволяющего с высокой степенью вероятности свидетельствовать о первых признаках воспалительных изменений в бронхах. Доступным и необходимым в реальной клинической практике является микробиологический мониторинг дыхательных путей. Материалом для исследования при отсутствии мокроты могут быть глубокие орофарингеальные мазки или индуцированная мокрота. Кратность этих исследований не должна быть реже одного раза в квартал.

Традиционная клиническая оценка состояния респираторной системы должна включать рентгенологические методы обследования. Используемая в рутинной практике ежегодная рентгенография грудной клетки мало чувствительна к ранним изменениям. По достижении 5–6-летнего возраста комплексная оценка может быть дополнена спирометрией, однако к этому времени уже может возникнуть серьезное нарушение легочной вентиляции в результате нарушения бронхиальной проходимости. Это заставило оценить роль КТ-сканирования в обычной клинической практике. В итоге был сделан вывод о возможности с помощью КТ обнаруживать структурные изменения у детей с сохранной функцией легких, данные КТ показали, что рутинная спирометрия является малоинформативной для оценки начальных изменений в легких.

Бронхоскопия может использоваться для обнаружения скрытой инфекции и исследования воспаления на ранней стадии, однако в настоящее время такой подход применяется только как исследовательский инструмент. В связи с этим рассматриваются возможности исследования более сложных показателей легочной функции, в частности индекса очищения легких. Этот метод оказался чувствительнее обычных клинических подходов, однако в рутинной клинической практике он остается недоступным.

Диагностика поражений органов пищеварения. Для оценки функционального состояния ПЖ в настоящее время

наиболее доступным является иммуноферментный метод определения панкреатической эластазы 1 в стуле. Панкреатическая эластаза 1 не изменяет своей структуры при прохождении через ЖКТ, поэтому ее концентрация в каловых массах истинно отражает экзокринную функцию ПЖ. Нормальными показателями эластазы 1 следует считать > 200 мкг/г стула, о легкой или среднетяжелой панкреатической недостаточности свидетельствует показатель 100–200 мкг/г стула, о выраженной – показатель < 100 мкг/г стула. Чем ниже показатели эластазы 1 в стуле, тем выше должна быть суточная доза панкреатических ферментов на килограмм массы тела.

У пациентов с сохранной функцией ПЖ отмечен высокий риск развития панкреатита (20 %) как острого рецидивирующего, так и хронического. Исследуя показатели эластазы 1 в динамике у больных МВ с сохранной функцией ПЖ, можно определить время, когда потребуется назначение панкреатических ферментов. С целью ранней диагностики сахарного диабета всем больным МВ с 10-летнего возраста рекомендуется ежегодно проводить тест на толерантность к глюкозе.

Биохимические маркеры цирроза печени, особенно аминотрансферазы, обладают низкой чувствительностью и специфичностью, увеличение их уровня возможно при гипоксии, на фоне обострения бронхолегочного процесса, антибактериальной терапии. Определение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы может быть более информативным, особенно при серийных исследованиях с нарастанием значений в 3–4 раза в течение месяца. Для лучшей оценки портальной гипертензии ультразвуковая диагностика сочетается с допплеровским исследованием системы портальной вены. Ранняя диагностика, несмотря на то что предотвратить цирроз печени не представляется возможным, является несомненно актуальной. В алгоритм обследования пациентов включено ежегодное исследование уровня трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, а также УЗИ печени. Наличие гиперэхогенности печеночной

паренхимы при проведении УЗИ трактуется как признак стеатоза (жирового гепатоза), а появление гетерогенности эхоструктуры есть не что иное, как проявления фиброза и при ее нарастании – цирроза печени.

Синдром псевдо-Барттера, или гипохлоремический алкалоз. Это одно из серьезных осложнений МВ с возможным летальным исходом, тяжелое нарушение метаболизма электролитов. Клиническая картина данного синдрома столь неспецифична, что при отсутствии диагноза МВ диагностика гипохлоремического алкалоза представляет собой серьезные трудности, а неоказание своевременно экстренной помощи быстро приводит к летальному исходу. Весьма вероятно, что до внедрения неонатального скрининга часть детей раннего возраста с МВ умирали по причине развития тяжелых метаболических нарушений на фоне острых респираторных и кишечных инфекций. Не исключено также, что развитие подобной ситуации при отсутствии признаков острого инфекционного процесса трактовалось как синдром внезапной смерти младенцев.

Синдром Барттера характеризуется гипокалиемией, гипонатриемией, метаболическим алкалозом, связанным с патологией солевого обмена в почечных канальцах, гиперсекрецией ренина, гиперальдостеронизмом. При синдроме псевдо-Барттера при МВ функция почек не страдает. Принципиальное значение имеют хронические потери натрия и хлоридов с потом, что приводит к увеличению реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах в обмен на повышенную секрецию ионов водорода и калия, что приводит в итоге к гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Одновременно происходит снижение уровня натрия и хлора, а алкалоз способствует развитию гипокальциемии. Лабораторно определяются любое сочетание электролитных нарушений (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия) и метаболический алкалоз. Помимо МВ синдром псевдо-Барттера может развиваться при бесконтрольном использовании мочегонных

средств, неукротимой рвоте, диспепсии, булимии, злоупотреблении слабительными.

Основными клиническими проявлениями синдрома псевдо-Барттера являются нарастающая гипотония, потеря массы при адекватно подобранной дозе ферментов, повторные срыгивания, рвота, диарея или задержка стула, связанные с парезом кишечника. Хроническая потеря солей с потом при МВ может возрастать из-за повышенного потоотделения в жаркое время года, при лихорадочных состояниях, недостаточном поступлении соли с пищей, усугубляться потерей электролитов при рвоте, диарее. Важно своевременное возмещение электролитов у пациентов с желудочно-кишечными расстройствами, на фоне интеркуррентных заболеваний, особенно в теплое время года.

Контроль уровня электролитов, особенно у детей раннего возраста, является непременным условием динамического наблюдения за больными. Нормальное содержание калия в плазме крови составляет от 4,0 до 5,0 ммоль/л, о гипокалиемии свидетельствует уровень калия ниже 3,5 ммоль/л, о тяжелом дефиците калия концентрация калия ниже 2,5 ммоль/л. Симптомы гипокалиемии появляются при снижении уровня калия в сыворотке крови ниже 3 ммоль/л, отмечается выраженная мышечная слабость как со стороны скелетной, так и гладкой мускулатуры. Характерны метеоризм, запоры, вплоть до паралитического илеуса. Беспокойство ребенка сменяется вялостью, сонливостью, срыгивания и рвота – отказом от еды, отмечается угнетение, а в дальнейшем и отсутствие рефлексов. Указанная симптоматика может развиваться как медленно, исподволь, так и угрожающе стремительно.

Снижение уровня калия ниже 3 ммоль/л, появление клинических признаков, изменений на ЭКГ является показанием для срочной госпитализации ребенка.

Младенцы более подвержены гипонатриемии из-за низкого уровня натрия как в грудном молоке (15 мг/100 мл, или 0,65 ммоль/100 мл), так и в стандартной детской смеси.

Необъяснимое снижение темпов развития младенца всегда требует контроля уровня электролитов. Содержание калия до уровня значений, соответствующих нижней части нормального диапазона, может негативно сказываться на нутритивном статусе ребенка, больного МВ. Информативным является также мониторинг уровня натрия в моче. Концентрация ионов $Na^+ < 20$ ммоль/л указывает на его низкое содержание в организме и требует коррекции.

Лечение

Лечение МВ представляет собой сложную, комплексную задачу и складывается из диеты, заместительной ферментной, муколитической и антибактериальной терапии. Не менее важной составляющей является кинезиотерапия.

Диетотерапия. Целью диетотерапии при МВ является поддержание удовлетворительного нутритивного статуса больного, что способствует снижению частоты бронхолегочных осложнений, улучшению качества и увеличению продолжительности жизни. Сбалансированная диета с использованием современных специализированных продуктов вместе с высокоэффективными панкреатическими ферментами позволяет, не ограничивая содержание жиров, добиться увеличения энергетической ценности рациона до 120–150 % от таковой рекомендуемой здоровым детям, и таким образом компенсировать повышенные энерготраты больного МВ ребенка, обеспечить нормальные темпы роста и развития.

Заместительная ферментная терапия. Заместительная терапия пищеварительными ферментами больным МВ должна проводиться только современными высокоактивными микрогранулированными препаратами с pH-чувствительной оболочкой. «Золотым стандартом» лечения панкреатической недостаточности является препарат Креон. Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от возраста, уровня панкреатической эластазы 1 в кале, содержания жира в пище. Расчет дозы может проводиться как на кг массы тела,

так и на грамм жира в пище. У большинства пациентов она не превышает 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы в сутки или 4000 ЕД на грамм потребленного жира в пище. Ферменты принимаются во время еды, капсула должна проглатываться целиком. Для младенцев рекомендуется использовать препарат Креон микро с ложечкой-дозатором на 5000 ЕД активности по липазе.

Критериями эффективности заместительной терапии ферментами являются возрастные прибавки массы и контроль гастроинтестинальных симптомов. При выраженном нарушении нутритивного статуса прибегают к зондовому питанию или ночной гипералиментации через гастростому с использованием лечебных питательных смесей.

Терапия бронхиальной обструкции. Складывается из последовательного применения бронхорасширяющих препаратов с целью максимального увеличения просвета бронхов, муколитиков для улучшения реологических свойств мокроты с последующим проведением кинезиотерапии (комплекс дыхательных упражнений) для максимального удаления мокроты из дыхательных путей. В качестве бронхолитических препаратов используются β_2-агонисты короткого действия.

Среди муколитических препаратов базовым препаратом считается дорназа альфа (рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза), которую следует назначать с момента постановки диагноза. Длительное применение препарата ассоциировано со снижением скорости падения легочной функции.

К муколитикам осмотического действия относят 7 % гипертонический раствор хлорида натрия и сухой порошок маннитола для ингаляций. Активное увлажнение бронхиального секрета приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта. Высокий риск развития бронхоспазма при ингаляции этих препаратов требует предварительного использования бронхолитиков. Добавление к 7 % гипертоническому раствору 0,1 % гиалуроната натрия позволило минимизировать его раздражающее действие (Гианеб, Ингасалин).

В качестве муколитиков находят свое применение у больных МВ ацетилцистеин и амброксол.

Противовоспалительная терапия. Бурная воспалительная реакция с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов с выраженной нейтрофильной инфильтрацией, которая сопровождает болезнь легких при МВ, требует назначения противовоспалительных препаратов. С целью подавления активного воспаления при МВ в настоящее время используются макролиды (азитромицин) в интермиттирующем режиме (однократный прием в три дня), субингибирующие дозы макролидов обладают иммунотропным действием, прямым противовоспалительным эффектом, демонстрируя в итоге снижение числа обострений бронхолегочного процесса у пациентов с хронической синегнойной инфекцией.

Замедление прогрессирования болезни легких у детей было показано при длительном применении высоких доз ибупрофена, однако риск развития побочных эффектов ограничивает его широкое применение.

Системные ГКС также находят применение при МВ, в настоящее время их используют короткими курсами при обострении заболевания легких, рассчитывая на выраженный противовоспалительный эффект, а также при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе. Длительного использования системных ГКС следует избегать из-за многочисленных побочных явлений, ИГКС применяются исключительно при сочетании МВ с бронхиальной астмой.

Антибактериальная терапия. Бронхолегочная инфекция является основной причиной смерти при МВ, поэтому антибактериальной терапии уделяется серьезное внимание. Антибиотикотерапия может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить снижение легочной функции. Антибиотикотерапия при МВ имеет свои особенности. Увеличение системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса определяют необходимость применения высоких доз

антибиотиков с более частым их введением. Антибиотики при МВ назначаются как для лечения обострений заболевания легких, так и для профилактики при хронической инфекции дыхательных путей с целью подавления роста патогенного микроорганизма. Кроме того, принципиально важным является раннее выявление колонизации патогеном дыхательных путей и его эрадикация. Антибиотики используются как для внутривенного введения, так и ингаляционно, а также для применения per os. Возможны комбинации путей введения. При выборе антибактериального препарата необходимо ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма. Однако клинический эффект нередко может быть получен при комбинации препаратов при обнаружении резистентности *in vitro.* Длительность антибиотикотерапии определяется индивидуально. Курсы внутривенной терапии в среднем составляют 14–21 день. Ингаляционная терапия может длиться непрерывно месяцы и годы. Антибиотикотерапия должна сочетаться с активной кинезиотерапией.

При инфицировании дыхательных путей *S. aureus* применяются чаще оральные антибиотики с противостафилококковой активностью. При тяжелом обострении бронхолегочного процесса широко применяются цефалоспориновые антибиотики парентерально (цефтриаксон). Обнаружение в мокроте метициллин резистентного стафилококка (MRSA) требует проведения незамедлительной эрадикационной терапии. У стабильных пациентов рекомендуется использовать два пероральных антибиотика минимум в течение 6 недель. Препаратами выбора являются фузидин, рифампицин или триметоприм. Пероральные антибиотики могут сочетаться с небулизированным ванкомицином. Выбор основывается на данных об антибактериальной чувствительности и лекарственной переносимости пациентом. Одновременно антибактериальные средства используются и для проведения санации полости рта, назального и кожного носительства. Тщательному обследованию на предмет носительства MRSA подвергается ближайшее

окружении пациента. При обострении бронхолегочного процесса, вызванного MRSA, применяется ванкомицин, тейкопланин или линезолид.

Раннее выявление колонизации немукоидной *P. aeruginosa* дает возможность проведения агрессивной эрадикационной антибактериальной терапии. Для определения тактики антибактериальной терапии необходимо иметь представление о микробиологическом статусе пациента. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* отличается от интермиттирующей колонизации наличием преципитирующих антител против *P. aeruginosa.* К больным с хронической синегнойной инфекцией относятся пациенты, у которых *P. aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50 % образцов мокроты в течение предшествующих 12 месяцев. В случае высева синегнойной палочки менее чем из 50 % биообразцов в течение предшествующего года пациент относится к группе больных с интермиттирующим высевом *P. aeruginosa*. Непременным условием такого подхода является регулярное бактериологическое исследование мокроты или глубоких орофарингеальных смывов при ее отсутствии.

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* ведет к необратимому повреждению легочной ткани, прогрессирующему снижению респираторной функции. Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *P. aeruginosa*, для чего используются ингаляции тобрамицина в течение 28 дней или колистиметата натрия в течение 3 месяцев в комбинации с ципрофлоксацином. В случае неэффективности антибактериальные препараты с антисинегнойной активностью назначаются внутривенно. При хронической синегнойной инфекции пациенты получают длительную терапию ингаляционными антибиотиками (тобрамицин, колистиметат натрия), что позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса. При тяжелом течении болезни легких дополнительно проводятся плановые курсы внутривенной комбинированной антибактериальной терапии каждые 3–4 месяца

(цефтазидим + амикацин, меропенем или имипенем + тобрамицин и т.д.).

Антибактериальная терапия инфекции, вызванной *B. cepacia,* сложна. Большинство микроорганизмов *Bcc* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к колистиметату натрия. Наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллина-тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. Высок уровень резистентности к аминогликозидам. Для оптимизации исходов *cepacia*-синдрома рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола. Комбинация из трех препаратов в отношении биопленок была более эффективной. Сочетание системных ГКС с антибиотиками также может улучшить выживаемость больных. Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей введения антибактериальных препаратов. Сочетание меропенема с ко-тримоксазолом, пиперациллином/тазобактамом, доксициклином и цефтазидимом является наиболее эффективно используемым.

Обнаружение в мокроте *S. maltophilia* не требует проведения эрадикационной терапии. У пациентов с хроническим инфицированием при обострении требуется назначение внутривенной антибактериальной терапии. *S. maltophilia* присуще отсутствие чувствительности к карбапенемам, высокий уровень резистентности к азтреонаму, аминогликозидам, тазобактаму, колистиметату натрия. Наиболее активным в отношении большинства изолятов является ко-тримоксазол. Поскольку ко-тримоксазол обладает бактериостатическим действием, при лечении требуется комбинация с тикарциллином/клавуланатом или цефтазидимом.

При обнаружении в мокроте *A. xylosoxidans* предпринимается попытка его эрадикации в связи с ассоциацией хронической инфекции, вызванной *A. xylosoxidans,* с более быстрой деградацией легочной функции. В зависимости от состояния пациента рекомендуется внутривенная терапия или

ингаляционная в комбинации с пероральными антибиотиками. Препаратом выбора является колистиметат натрия. Можно использовать защищенные аминопенициллины, ко-тримоксазол. Согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *A. xylosoxidans,* используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов.

Заболевание легких оказывает наиболее выраженное влияние на прогноз, поэтому оптимизация антибактериальной терапии продолжает оставаться одной из наиболее приоритетных задач и в настоящее время. Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов, их низкая биодоступность при МВ стимулировали разработку ингаляционных форм препаратов, позволяющих достичь высоких концентраций в бронхиальном дереве. Более десяти лет широко применяются тобрамицин и колистиметат натрия, используемые как для ранней эрадикации, так и для лечения хронической инфекции, обусловленной *P. aeruginosa.* Сегодня спектр ингаляционных антибиотиков стремительно расширяется: входит в рутинную практику аэрозольный азтреонам, завершились клинические испытания ингаляционного ципрофлоксацина и липосомального амикацина, зарегистрирована новая форма левофлоксацина для аэрозольного применения.

Терапия синдрома псевдо-Барттера. Лечебные мероприятия сводятся к восполнению дефицита калия, назначению калийсберегающих диуретиков и богатой калием диеты. Коррекция гипокалиемии проводится внутривенным введением 4–7,5 % раствора хлорида калия с последующим переходом на комбинированный, а затем пероральный путь введения 4, 7,5 или 10 %-го раствора калия хлорида при стойкой нормализации уровня калия и исчезновении симптомов гипокалиемии. Для коррекции гипокалиемии вначале необходимо оценить имеющийся дефицит калия. С этой целью наиболее часто используется следующая формула:

дефицит калия (ммоль) =

= (4,5 – калий плазмы) ммоль/л × масса тела (кг) × 0,4.

Для определения необходимой общей корригирующей дозы калия к рассчитанному дефициту прибавляется его суточная физиологическая потребность, равная 1–1,5 ммоль/кг/сут.

Уменьшение экскреции калия достигается назначением калийсберегающих диуретиков (спиронолактон). Пероральное применение калия может требоваться годами. Обычно потребность в его применении с возрастом исчезает. Однако обильное питье, использование солевых растворов, дополнительное подсаливание пищи в жаркое время года, при интенсивных физических нагрузках, на фоне гипертермии, интеркуррентных инфекций должно быть правилом для каждого больного МВ, независимо от возраста.

Осведомленность врачей, контроль уровня электролитов, обучение родителей распознавать первые тревожные симптомы, осуществлять превентивные меры в ситуациях, способствующих развитию метаболических нарушений позволяет своевременно осуществлять адекватную коррекцию и предупреждать развитие жизнеугрожающих состояний.

Другая терапия. При синдроме дистальной интестинальной обструкции при нетяжелом состоянии хороший эффект может оказать лактулоза и/или N-ацетилцистеин, назначаемые через рот, в тяжелых случаях под наблюдением хирургов используются высокоосмолярные растворы в клизмах с внутривенной регидратацией. Необходимо помнить о противопоказании использования бариевой смеси для контрастирования кишечника при синдроме дистальной интестинальной обструкции.

В связи с низкой чувствительностью биохимических маркеров повреждения печени препараты урсодезоксихолевой кислоты, способной улучшить реологические свойства

и пассаж желчи, назначаются при обнаружении гиперэхогенности паренхимы при УЗИ в дозе 20 мг/кг/сут.

Консервативные методы лечения полипозного риносинусита включают в себя промывание полости носа физиологическим раствором, сосудосуживающие препараты, топические ГКС, местные антибиотики, ингаляции дорназы-альфа через небулайзер «ПАРИ СИНУС» с использованием пульсирующей подачи аэрозоля. При неэффективности терапевтических подходов показано хирургическое вмешательство.

Ключевым физиологическим моментом, определяющим прочность кости, является формирование пиковой костной массы, которое происходит в возрасте 10–14 лет. В этот период особенно важно своевременно диагностировать и корригировать остеопению, поскольку все дальнейшие события, характеризующие течение МВ, способствуют ее прогрессированию. В связи с этим, согласно международным рекомендациям, денситометрия у больных МВ рекомендуется с 10-летнего возраста, кратность ее проведения в дальнейшем определяется исходным уровнем минеральной плотности кости. Подходы, направленные на максимизацию физических упражнений, увеличение количества употребляемых молочных продуктов, дотацию витамина D под контролем его содержания в сыворотке, являются обоснованными в детской популяции для профилактики остеопороза в дальнейшем.

В терминальной стадии, при неуклонном прогрессировании заболевания, несмотря на максимально возможную медикаментозную терапию, трансплантация легких является единственно возможным методом лечения, способным продлить жизнь больного, улучшить качество жизни.

Новейшим достижением в лечении МВ стало открытие малых молекул, используемых для таргетной терапии, восстанавливающих процессы синтеза (корректоры – лумакафтор и др.), транспорта к мембране (потенциаторы – ивакафтор и др.) неполноценного белка МВТР. Выбор отдельных препаратов определяется классом мутации в гене МВТР. Применение

комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del, является патогенетическим методом лечения, повышающим количество активного белка МВТР на поверхности клеток экзокринных желез, показатели легочной функции, снижающим частоту легочных обострений и замедляющим прогрессирование заболевания.

Прогноз

Благодаря современным методикам терапии за последние несколько десятилетий средняя ожидаемая продолжительность жизни больных МВ в развитых странах превысила уровень 30 лет, в Москве и Санкт-Петербурге – 24 года, в России – 16 лет, что свидетельствует о постепенной его трансформации из безусловно фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Рекомендуемая литература

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. – М., 2021. – 225 с.

2. Clinical guidelines for the care of children with CF 2020. URL: www.rbht.nhs.uk/childrencf

4.10. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит

Определения и эпидемиология

Постинфекционный облитерирующий бронхиолит (ОБ) – полиэтиологическое хроническое заболевание малых дыхательных путей, являющееся неблагоприятным исходом острого инфекционного бронхиолита, вариантом выздоровления «с дефектом». К бронхиолам, или малым дыхательным

путям, относят дыхательные пути диаметром менее 2–3 мм, не имеющие хрящевых колец и слизистых желез. Облитерирующий бронхиолит – констриктивный вариант хронического бронхиолита – может быть самостоятельной нозологической формой, а также являться морфологическим субстратом других заболеваний (например, муковисцидоза, БЛД у детей, хронической обструктивной болезни легких у взрослых), встречается в любом возрасте. Наряду с констриктивным ОБ существуют и другие варианты хронических клеточных бронхиолитов (респираторный, в том числе ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких, фолликулярный бронхиолит, диффузный панбронхиолит), чаще встречающиеся у взрослых с коморбидными заболеваниями и требующие для своей верификации проведения биопсии легких. Самым частым вариантом ОБ у детей является постинфекционный, заподозрить который необходимо при отсутствии или замедлении выздоровления от тяжелой инфекции нижних дыхательных путей. Кроме инфекций этиологическими факторами ОБ могут быть трансплантация (синдром ОБ), диффузные заболевания соединительной ткани, вдыхание токсических паров, аспирация, лекарственные поражения, синдром Стивенса–Джонсона.

Патогистологические изменения при констриктивном бронхиолите связаны с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развитию фиброзной ткани между эпителием и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета. Таким образом, морфологическую основу заболевания составляют концентрическое сужение или полная облитерация просвета бронхиол и артериол при отсутствии изменений в альвеолярных ходах и альвеолах, приводящие к развитию эмфиземы и нарушению легочного кровотока. При развитии соединительной ткани в просвете и бронхиол, и альвеол говорят о пролиферативном бронхиолите – облитерирующем бронхиолите с организующейся пневмонией (синоним – организующаяся пневмония).

Облитерирующий бронхиолит считается редким заболеванием. По данным отечественного эпидемиологического исследования, было установлено, что ОБ встречается с частотой 0,2–0,4 % среди детского населения. Можно думать, что не все случаи болезни выявляются в связи с недостаточной информированностью врачей о данной патологии, а также ее возможным клинико-рентгенологическим сходством с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, БЛД, бронхоэктазы. В специализированных детских пульмонологических стационарах Москвы и Санкт-Петербурга эта патология встречалась у 1,3–1,8 % детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями. Известно, что ОБ является самой распространенной формой хронической легочной патологии у детей в странах Южного полушария (Индия, Бразилия, Аргентина, Чили, Новая Зеландия и Австралия), что связывают с особой агрессивностью инфекционных агентов в этих регионах, социально-экономическими (скученность проживания) и конституционально-генетическими факторами.

Этиология, патогенез и патоморфология

Постинфекционный ОБ считается частым осложнением аденовирусной инфекции 3, 7, 11 и 21 серотипов, на долю данной инфекции приходится большинство всех случаев заболевания. РСВ, наиболее частый возбудитель острого бронхиолита, названного Н.Ф. Филатовым «капиллярным бронхитом», редко выявляется в качестве самостоятельного возбудителя ОБ, но может выступать в виде ко-инфекции с аденовирусом. Другой нередкой причиной ОБ является инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae,* реже в качестве этиологических факторов ОБ выявляются *Chlamydophila pneumoniae,* вирусы кори, гриппа, описаны случаи ОБ после перенесенной метапневмовирусной, цитомегаловирусной, легионеллезной, герпетической инфекции, в результате тяжелого течения коклюша, туберкулеза. В монографии

«Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста», изданной в 1946 г., первый патологоанатом Морозовской детской городской больницы г. Москвы проф. М.А. Скворцов подробно описал морфологические признаки ОБ у детей – осложнения кори, коклюша и туберкулеза. Факторами риска развития постинфекционного ОБ являются госпитализация более 30 дней, потребность в ИВЛ и гиперкапния во время острого заболевания, предшествующего ОБ.

Инициирующий стимул развития заболевания – воспалительное поражение бронхиолярного эпителия инфекционной этиологии (острый бронхиолит), которое под действием до конца не установленных причин, генетических факторов может приводить к запуску фиброзирования. В результате эпителиальные клетки замещаются фибробластами, что приводит к ремоделированию стенки бронхиолы и облитерации просвета дыхательных путей. Анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа свидетельствует о хроническом нейтрофильно-лимфоцитарном воспалении, повышении уровня ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, иммунофенотипирование указывает на преобладание CD8-лимфоцитов, уменьшение отношения CD4/CD8. Локальные изменения концентрации провоспалительных цитокинов соответствуют изменениям в сыворотке крови, где отмечаются увеличение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и дисбаланс в системе протеазы/антипротеазы. Стойкие нарушения бронхиальной проходимости при ОБ и хроническое воспаление обуславливают гиперинфляцию и эмфизематозную перестройку легочной паренхимы, в результате участки эмфиземы чередуются с участками ателектатического фиброза, что определяется на гистологических срезах одновременно с клеточной воспалительной инфильтрацией бронхов, мукостазом и бронхоэктазами. Для ОБ характерна мозаичность патологических изменений, когда участки неизмененной легочной ткани соседствуют с пораженным.

Клиническая картина

Клиническая картина ОБ зависит от степени выраженности патологических изменений в легких и сужения просвета воздухоносных путей, в тяжелых случаях развивается выраженная дыхательная недостаточность, достигающая степени кислородозависимости. При постинфекционном ОБ можно установить эпизод острого бронхиолита или пневмонии в анамнезе. Острая легочная патология, как правило, имеет тяжелое течение, требует госпитализации, в том числе в ОРИТ, проведения кислородотерапии и респираторной поддержки. Иногда между острым заболеванием и манифестацией ОБ описывается «светлый промежуток» от 1–2 недель до 1–2 месяцев.

Основными клиническими признаками развивающегося ОБ являются персистирующий кашель, одышка, диффузные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы, распространенная крепитация, которая при ограниченных поражениях локализуется в последующем и выслушивается только над зоной поражения, также возможна гипоксемия. Важно отметить, что классически все эти признаки наблюдаются в отсутствии лихорадки и признаков катаральных явлений верхних дыхательных путей, так как к моменту манифестации ОБ острый процесс разрешается.

При продолжительном течении ОБ у части детей формируется бочкообразная форма грудной клетки со снижением ее эластичности. Сохранение одышки и дыхательной недостаточности более 6-8 недель после острого заболевания относят к критериям диагностики ОБ. Для ОБ характерно волнообразное течение заболевания с усилением симптомов на фоне ОРВИ. При легком течении болезни в фазу ремиссии кашель, одышка и аускультативные симптомы могут отсутствовать. При тяжелом течении ОБ, сопровождающемся экспираторной одышкой, эпизоды затруднения дыхания напоминают приступы бронхиальной астмы, отмечаются хронический кашель

(продолжительностью более 4–8 недель), стойкие локальные или распространенные аускультативные симптомы в легких. При наличии бронхоэктазов имеется соответствующая симптоматика. В редких случаях у предрасположенных к атопии пациентов с ОБ развивается бронхиальная астма.

Диагностика и диагностические критерии

Имидж-диагностика. Классическая рентгенограмма при ОБ может быть нормальной, степень рентгенографических изменений не всегда соответствует тяжести клинической картины, что указывает на недостаточную диагностическую информативность обзорной рентгенографии. В типичных случаях может отмечаться локальное или распространенное повышение воздушности легочной ткани, в случае полной облитерации просвета периферических дыхательных путей и коллабировании участка легкого определяются участки локального пневмосклероза. Также возможно выявление перибронхиальных изменений, бронхоэктазов, свидетельствующих о распространении воспалительных изменений на более крупные бронхи. Редким вариантом ОБ считаются одностороннее сверхпрозрачное легкое (синдром Свайера–Джеймса или Маклеода). При данном синдроме определяется одностороннее повышение прозрачности легкого на фоне уменьшенного или неизмененного объема, при этом коллатеральное легкое обычно также имеет изменения в виде ателектазов, участков пневмосклероза и перибронхиальных изменений.

Компьютерная томография позволяет структурно визуализировать периферические отделы дыхательных путей, что делает ее наиболее эффективным методом рентгенологической диагностики ОБ. Выделяют прямые и косвенные КТ-признаки ОБ. Утолщение стенки и сужение просвета бронхиол относят к прямым признакам, выявляемым у 10–20 % больных. Частным случаем утолщения бронхиолы является симптом «дерево в почках» или «ветка вербы», представляющий собой утолщенные бронхиолы, заполненные экссудатом

(рис. 4.37, *а*, на вклейке). При КТ данный симптом представляет собой разветвленные Y- или V-образные структуры толщиной 1–2 мм с утолщением на концах. К косвенным признакам ОБ относят мозаичность перфузии, встречающуюся у 88–90 % больных, которая представляет собой чередование участков повышенной прозрачности и обеднения сосудистого рисунка с участками нормальной легочной ткани. Другим косвенным критерием, позволяющим диагностировать ОБ у 92–100 % больных даже при отсутствии мозаичной перфузии, является симптом «воздушной ловушки», характеризующий ограничение воздушного потока в зонах облитерации. Для выявления этого признака необходимо использовать сканирование на вдохе и выдохе. Мозаичная олигемия имеет «пятнистый» или «географический» тип распространения и является результатом гиповентиляции и «воздушной ловушки» в сегментах и дольках, соответствующих облитерированным бронхиолам (рис. 4.37, *б*, на вклейке). У некоторых больных определяются бронхоэктазы (рис. 4.37, *в*, на вклейке).

Применение перфузионной сцинтиграфии позволяет выявить участки обедненного легочного кровотока, характерный, но не специфичный для ОБ признак.

Функциональные проявления. Известно, что периферические воздухопроводящие пути составляют не более 25 % от общего легочного сопротивления, поэтому для легких форм ОБ характерно отсутствие вентиляционных нарушений. При большом объеме поражения характерно снижение показателей $МОС_{25,\ 50,\ 75}$, которые считаются индикаторами обструкции периферических отделов легких, значения $ОФВ_1$ и в тяжелых случаях ЖЕЛ. При плетизмографии определяется повышение остаточного объема легких и бронхиального сопротивления. Стойкая гипоксемия выявляется редко и более характерна для острой фазы болезни.

Пробы с бронходилататорами, как правило, подтверждают необратимую бронхообструкцию, хотя у части детей с

ОБ отмечается частичная обратимость нарушений бронхиальной проходимости после применения ингаляционных бронхолитиков. У 6,5–15 % больных диагностируется легочная гипертензия.

Диагностические критерии. Выделяют следующие диагностические критерии постинфекционного ОБ:

– *анамнестические* – перенесенный тяжелый острый вирусный бронхиолит, корь, коклюш, пневмония в анамнезе, требующие проведения кислородотерапии, ИВЛ, лечения в условиях ОРИТ; сохранение симптомов бронхиальной обструкции и одышки в течение 6 недель и более либо их рецидив после «светлого промежутка» (длительностью от 1–2 недель до 1–2 месяцев); сопутствующие заболевания – хроническая аспирация вследствие нарушения глотания, ГЭРБ, БЛД;

– *клинические* – хронический кашель, тахипноэ, периодическое свистящее дыхание, экспираторная или смешанная одышка, непереносимость физической нагрузки, рецидивы бронхиальной обструкции, несмотря на использование бронходилататоров, ГКС, ИГКС, при аускультации легких – постоянные или периодические влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация над пораженными зонами (чаще с одной стороны), в тяжелых случаях – кислородозависимость;

– *компьютерно-томографические* – прямые (мелкие центрилобулярные разветвления с утолщением на концах Y- или V-образной формы, симптом «дерево с почками», сужение просвета и утолщение стенки мелких бронхов и бронхиол) и косвенные (негомогенность вентиляции/мозаичность перфузии, бронхоэктазы) признаки ОБ, одностороннее сверхпрозрачное легкое при синдроме Маклеода;

– *функциональные* (у детей старше 5 лет) – признаки бронхиальной обструкции – отношение $ОФВ_1$ / форсированная ЖЕЛ < 0,8 или $ОФВ_1$ < 80–90 %;

– исключение других хронических заболеваний легких (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, включая

синдром Зиверта–Картагенера, аспирация инородных тел, врожденные пороки развития бронхов).

Лечение

Основные терапевтические стратегии включают купирование воспалительной реакции в бронхах, бронходилатацию, противомикробную терапию при наличии бактериальной инфекции. По мнению большинства специалистов, рутинное применение ГКС у больных с ОБ не обладает достаточной эффективностью и не влияет на прогноз. Использование системных ГКС может рассматриваться при тяжелом волнообразном течении вирусного бронхиолита со «светлым промежутком», в течение которого формируется облитерация бронхиол; рекомендуемая доза преднизолона 1–2 мг/кг/сут. Некоторые исследования демонстрируют лучший эффект и уменьшение побочного действия при использовании пульс-терапии метилпреднизолоном (30 мг/кг/день) в течение 3 дней по сравнению с ежедневным приемом пероральных стероидов в дозе 1–2 мг/кг. Ряд работ показывает, что ИГКС эффективно уменьшают выраженность воспаления в стенке бронхиол, а их длительное применение в комбинации с бронходилататорами приводит к улучшению клинического статуса больных и КТ-картины в легких. Примененение макролидных антибиотиков при ОБ обосновано их противовоспалительным действием на нейтрофильное воспаление, характерное для ОБ, применяется азитромицин (в дозе 5 мг/кг/сут 3 раза в неделю) курсом до 6 месяцев.

Изолированное применение бронхолитиков также приводит к улучшению спирометрических показателей и клинической картины. Эффективность холинолитических препаратов выше по сравнению с адреномиметиками.

Антибактериальная терапия используется при обострении болезни, так как при микробиологическом исследовании бронхиальных смывов и мокроты обычно выделяются

пневмопатогенные микробы (*H. influenzae, S. pneumoniae, S. aureus*).

Прогноз

Данные динамических исследований свидетельствуют о стабильности патологических нарушений при постинфекционном ОБ и невысокой летальности. Неблагоприятное течение болезни чаще наблюдается в остром периоде вирусного бронхиолита. В большинстве случаев с возрастом наблюдается улучшение клинического состояния пациента при сохранении спирометрических и рентгенологических изменений, что связано с ростом легких, продолжающимся до 21 года. Пациенты с ОБ нуждаются в наблюдении пульмонолога, в том числе во взрослом возрасте, в связи с возможностью развития в последующем хронической обструктивной болезни легких.

Рекомендуемая литература

1. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхиолиты у детей и подростков // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 118–124.

2. Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В., Гитинов Ш.А. и др. Облитерирующий бронхиолит в исходе коревой пневмонии у ребенка раннего возраста // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 41–46.

3. Спичак Т.В. Облитерирующий бронхиолит в детском возрасте – это болезнь или синдром? // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 124–130.

4.11. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

Определение и эпидемиология

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (НЭКГМ) – интерстициальное заболевание легких неизвестной этиологии, манифестирующее у детей первого года жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ младенцев и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей. Впервые НЭКГМ была описана в 2001 г. R. R. Deterding с соавт. в США. Точная распространенность заболевания неизвестна, однако полагают, что НЭКГМ – самое частое ИЗЛ у младенцев.

Этиология, патогенез и патоморфология

В развитии НЭКГМ играют роль легочные НЭК – гранулированные эпителиальные клетки, располагающиеся в воздухопроводящих дыхательных путях либо в легочной паренхиме в виде нейроэпителиальных телец. На их долю в норме приходится менее 5 % клеток, образующих эпителий дыхательных путей, в то время как при НЭКГМ НЭК составляют ≥ 10 % от общего числа эпителиальных клеток дыхательных путей хотя бы в одной бронхиоле (диагностический критерий заболевания по результатам биопсии). Легочные НЭК играют важную роль в регуляции внутриутробного развития легких. Максимальное количество этих клеток наблюдается в середине беременности, затем, после периода новорожденности, их число быстро снижается. Легочные НЭК в ответ на гипоксию секретируют бомбезин-подобный пептид, серотонин, кальцитонин и другие биологически активные пептиды.

НЭКГМ представляет собой нарушение процесса физиологического регресса этих клеток, не сопровождается субэпителиальным фиброзом. В качестве генов-кандидатов развития НЭКГМ рассматриваются ген *NKX2.1,* ответственный за синдром «мозг – легкие – щитовидная железа», и ген *FOXP1*.

Клиническая картина

НЭКГМ манифестирует на первом году жизни, в основном в первом полугодии, поражая до того здоровых детей с неотягощенным перинатальным анамнезом. В большинстве случаев дети с НЭКГМ рождаются от физиологической доношенной беременности, частота недоношенности у данных пациентов отражает популяционную частоту рождения недоношенных детей. Типичный возраст начала заболевания – 4–5-й месяц жизни. Обращение за медицинской помощью обычно связано с одышкой, возникающей в ряде случаев на фоне ОРВИ, что расценивается как острый бронхиолит или пневмония.

Постоянным симптомом НЭКГМ является тахипноэ, которое может достигать 80–100 дыхательных движений в минуту, сопровождаясь одышкой смешанного характера, ретракциями грудной клетки. При аускультации легких у большинства больных определяется диффузная крепитация, которая выслушивается и в дальнейшем в связи с волнообразным течением заболевания – чаще непостоянно, появляясь или усиливаясь на фоне ОРВИ, либо на протяжении нескольких месяцев. Особенностью крепитации у больных НЭКГМ является лучшее или исключительное выслушивание над передней поверхностью грудной клетки как отражение преимущественного поражения средней доли и язычковых сегментов в соответствии с топографией данных отделов легких. На фоне ОРВИ может отмечаться свистящее дыхание.

Деформации дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», «часовых стекол» не характерны для

пациентов с НЭКГМ. В связи с тем что у данных пациентов увеличиваются энергозатраты вследствие повышенной работы дыхательной мускулатуры, тахипноэ, некорригируемой хронической гипоксемии, может определяться недостаточность питания, развитие которой обычно совпадает по времени со сроками манифестации заболевания. Частота недостаточности питания, по данным разных исследований, колеблется у детей с НЭКГМ от 20 до 89 %. Замедление прибавок массы тела у грудного ребенка является одним из важных симптомов НЭКГМ, которая обязательно должна включаться в дифференциально-диагностический поиск этиологических факторов эндогенной гипотрофии (недостаточности питания).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Для пациентов с НЭКГМ характерно наличие детского ИЗЛ-синдрома (см. параграф 4.1.5). В 2020 г. D.R. Liptzin с колл. была предложена клиническая шкала диагностики НЭКГМ, которая включает 10 симптомов (табл. 4.71). Наличие каждого симптома оценивается в 1 балл, отсутствие – в 0 баллов. При наличии 7 баллов и более имеет место клинический диагноз НЭКГМ. Чувствительность данной шкалы диагностики при сопоставлении с данными биопсии составила 87 %, при сопоставлении с данными КТ органов грудной клетки – 86 %. В табл. 4.71 также представлена частота встречаемости симптомов заболевания на основании собственных наблюдений пациентов.

Особенностью дыхательной недостаточности у детей с НЭКГМ является диссоциация между выраженным тахипноэ и невыраженным снижением показателя SpO_2 (часто $SpO_2 > 90$ %).

Таблица 4.71

Клиническая шкала диагностики НЭКГМ и частота симптомов заболевания

№	Клинический признак [Liptzin D.R. с колл., 2020]	Частота встречаемости, абс., % [собственные данные]
1	Появление симптомов в возрасте до 12 месяцев	83/83 (100)
2	Задержка физического развития (снижение индекса массы тела или отношения массы к росту для возраста менее 25 перцентиля)	44/83 (53)
3	Отсутствие симптома «барабанных палочек»	83/83 (100)
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)	41/50 (82)
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)	48/50 (96)
6	Аномалии грудной клетки (бочкообразная или воронкообразная деформация грудной клетки)	4/50 (8)
7	Влажные хрипы/крепитация	70/83 (84)
8	Гипоксемия	41/83 (49)
9	Тахипноэ	83/83 (100)
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки	81/83 (98)

Рентгенографическое исследование грудной клетки обычно выявляет вздутие легких, подобное наблюдающемуся при остром бронхиолите, характеризующееся увеличением размера легких, повышением прозрачности легочных полей. При проведении КТ органов грудной клетки, позволяющей в большинстве случаев подтвердить диагноз, патогномоничным признаком НЭКГМ является обнаружение затрагивающих как минимум четыре доли легких центрально расположенных уплотнений по типу «матового стекла», которые являются наиболее заметными в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого, а также парамедиастинально (рис. 4.38 на вклейке). При интерпретации результатов КТ опытными детскими рентгенологами чувствительность и специфичность данных признаков для НЭКГМ составляют 78–83 и 100 % соответственно.

Торакоскопическая биопсия легких считается «золотым стандартом» диагностики НЭКГМ и проводится при наличии типичной клинической картины и атипичной КТ-картине. При проведении биопсии легких рекомендуется брать биоптат с последующим иммуногистохимическим исследованием для выявления бомбензина из нескольких разных мест. Это связано с широкой вариабельностью числа легочных НЭК, которая не может быть предсказана по данным КТ. Архитектоника легких нормальная, возможны незначительные неспецифические изменения, включающие умеренную гиперплазию гладкой мускулатуры дыхательных путей и умеренное увеличение числа альвеолярных макрофагов. Воспаление интерстиция отсутствует. Необходимо помнить, что наличие повышенного количества легочных НЭК не является достаточным для постановки диагноза, поскольку оно может отмечаться при воздействии дыма, проживании в высокогорье, целом ряде других заболеваний (БЛД, повреждение дыхательных путей, синдром внезапной смерти младенцев, диафрагмальная грыжа, легочная гипертензия, муковисцидоз и др.), которые должны быть исключены. Гистопатологическая картина должна быть интерпретирована в контексте клинических и рентгенологических данных.

Исследование ФВД при НЭКГМ демонстрирует повышение соотношения остаточный объем легких/общая емкость легких, что является признаком «воздушной ловушки», снижения объема форсированного выдоха за 0,5 секунды ($ОФВ_{0,5}$) и нормальное соотношение $ОФВ_{0,5}$/ ФЖЕЛ. Полагают, что внезапное нарастание респираторных симптомов у больных НЭКГМ может быть связано с формированием «воздушных ловушек», возникать и при отсутствии явной респираторной инфекции.

По данным ЭхоКГ, ни у одного ребенка с НЭКГМ, в том числе с гипоксемией, не была зарегистрирована легочная гипертензия. Это может быть связано с тем, что у больных

НЭКГМ гипоксемия нетяжелая, периодическая, отсутствует ремоделирование легочных сосудов.

НЭКГМ следует дифференцировать с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей, прежде всего с острым бронхиолитом, аспирацией вследствие ГЭРБ, дисфагии, ВПС, легочным интерстициальным гликогенозом.

Лечение

Терапия НЭКГМ системными ГКС, ИГКС, ингаляционными бронхолитиками не показана в связи с отсутствием убедительных данных о ее эффективности, невоспалительным патогенезом заболевания.

Пациенты с НЭКГМ могут нуждаться в проведении кислородотерапии через назальные канюли или маску в связи с десатурацией (при показателях $SpO_2 < 90–92$ %) во время острых респираторных заболеваний, либо длительно в домашних условиях с помощью концентратора кислорода. Для решения вопроса о назначении длительной домашней кислородотерапии (ДДК) проводят пролонгированную пульсоксиметрию в течение минимум 6 часов, в том числе во время сна. Показанием для назначения ДДК является снижение $SpO_2 < 90–92$ % в течение более чем 5 % от времени измерения. Например, при измерении SpO_2 сатурации в течение 6 часов (360 минут) 5 % составит 18 минут. Домашняя кислородотерапия может потребоваться пациентам с НЭКГМ в связи с десатурацией во время эпизодов ОРВИ, которые переносятся ими тяжело, с развитием острой дыхательной недостаточности на фоне хронической, потребностью в госпитализации. Продолжительность ДДК может составить от нескольких месяцев до нескольких лет с уменьшением продолжительности в динамике и переходом от круглосуточной к ночной в соответствии с существующими рекомендациями.

При недостаточности питания, не корригируемой назначением кислородотерапии, необходимо рассмотреть возможность гиперкалорийного питания. Важна вакцинация против респираторных патогенов.

Прогноз

До настоящего времени естественное течение НЭКГМ и ее долгосрочные последствия до конца не определены, однако не было зарегистрировано ни одного случая смертельного исхода, потребности в проведении трансплантации легких, связанных с НЭКГМ. Данный признак положительным образом отличает НЭКГМ от других детских ИЗЛ, при которых показатель летальности достигает 30 %. Таким образом, НЭКГМ расценивают как ИЗЛ с благоприятным прогнозом. Респираторные симптомы могут сохраняться в течение 6–8 лет. У большинства пациентов в конечном итоге все симптомы регрессируют, но у некоторых детей сохраняется низкая толерантность к физической нагрузке. Изменения в легких при проведении КТ регрессируют с возрастом одновременно с регрессом клинических симптомов заболевания. Возможным последствием НЭКГМ является неатопическая бронхиальная астма.

Рекомендуемая литература

1. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К. и др. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений // Педиатрия им Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 68–76.

2. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. – М.: РУДН, 2014. – С. 151-169.

3. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Жесткова М.А. и др. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 78–87.

4. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T. et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy. Clinical Score and Comorbidities // Ann Am Thorac Soc. – 2020; 17 (6). – P. 724–728.

4.12. Бронхоэктазы

Определение и эпидемиология

Бронхоэктазы (***БЭ***, данный термин повсеместно заменил ранее использовавшийся термин «бронхоэктатическая болезнь») – это полиэтиологическое хроническое инфекционно-воспалительное заболевание бронхов с перибронхиальным фиброзом, характеризующееся хроническим влажным/продуктивным кашлем (более 4 недель), обострениями и стойким, необратимым расширением бронхов, выявляемым посредством компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Подавляющее большинство БЭ формируется в детском возрасте. Распространенность БЭ у детей широко варьирует от 0,2 до 735 случаев на 100 000 детей, учитывая неоднородность диагностических подходов к БЭ и ограниченный доступ к диагностическим исследованиям (КТ) у части населения. Среди населения с низким доходом заболеваемость БЭ выше, как правило, они постинфекционной этиологии с ранним развитием тяжелого течения заболевания, что было отмечено среди жителей Австралии, островов Тихого океана и коренных жителей Аляски. Постпневмонические локальные БЭ, сопровождающиеся формированием перибронхиального пневмосклероза, в отечественной литературе долгое время

назывались «хронической пневмонией», при которой пневмосклероз может возникать и без дилатации бронхов (деформирующий бронхит). В странах с высоким доходом основной причиной БЭ является муковисцидоз (МВ, см. параграф 4.9), тогда как среди БЭ, не связанных с МВ, на зарегистрированную распространенность БЭ влияют диагностические возможности того или иного медицинского учреждения. Наиболее частой этиологией БЭ у детей в этих случаях являются первичный иммунодефицит, хроническая или рецидивирующая аспирация, пневмония, в том числе рецидивирующая и затяжная, первичная цилиарная дискинезия (ПЦД, включая синдром Зиверта–Картагенера), пороки развития дыхательных путей, рецидивирующий затяжной бактериальный бронхит (см. табл. 4.6). Если возможности конкретного медицинского учреждения по определению этиологии БЭ велики, то идиопатические БЭ практически не регистрируются.

Этиология

Верификация этиологии БЭ (табл. 4.72) имеет важное значение для разработки эффективных терапевтических подходов, главной целью которых является предотвращение дальнейшего прогрессирования БЭ. В зависимости от этиологии и в связи с различными подходами к терапии принципиально важно выделение двух групп БЭ – связанных и не связанных с МВ.

Таблица 4.72

Этиология бронхоэктазов
[адапт. по Khoulood Fakhoury, Adaobi Kanu, 2021]

Врожденные бронхоэктазы	
Врожденные бронхоэктазы	Дефект хрящей субсегментарных бронхов (синдром Вильямса–Кэмпбелла), трахеобронхомегалия (синдром Мунье–Куна)

Продолжение табл. 4.72

Бронхиальное сужение (обструкция бронхов)	
Врожденные пороки развития	Аномалии и пороки дыхательных путей (например, трахеомаляция, бронхомаляция, стеноз трахеи или бронхов, бронхогенная киста, трахеальный бронх, сосудистое кольцо, аневризма или дилатация легочной артерии)
	Бронхолегочная секвестрация (внутрилобарная)
	Врожденная мальформация дыхательных путей (прежнее название – врожденная кистозно-аденоматозная мальформация)
Аспирация инородного тела	Любые мелкие предметы (например, орехи, конфеты, семена травы)
Слизистая пробка	Слизистая пробка (послеоперационная, бронхиальная астма, синдром средней доли)
	Аллергический бронхолегочный аспергиллез
	Бронхоцентрический гранулематоз
Лимфаденопатия	Туберкулез, гистоплазмоз, саркоидоз, опухоли
Внутрипросветная непроходимость бронхов и опухоли	Аденома или рак дыхательных путей, эндобронхиальная тератома, инфекции (например, туберкулез, разрыв эхинококковой кисты легких)
Иммунодефицит	
Дефицит иммуноглобулинов	Агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия, нарушение специфического антителообразования, селективный дефицит IgA, общий вариабельный иммунодефицит
Дисфункция лейкоцитов	Хроническая гранулематозная болезнь, дефекты подвижности лейкоцитов
Комбинированные иммунодефициты	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи (велокардиофациальный синдром), дефицит CD40 или дефицит лиганда CD40 (гипер-IgM-синдром), атаксия-телеангиэктазия, гипер-IgE-синдром (синдром Иова)
Дефицит комплемента	Дефицит C3, дефицит фиколина-3
Приобретенные иммунодефициты	Фармакологическая иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, белково-энергетическая недостаточность, злокачественные новообразования

Продолжение табл. 4.72

Первичное нарушение мукоцилиарного клиренса	
Аномальная секреция	Муковисцидоз, МВТР-ассоциированные заболевания
Цилиарная дисфункция	Первичная цилиарная дискинезия, включая синдром Зиверта–Картагенера
Неизвестный механизм	Синдром Юнга (обструктивная азооспермия в сочетании с поражением придаточных пазух носа и бронхов)
Инфекционные и постинфекционные причины	
Затяжной бактериальный бронхит	Повышенный риск (8 %) бронхоэктазов при рецидивирующем затяжном бактериальном бронхите (> 3 эпизодов в год), особенно ассоциированном с *Haemophilus influenzae*
Тяжелая, рецидивирующая или затяжная бактериальная пневмония	Различные микроорганизмы, включая *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Bordetella pertussis*
Другие инфекции	Микобактерии туберкулеза, атипичные микобактерии, грибковая инфекция, *Mycoplasma pneumoniae*
Постинфекционный облитерирующий бронхиолит	Любые вирусные инфекции нижних дыхательных путей (чаще всего вызванные аденовирусами типов 7 и 21; грипп, вирус простого герпеса, корь); *Mycoplasma pneumoniae*
Другие (системные) заболевания	
Облитерирующий бронхиолит	Посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (после трансплантации костного мозга, легких), ИЗЛ, синдром Стивенса–Джонсона
Хроническая аспирация	Неврологические расстройства, паралич голосовых связок, дисфункция глотания (дисфагия), расщелина гортани, трахеоэзофагеальный свищ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Вторичное нарушение мукоцилиарного клиренса	Разнообразие причин, например аномалии ЦНС и/или мышечная слабость, со слабым кашлевым рефлексом
Генетические расстройства	Синдром Марфана, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

Окончание табл. 4.72

Системные ревматологические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, рецидивирующий полихондрит, трахеобронхиальный амилоидоз, дерматомиозит
Воздействие токсичных паров и пыли	Аммиак, диоксид азота, другие раздражающие газы, дым, тальк, силикат, липоидные вещества, повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами

Патогенез и патоморфология

Нарушение целостности стенок, обтурация слизью и отек слизистой оболочки бронхов способствуют уменьшению просвета бронхов и ограничению потока воздуха, особенно во время выдоха, когда стенки бронхов смыкаются. Патологической основой формирования БЭ являются повреждение стенки, обструкция бронхов и тракция из-за прилегающего фиброза. Снижение мукоцилиарного клиренса в расширенном бронхе нарушает эффективную эвакуацию секрета и способствует бактериальной колонизации с формированием порочного круга (дилатация бронхов – скопление бронхиального секрета – инфекция – воспаление). Преобладающим воспалительным фенотипом у детей с БЭ является нейтрофильное воспаление дыхательных путей с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, включая ФНОα и ИЛ-6, действием которых объясняется миграция циркулирующих нейтрофилов в дыхательные пути с развитием обострений БЭ. Избыточная экспрессия нейтрофильных матриксных металлопротеиназ в дыхательных путях пациентов с БЭ может играть роль в продолжающемся разрушении бронхов с увеличением толщины бронхиальной стенки, необратимой дилатации бронха.

Хронический и устойчивый характер респираторного инфекционного процесса у детей с БЭ свидетельствует о нали-

чии биопленок в дыхательных путях. Биопленки – это скопления бактерий, заключенные в матрицу самопродуцируемой и полученной от макроорганизма ДНК, а также экзополимерных веществ. Биопленки обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам и иммунному ответу, приводя к хроническому воспалению. При инфекциях, ассоциированных с биопленками, продуцируемыми *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis,* зачастую выявляются отрицательные результаты бактериологических исследований мокроты или жидкости БАЛ, несмотря на наличие клинических признаков инфекции. Текущие рекомендации по анализу БАЛ у детей заключаются в том, что первый лаваж должен использоваться для микробиологической оценки, а второй и, возможно, третий – для цитологии и исследования показателей воспалительного ответа. Использование азитромицина может снижать образование биопленок *in vitro.*

В зависимости от распространенности БЭ подразделяются на диффузные, поражающие многие легочные сегменты, и локальные, появляющиеся в 1–2 сегментах. Диффузные БЭ развиваются чаще всего у пациентов с врожденными, генетическими, иммунологическими дефектами, системными заболеваниями, а также при неадекватной терапии. Локальные БЭ развиваются после перенесенной пневмонии либо в результате обструкции бронхов (причины см. в табл. 4.72).

Клиническая картина

Клинические проявления БЭ в первую очередь зависят от тяжести и типа основного заболевания, приведшего к БЭ, и подразделяются на очень частые, частые, редкие и зависящие от популяции пациентов и ресурсов здравоохранения (табл. 4.73).

Таблица 4.73

Семиотика бронхоэктазов у детей
[по Chang A.B., с колл., 2018]

Очень частые
Хронический влажный/продуктивный кашель более 4–6 недель (50–100 %) Перенесенная или рецидивирующая пневмония (до 100 %)
Частые
Свистящие хрипы или обратимая (оценивается по ответу на терапию) обструкция дыхательных путей (10–66%) Деформация грудной клетки, включая гиперинфляцию (перераздутие, лат. *pectus carinatum*), килевидную грудную клетку, гаррисонову борозду (15–30 %)
Редкие
Кровохарканье (1–10 %, на поздних стадиях заболевания) Кратковременная боль в грудной клетке
Зависящие от популяции пациентов и ресурсов здравоохранения
Влажные хрипы и крепитация (при обострении, локальных БЭ) Одышка, в том числе при физической нагрузке Синусит, отит (причины – иммунодефициты, МВ, ПЦД) Задержка роста (причины – МВ, тяжелое течение заболевания) Трудности при кормлении (причина – дисфагия) Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол»

При продуктивном кашле мокрота обычно гнойная (до лечения), но может быть негнойной, особенно у детей с ПЦД вне обострения. При сухих БЭ мокроты нет. Одышка может отражать гиперреактивность дыхательных путей, которая часто встречается у детей с тяжелыми БЭ. К другим возможным симптомам, встречающимся у детей с БЭ, относятся признаки, ассоциированные с трахеомаляцией (монофонические свистящие хрипы, стридор, воронкообразная деформация грудной клетки, лат. *pectus excavatum*) и дисфункцией или расщелиной гортани (хриплый голос, стридор).

Под обострением БЭ рекомендовано понимать ухудшение респираторных симптомов (преимущественно усиление кашля и/или увеличение количества мокроты и/или появление гнойной мокроты) в течение периода более 3 дней. Системные

симптомы (лихорадка, утомляемость, недомогание, изменение поведения ребенка, снижение аппетита) могут предвещать начало обострения, но они неспецифичны. Дополнительным свидетельством наличия обострения БЭ служат нейтрофильный лейкоцитоз, повышенный уровень СРБ. Обострение БЭ считают тяжелым при наличии одышки и/или гипоксемии, независимо от продолжительности данных симптомов. Частые обострения БЭ приводят к ухудшению качества жизни, снижению функции легких (при тяжелых обострениях, требующих госпитализации), а также повышению уровня стресса пациентов и их родителей.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Во всем мире отмечается частая несвоевременная диагностика БЭ. Рентгенограмма органов грудной клетки должна быть выполнена у всех детей с хроническим влажным/продуктивным кашлем для исключения аспирации инородного тела или пневмонии, которые иногда приводят к БЭ. Однако рентгенография не должна использоваться для исключения БЭ, поскольку имеет низкую чувствительность в диагностике БЭ. В случаях тяжелого течения БЭ на рентгенограммах можно обнаружить симптом «трамвайных рельсов» (визуализируются расширенные бронхи с утолщенными стенками, параллельные друг другу), кольцевидные тени (если расширенный просвет заполнен воздухом) или кистозные тени (если просвет заполнен слизью). При синдроме Зиверта–Картагенера можно обнаружить зеркальное (лат. *situs inversus*) или неопределенное (лат. *situs ambiguous*) расположение внутренних органов (рис. 4.39 на вклейке).

Компьютерная томография выявляет расширение бронха, которое определяется путем соотнесения диаметра дыхательных путей с сопутствующей легочной артерией, что представляет собой бронхоартериальное соотношение. Компьютерная

томография является ведущим методом в оценке наличия БЭ, выявляя расширение просвета бронхов, характеризуемое наличием более одного из следующих признаков: 1) бронхоартериальное соотношение > 1–1,5 у взрослых, > 0,8 у детей (внутренний просвет дыхательных путей по сравнению с соответствующим им просветом легочной артерии, симптом «перстня»); 2) нет постепенного уменьшения диаметра бронхов по направлению к периферии (симптом «трамвайных рельсов»); 3) бронхи видны на расстоянии < 1 см от плевры (рис. 4.37в, 4.40 на вклейке). Также на БЭ косвенно указывают:

1) утолщение стенок бронхов (свидетельствует о воспалении);

2) задержка слизи в бронхах;

3) симптом «мозаичной перфузии»/«воздушной ловушки», видимый на компьютерных томограммах при исследовании во время выдоха.

Необходимо помнить, что гипоксическая реакция легочной вазоконстрикции в пораженных участках легких может привести к увеличению бронхоартериального соотношения. Это является одной из причин гипердиагностики БЭ у пациентов с бронхиальной астмой. К другим условиям, способным уменьшить размеры легочных артерий, относят курение и проживание в регионах, расположенных на большой высоте над уровнем моря.

При анализе результатов КТ легких необходимо сопоставлять КТ-находки с клинико-анамнестическими данными и дифференцировать БЭ, характеризующиеся необратимой дилатацией бронхов, от транзиторной дилатации бронхов на фоне острых респираторных инфекций, острого бронхита, пневмонии (табл. 4.74).

Всем детям в возрасте старше 7 лет с подозрением на БЭ или подтвержденным диагнозом следует проводить спирометрию при постановке диагноза и в динамике, выявляющую обструктивные или рестриктивные нарушения. Спирометрия

однако имеет ограниченную чувствительность в диагностике и оценке степени тяжести БЭ.

Таблица 4.74

Дифференциальная диагностика бронхоэктазов и дилатации бронхов у детей

Признаки	Бронхоэктазы	Дилатация бронхов
Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей	Есть	Возможны
Хронический влажный/продуктивный кашель	Обязателен	Нет
Хрипы в легких вне обострения/острого заболевания	Возможны	Нет
Бронхоартериальное соотношение вне обострения бронхоэктазов	> 0,8	< 0,8
Просвет бронха	Заполнен секретом	Чистый
Стенка бронха	Утолщена	Утолщена

Проведение бронхоскопии рекомендуется в случае, если БЭ локализованы в одной доле легкого для исключения инородного тела бронхов, а также получения образцов мокроты, оценки активности воспаления на основании исследования жидкости БАЛ, с лечебной (санационной) целью. Для появления БЭ необходимо причинное сопутствующее заболевание, поэтому обнаружение БЭ при КТ должно стать началом диагностического поиска для определения их причин (см. табл. 4.6, 4.72). Программа обследования должна быть направлена на определение этиологии БЭ (иммунный статус, потовый тест, исследование подвижности ресничек, исключение ГЭРБ, дисфагии и др.). Согласно рекомендациям ATS, при наличии хотя бы двух из четырех нижеперечисленных анамнестических данных дети требуют дальнейшей диагностики с целью подтверждения/исключения ПЦД:

1) необъяснимый РДС новорожденных у доношенного ребенка;

2) круглогодичный ежедневный кашель, манифестирующий до 6 месяцев жизни;

3) круглогодичная ежедневная заложенность носа, манифестирующая до 6 месяцев жизни;

4) дефекты положения внутренних органов.

Диагноз постинфекционных БЭ правомочен при исключении пороков развития бронхов, системных заболеваний.

Лечение

Лечение БЭ должно обязательно охватывать все патофизиологические аспекты и включать терапию основного заболевания, очистку дыхательных путей (подробнее см. параграф 4.1.2), антибиотикотерапию и противовоспалительную терапию. С противовоспалительной целью используется азитромицин (5 мг/кг/сут раз в три дня), у детей с БА – ИГКС. Терапия БЭ у больных МВ подробно описана в параграфе 4.9. В табл. 4.75 с позиций доказательной медицины приведены рекомендации по лечению и ведению детей и подростков с БЭ, не связанными с МВ.

Таблица 4.75

Рекомендации по лечению и ведению детей и подростков с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, профилактике обострений бронхоэктазов [Chang A.B., Fortescue R., 2021]

Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень качества доказательств
Обучение детей и подростков с БЭ регулярному использованию методов/техник очистки дыхательных путей	Сильная	Очень низкий
Не рекомендуется рутинное использование рекомбинантной ДНКазы человека	Сильная	Очень низкий
Не рекомендуется использование бромгексина в плановом порядке	Слабая	Очень низкий
Не рекомендуется рутинное использование маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида	Слабая	Очень низкий

Продолжение табл. 4.75

Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень качества доказательств
Детям и подросткам с обострением БЭ рекомендовано использование курса антибактериальной терапии длительностью 14 дней	Сильная	Средний
Детям и подросткам с рецидивирующими обострениями БЭ рекомендуется проведение длительного лечения антибиотиками (макролидами) для уменьшения частоты обострений	Сильная	Низкое
Рекомендована эрадикационная терапия после первоначального или повторного обнаружения *P. aeruginosa*	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ не рекомендовано рутинное использование ИГКС с длительно действующими β_2-агонистами или без них в краткосрочной или долгосрочной перспективе, независимо от стабильности или наличия/отсутствия обострения	Слабая	Очень низкий
При рассмотрении возможности хирургического вмешательства рекомендовано учитывать такие факторы, как возраст, симптомы и тяжесть заболевания, локализацию БЭ на компьютерных томограммах, этиологию БЭ (влияющую на рецидив заболевания), учреждение, где проводится операция (хирургическая экспертиза и доступность до- и послеоперационной помощи), а также клиническое состояние ребенка	Сильная	Очень низкий
Необходимо достижение оптимального нутритивного статуса, включая статус витамина D	Слабая	Очень низкий
У детей и подростков с БЭ рекомендовано постоянно поощрять физические упражнения; короткие периоды физических упражнений вряд ли будут иметь долгосрочный эффект	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ рекомендовано проведение полного курса вакцинации в соответствии с национальной программой, включая введение пневмококковых вакцин и ежегодную вакцинацию против гриппа, если они не являются частью этой программы	Слабая	Очень низкий

Окончание табл. 4.75

Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень качества доказательств
Детям и подросткам с БЭ рекомендовано получение психологической помощи, а также обучение по использованию оборудования, необходимого для терапии	Слабая	Очень низкий
Рекомендовано проконсультировать детей и подростков с БЭ, а также членов их семей по поводу гигиены кашля (респираторной гигиены) и рук; по возможности им следует избегать людей с симптомами респираторных вирусных инфекций	Слабая	Очень низкий
Рекомендован осмотр в амбулаторных условиях каждые 3–6 месяцев для мониторинга общего самочувствия, респираторного статуса, включая проведение ФВД (в соответствии с возрастом) и пульсоксиметрии, а также для выявления любых осложнений	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ, способным к откашливанию и сбору мокроты, рекомендовано бактериологическое исследование образцов спонтанной или индуцированной мокроты каждые 6–12 месяцев для выявления новых патогенов, особенно *P. aeruginosa,* и для помощи в проведении начальной эмпирической антибиотикотерапии при возможных последующих обострениях БЭ	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ, клинический статус которых постепенно ухудшается, рекомендовано проведение обследования для поиска новых патогенов (микробиологический анализ мокроты или образцов из нижних дыхательных путей) и возможных сопутствующих заболеваний (например, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, белково-энергетическая недостаточность или нарушения сна)	Слабая	Очень низкий
Решение о проведении повторной КТ органов грудной клетки принимается индивидуально	Слабая	Очень низкий

Оптимальные сроки и показания к хирургическому лечению у детей с БЭ в настоящее время четко не определены. Хирургическое лечение БЭ может быть показано детям с персистирующими поражениями, отсутствием улучшения после медицинских вмешательств (обострения БЭ чаще чем два раза в год в течение как минимум двух лет подряд), стойкими симптомами, несмотря на проводимую терапию, изменение перфузии при проведении сцинтиграфии легких или тяжелое и рецидивирующее кровохарканье, не контролируемое эмболизацией бронхиальной артерии. Несмотря на то, что симптомы могут уменьшиться или исчезнуть после резекции доли легкого или целого легкого, показания для хирургического лечения остаются спорными, и следует проявлять большую осторожность в отношении этого решения, особенно у детей. Предпочтительны малоинвазивные оперативные вмешательства, видеоассистированная торакоскопическая хирургия. В тяжелых случаях, особенно при МВ, проводится трансплантация легких.

Прогноз и профилактика

Прогноз БЭ определяется их этиологией, локализацией, распространенностью, а также своевременностью и адекватностью терапии. Прогноз лучше при локальных, чем при диффузных БЭ, а также при локализации самостоятельно дренирующихся БЭ в верхних долях легких. Воспалительный процесс при постпневмонических БЭ не прогрессирует, хотя заброс гнойной мокроты в соседние бронхи может способствовать его интраканаликулярному распространению.

Факторы, важные для профилактики БЭ, включают раннее выявление и лечение инородных тел, предотвращение тяжелой пневмонии и пневмонии в первые годы жизни, предотвращение повторного затяжного бактериального бронхита, вызванного нетипируемой *H. influenzae*, лечение первичных иммунодефицитов, вызывающих БЭ, содействие грудному

вскармливанию и иммунизации, а также отказ от табачного дыма и других загрязнителей. Выявление и удаление аспирированных инородных тел из дыхательных путей, особенно в течение 14 дней, предотвращает развитие БЭ. Таким образом, прогрессирование БЭ у детей может быть остановлено и даже обращено вспять с помощью оптимизации медицинской помощи, хотя в целом БЭ, как правило, имеют тенденцию к утяжелению течения заболевания с возрастом. Пациенты с частыми обострениями, выраженными симптомами, распространенными БЭ и хронической инфекцией, особенно вызванной *P. aeruginosa,* являются пациентами с наиболее быстрым клиническим ухудшением.

Рекомендуемая литература

1. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 866–879.

2. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol. 58(2): 2002990.

3. Fakhoury K., Kanu A. (2021). Causes of bronchiectasis in children. UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-bronchiectasis-in-children (accessed: 20.11.2021).

4. Goyal V., Chang A.B. (2021). Clinical manifestations and evaluation of bronchiectasis in children. UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-bronchiectasis-in-children (accessed: 20.11.2021).

5. Goyal V., Grimwood K., Marchant J. et al. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease // Pediatr Pulmonol. – 2016. – Vol. 51. – P. 450–569.

ГЛАВА 5
ГЕМАТОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

5.1. Пропедевтика гематологических заболеваний у детей

5.1.1. Развитие, возрастные особенности системы крови у детей и их клиническое значение

Система крови является производной мезенхимы и включает кровь и лимфу, органы кроветворения, иммунопоэза и кроверазрушения, скопления лимфоидной ткани в некроветворных органах, клетки крови в соединительной и эпителиальных тканях. Кровь состоит из жидкой части (плазмы) и форменных элементов крови, к которым относятся эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы называется гематокритом. Физиологическим состоянием крови в неповрежденных сосудах является высокая текучесть, обусловленная равновесным взаимодействием сосудисто-тромбоцитарного (с участием нейтрофилов, моноцитов), коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза. При повреждении сосудистой стенки гемостаз обеспечивает остановку кровотечения и предотвращение физиологически значимой кровопотери.

Внутриутробное развитие

Процесс кроветворения начинается в конце 2-й – начале 3-й недели развития человеческого эмбриона. В этот период наблюдается обособление части мезенхимальных клеток желточного мешка. В последующем они вытягиваются,

принимают более компактное строение, образуя островки. Некоторые из мезенхимальных клеток кровяных островков освобождаются от синцитиальной связи и превращаются в родоначальные кровяные клетки. Клетки, окружающие эти первичные островки крови, вытягиваются и превращаются в эндотелиальные кровяные клетки, образуя стенку эмбрионального сосуда. Это ангиобластический (внеэмбриональный) период кроветворения.

В последующем наступает атрофия желточного мешка и начинается собственно эмбриональный период кроветворения. В этот период гемопоэз из желточного мешка сначала перемещается в печень, которая закладывается на 3–4-й неделе гестации, а с 5-й недели становится центром кроветворения. Кроветворение в печени происходит вне сосудов. Начиная с 6-й недели гестации в печени происходит образование клеток красного ряда крови: вначале мегалобластов, затем эритробластов. В то же время начинается образование гранулоцитов (лейкоцитов, содержащих видимые в световой микроскоп цитоплазматические гранулы, по цвету которых клетки подразделяются на нейтрофилы, эозинофилы и базофилы), мегакариоцитов и В-лимфоцитов. К 18–20-й неделе развития уровень гемопоэтической активности печени резко снижается, а к концу внутриутробного периода кроветворение в этом органе практически прекращается.

С 12-й недели внутриутробного развития эритропоэз, гранулоцитопоэз и образование мегакариоцитов происходит также и в селезенке. С 20-й недели гестации этот процесс в селезенке сменяется интенсивным лимфопоэзом. Таким образом, в периоде внутриутробного развития можно выделить две фазы развития селезенки: первая – колонизация мезенхимального селезеночного зачатка стволовыми клетками (которые, возможно, мигрируют из печени), вторая – ее лимфоидная перестройка. Вторая фаза сопровождается колонизацией селезенки лимфоцитами, мигрирующими, из первичных лимфоидных органов – тимуса и костного мозга.

По мере сокращения очагов экстрамедуллярного гемопоэза развитие эритроцитов и зернистых лейкоцитов постепенно перемещается в костный мозг, где центры наибольшей гемопоэтической активности меняют свою локализацию по мере роста различных частей скелета. Наиболее активные участки находятся в костях с большим количеством губчатого компонента. Сам костный мозг закладывается в конце 3-го месяца гестации за счет мезенхимальных периваскулярных элементов, проникающих вместе с кровеносными сосудами из периоста в костномозговую полость. С 4-го месяца начинается костномозговое кроветворение, которое становится основным. Локализация гемопоэза в раннем онтогенезе человека представлена в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Развитие гемопоэза в раннем онтогенезе человека [по Кисляк Н.С., Ленской Р.В., 1978]

Локализация кроветворения	Неделя
Желточный мешок	2–3-я
Печень, начало кроветворения	5–6-я
Появление лимфоцитов в тимусе	9–10-я
Эритропоэз в селезенке (начало)	Конец 12-й
Появление гемопоэтических очагов в костном мозге	13–14-я
Лимфопоэз в лимфатических узлах	16–17-я
Появление циркулирующих лимфоцитов	17-я
Лимфопоэз в селезенке (начало)	20-я

Вместе с этим меняется структура основного компонента эритроцитов – гемоглобина. Гемоглобин относится к группе сложных белков и состоит из белковой части (глобина) и простетической группы, которая придает пигменту окраску (гема). В первые 9–12 недель гестации в клетках красного ряда крови (мегалобластах) эмбриона находятся гемоглобин (Hb) Гауэр 1, Гауэр 2 и Портленд, которые в последующем заменяются фетальным HbF (лат. *foetus* – плод). Последний становится основной формой гемоглобина у человека в пренатальном периоде. Однако в последние месяцы этого периода

начинается синтез гемоглобина А – HbA (лат. *adult* – взрослый), который продолжается на протяжении всей жизни человека после рождения. Различия в структуре типов гемоглобина связаны со структурой полипептидных цепей глобина: Hb Гауэр 1 состоит из двух зета (ζ_2) и двух эпсилон (ε_2) цепей, Гауэр 2 – из двух альфа (α_2) и двух эпсилон (ε_2) цепей, Портленд – из двух зета ($\zeta 2$) и двух гамма (γ_2) цепей, HbF – из двух α- и двух γ-цепей, а HbA – из двух α- и двух β-цепей. Помимо HbA у взрослых в крови содержится 2,5 % HвA2, состоящего из двух α- и двух дельта (δ_2) цепей. Важнейшим физиологическим свойством эмбриональных гемоглобинов и HbF является их высокое сродство к кислороду. Это позволяет лучше обеспечить развивающийся организм кислородом, поскольку во внутриутробном периоде он находится в условиях ограниченной оксигенации.

Постнатальное развитие

Количество крови у детей не относится к числу постоянных величин и подвержено широким колебаниям в зависимости от возраста и массы тела. У новорожденных детей на 1 кг массы приходится 140 мл крови, у детей грудного возраста – 100 мл/кг. Гемопоэз и формула периферической крови у детей разных возрастных периодов имеет определенные отличия.

Неонатальный период. К моменту рождения гемопоэз в основном уже сосредоточен в красном костном мозге, который в этот период, однако, локализуется не только в плоских, но и в трубчатых костях. Масса костного мозга у новорожденного ребенка составляет около 1,4 % массы тела (у взрослого около 0,5 %). По мере роста ребенка красный костный мозг замещается жировой тканью и количество клеток в нем уменьшается. Если в неонатальном периоде клеточность костного мозга составляет 90–100 %, то на первом году жизни она снижается до 80–90 %, а после 6 лет – до 50–70 %. При рождении в костном мозге отмечается преобладание миелоидных

элементов со сдвигом влево и присутствием до 5 % бластных клеток, затем увеличивается число лимфоцитов, которые бывает трудно отличить при биопсии от предшественников эритроцитов, что совпадает с изменениями в общем анализе крови. Соотношение миелоидного и эритроидного ростков в костном мозге новорожденных составляет 5:1 и выше, достигая соотношения, свойственного взрослым (3–4:1), только к 6 годам. Особенностью новорожденных детей является также то, что наряду с медуллярным кроветворением у них некоторое время продолжают функционировать очаги экстрамедуллярного гемопоэза, которых тем больше, чем меньше степень зрелости ребенка. Такие очаги обнаруживаются в подкожной жировой клетчатке, ткани легких, печени, почек и других органов. Они прекращают свое существование к 5–7-му дню после рождения.

Состав периферической крови у ребенка в первые дни после рождения претерпевает значительные изменения (табл. 5.2). Сразу после рождения красная кровь характеризуется высокими показателями гемоглобина и эритроцитов: уровень гемоглобина в среднем равен 210 г/л (колебания от 180 до 240 г/л), эритроцитов – 6×10^{12} /л (колебания от $5{,}4\times10^{12}$ до $7{,}2\times10^{12}$/л). Через несколько часов после рождения содержание эритроцитов и гемоглобина увеличивается как за счет плацентарной трансфузии, так и за счет гемоконцентрации в связи с потерей ребенком жидкости. Затем с конца первых – начала вторых суток происходит снижение содержания эритроцитов и гемоглобина.

К особенностям детей раннего неонатального периода следует отнести высокий уровень HbF, который в данный период может составлять 4/5 от общего содержания гемоглобина крови ребенка. Эритроциты, содержащие HbF, отличаются укороченной продолжительностью жизни вообще, а в условиях перехода организма от внутри- к внеутробному существованию (с другим уровнем парциального давления

Таблица 5.2

Показатели клеток крови в зависимости от возраста
[Matoth Y., et al., 1971; Nathan D., Oski F.A., 2003; Oski F.A., Naiman J.L., 1982; Wintrobe M.M., 1999]

Возраст	Гемоглобин, г/л, среднее (-2SD)	Гематокрит, %, среднее (-2SD)	MCV, фл, среднее (-2SD)	MCHC, г/дл Среднее (-2SD)	Лейкоциты, 10^9/л, среднее (±2SD)	Тромбоциты, $\times10^9$/л, среднее (±2SD)
Недоношенные, ГВ 28 недель	145	45	120	31,0	-	275
Недоношенные, ГВ 32 недели	150	47	118	32,0	-	290
Доношенные, пуповинная кровь	165 (135)	51 (42)	108 (98)	33,0 (30,0)	18,1 (9–30)	290
1–3 сутки	185 (145)	56 (45)	108 (95)	33,0 (29,0)	18,9 (9,4–34)	192
2 недели	166 (134)	53 (41)	105 (88)	31,4 (28,1)	11,4 (5-20)	252
1 месяц	139 (107)	44 (33)	101 (91)	31,8 (28,1)	10,8 (4–19,5)	-
2 месяца	112 (94)	35 (28)	95 (84)	31,8 (28,3)	-	-
6 месяцев	126 (111)	36 (31)	76 (68)	35,0 (32,7)	11,9 (6–17,5)	-
6 месяцев – 2 года	120 (105)	36 (33)	78 (70)	33,0 (30,0)	10,6 (6–17)	(150–350)
2–6 лет	125 (115)	37 (34)	81 (75)	34,0 (31,0)	8,5 (5–15,5)	(150–350)
6–12 лет	135 (115)	40 (35)	86 (77)	34,0 (31,0)	8,1 (4,5–13,5)	(150–350)
12–18 лет, юноши	145 (130)	43 (36)	88 (78)	34,0 (31,0)	7,8 (4,5–13,5)	(150–350)
12–18 лет, девушки	140 (120)	41 (37)	90 (78)	34,0 (31,0)	7,8 (4,5–13,5)	(150–350)
Взрослые, мужчины	155 (135)	47 (41)	90 (80)	34,0 (31,0)	7,4 (4,5–11)	(150–350)
Взрослые, женщины	140 (120)	41 (36)	90 (80)	34,0 (31,0)	7,4 (4,5–11)	(150–350)

Примечания: ГВ – гестационный возраст; SD – стандартное отклонение; MCV – mean corpuscular volume (англ.), средний объем эритроцита; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration (англ.), средняя концентрация гемоглобина в эритроците

кислорода в окружающей среде) продолжительность их жизни еще более укорачивается; помимо этого многие из эритроцитов с HbF начали свою жизнедеятельность ранее, чем эритроциты с HbA, поэтому к моменту рождения они оказываются более старыми и значительно раньше подвергаются гемолизу. Среднее время жизни эритроцита новорожденного составляет 60–90 дней, что соответствует примерно 1/2 или 2/3 жизни эритроцита взрослого. Суммарное воздействие всех указанных причин приводит в первые же дни после рождения к массовой гибели эритроцитов с HbF, что обусловливает значительное повышение уровня свободного билирубина и выступает в качестве основной причины появления физиологической желтухи новорожденных.

Красная кровь новорожденных детей имеет и качественные отличия: для раннего неонатального периода характерен отчетливый анизоцитоз и макроцитоз (диаметр эритроцитов достигает 8,5–9 мкм), в пуповинной крови наблюдается высокий уровень ретикулоцитов (3–7 %), составляющий в первые три дня жизни 1,8–4,6 %; встречаются ядросодержащие эритроциты (нормобласты), число которых в первые дни жизни довольно высоко (до 6 %), затем резко снижается вплоть до полного исчезновения из периферической крови. Длительность жизни эритроцитов в первые дни после рождения укорочена. Наличие в периферической крови большого числа эритроцитов, высокое содержание гемоглобина, присутствие незрелых форм эритроцитов свидетельствует об интенсивности эритропоэза. Эритропоэз детей при рождении составляет около 4×10^{12}/л в сутки, что в 5 раз выше, чем у детей старшего возраста и у взрослых.

После установления внешнего дыхания, которое из условий гипоксии внутриутробного периода переводит организм новорожденного ребенка в условия гипероксии, происходит снижение выработки эритропоэтинов, существенно подавляется эритропоэз и значительно уменьшается количество эритроцитов и гемоглобина. Снижению этих показателей

способствует и интенсивный гемолиз эритроцитов. К концу первого месяца жизни нормальный уровень гемоглобина составляет 120–140 г/л.

Количество лейкоцитов в крови детей в первые 4–5 дней жизни превышает 18×10^9 – 20×10^9/л, причем 60–70 % клеток белого ряда составляют нейтрофилы, среди которых встречается много незрелых форм (миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные, табл. 5.3). К 5-му дню жизни значительно уменьшается общее количество лейкоцитов и нейтрофилов, уменьшается число незрелых элементов, и к этому периоду количество нейтрофилов становится равным числу лимфоцитов («первый перекрест» лейкоцитарной формулы, рис. 5.1). В последующие дни наблюдается дальнейшее снижение уровня нейтрофилов (примерно до 30 %) и возрастание числа лимфоцитов (до 55–60 %). Из периферической крови исчезают миелоциты, число метамиелоцитов не превышает 1 %, палочкоядерных форм – 3 %. Наблюдаемые изменения уровня лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, по-видимому, связаны с прекращением экстрамедуллярного миелопоэза и высокой активностью вилочковой железы. В процессе постнатального онтогенеза количество моноцитов, эозинофилов, а также тромбоцитов существенно не меняется, и на протяжении всей жизни человека их уровень в единице объема крови остается относительно стабильным (табл. 5.2, 5.3).

Система свертывания крови формируется еще во внутриутробном периоде, но некоторые факторы этой системы к рождению не достигают степени зрелости взрослого человека. Сосудистое звено гемостаза к рождению ребенка в основном заканчивает морфологическое развитие. Однако у новорожденных детей еще недостаточно развит аргирофильный каркас сосудов. Это обусловливает повышенную проницаемость сосудов и снижение сократительной функции прекапилляров. Механическая резистентность сосудов достигает степени зрелости взрослых к концу периода новорожденности.

Таблица 5.3

Абсолютное и процентное содержание лейкоцитов в периферической крови в зависимости от возраста [по Cairo M.S., Brauho F., 2003]

Возраст	Общее количество лейкоцитов	Нейтрофилы*		Лимфоциты		Моноциты		Эозинофилы	
	Среднее (диапазон)	Среднее (диапазон)	%	Среднее	%	Среднее	%	Среднее	%
При рождении	18,1 (9–30)	11 (6-26)	61	5,5 (2–11)	31	1,1	6	0,4	2
24 часа	18,9 (9,4–34)	11,5 (5-21)	61	5,8 (2–11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 неделя	12,2 (5-21)	5,5 (1,5–10)	45	5,0 (2–17)	41	1,1	9	0,5	4
2 недели	11,4 (5-20)	4,5 (1–9,5)	40	5,5 (2–17)	48	1,0	9	0,4	3
1 месяц	10,8 (5–19,5)	3,8 (1–8,5)	35	6,0 (2,5–16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 месяцев	11,9 (6–17,5)	3,8 (1–8,5)	32	7,3 (4–13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 год	11,4 (6–17,5)	3,5 (1,5–8,5)	31	7,0 (4–10,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 года	10,6 (6–17)	3,8 (1,5–8,5)	33	6,3 (3–9,5)	59	0,5	5	0,3	3
4 года	9,1 (5,5–15,5)	3,8 (1,5–8,5)	42	4,5 (2–8)	50	0,5	5	0,3	3
6 лет	8,5 (5–14,5)	4,3 (1,5–8)	51	3,5 (1,5–7)	42	0,4	5	0,2	3
10 лет	8,1 (4,5–13,5)	4,4 (1,5–8,5)	54	3,1 (1,5-6,5)	38	0,4	4	0,2	2
16 лет	7,8 (4,5–13)	4,4 (1,8–8)	57	2,8 (1,2–5,2)	35	0,4	5	0,2	3
21 год	7,4 (4,5–11)	4,4 (1,8–7,7)	59	2,5 (1–4,8)	34	0,3	4	0,2	3

Примечания: общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов $x10^9$/л; диапазон лейкоцитов, нейтрофилов в пределах 95 % доверительного интервала; *для всех возрастов приведены значения нейтрофилов, включая палочкоядерные нейтрофилы, для детей первых суток жизни, также включая небольшое количество миелоцитов и метамиелоцитов.

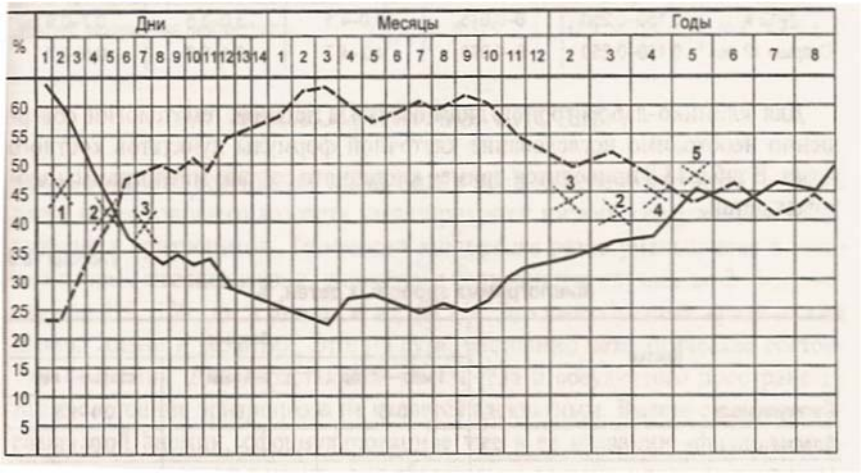


Рис. 5.1. Количество нейтрофилов и лимфоцитов в крови детей разного возраста (%):
1 – по Липманн; *2* – по Зимброди; *3* – по Керстантану; *4* – по Гундобину; *5* – по Рабиновичу

Количество тромбоцитов к рождению практически не отличается от такового у взрослых (см. табл. 5.2). У новорожденных детей наблюдается функциональная недостаточность тромбоцитов, а именно сниженная способность к агрегации под влиянием аденозиндифосфата и коллагена.

Плазменное звено гемостаза включает различные факторы свертывания. Особенностью этого звена у детей в первые дни жизни является низкая активность витамин-К-зависимых факторов: протромбина (II фактор), проконвертина (VII фактор), антигемофильного глобулина В (IX фактор), фактора Стюарта–Прауэра (X фактор). Кроме того, снижена активность факторов контакта (XI и XII факторы). Особенно низкая активность этих факторов наблюдается на 3-й день жизни. В последующем их активность начинает возрастать. Это объясняется началом синтеза витамина К бактериальной микробиотой кишечника и созреванием белково-синтетической функции печени.

В течение первых 10 дней жизни у новорожденных имеется высокий уровень компонента противосвертывающей системы гепарина. Сразу после рождения и в течение первых дней жизни наблюдается увеличение фибринолитической активности крови. Отмечается также снижение активности тканевого и плазменного антитромбопластинов, антиактиваторов XI фактора, антитромбина III. У новорожденных детей значительно снижен уровень плазминогена, он достигает показателей взрослых только к 3–6 месяцам.

Таким образом, почти все факторы свертывания крови у новорожденных детей обладают относительно невысокой активностью. В то же время у детей раннего неонатального периода отмечается довольно высокий уровень некоторых противосвертывающих факторов, в частности такого фактора, как гепарин. По-видимому, тенденция к гипокоагуляции у новорожденных относится к числу биологически целесообразных явлений, препятствующих тромбообразованию, способному возникнуть в результате повреждения тканей в родах и попадания в кровь тканевого тромбопластина. В последующем показатели системы свертывания крови приближаются к показателям взрослых лиц и остаются на стабильном уровне до препубертатного и пубертатного периода. Пограничные состояния неонатального гемопоэза и гемостаза охарактеризованы в параграфе 2.2.

Период грудного возраста. Кровь грудного ребенка по сравнению с кровью новорожденного, а также детей более старшего возраста характеризуется низким содержанием гемоглобина и эритроцитов. Количество гемоглобина резко уменьшается в течение первых месяцев жизни, снижаясь в большинстве случаев у здоровых младенцев ко 2–3-му месяцу до 94–110 г/л. Данное состояние получило название «физиологическая анемия младенцев». У доношенных новорожденных увеличение оксигенации, которое происходит при нормальном дыхании после рождения, приводит к резкому повышению уровня кислорода в тканях, что отрицательно

сказывается на производстве эритропоэтина и на эритропоэзе через механизм отрицательной обратной связи. Это снижение эритропоэза, а также более короткая продолжительность жизни эритроцитов у новорожденных (в среднем 90 дней в сравнении со 120 днями у взрослых) вызывают снижение концентрации гемоглобина в течение первых 2–3 месяцев жизни. Уровень гемоглобина остается стабильным в течение следующих нескольких недель, а затем медленно поднимается на 4–6-м месяцев на фоне возобновления стимуляции эритропоэтина. Еще одной причиной физиологической анемии является интенсивный рост ребенка в длину, когда для нарастающей массы тела и сосудистого пространства такое состояние эритропоэза не является адекватным.

Сходные с «физиологической анемией младенцев» патогенетические механизмы имеет ранняя анемия недоношенных детей, развивающаяся в период первых 4–12 недель. Более низкая выработка эритропоэтина, более короткая продолжительность жизни эритроцитов (от 35 до 50 дней), быстрый рост и более частые медицинские вмешательства с кровопотерей способствуют более низкому минимальному уровню гемоглобина (от 80 до 100 г/л) у недоношенных детей. Анемия недоношенных чаще всего встречается у детей, рожденных на сроке беременности менее 32 недель. Практически у всех недоношенных детей с гестационным возрастом менее 28 недель развивается анемия недоношенных, требующая трансфузий эритроцитарной массы.

У детей грудного возраста постепенно снижается концентрация HbF, и к возрасту 1 года HbF составляет не более 1 % от общего количества гемоглобина. Уровень лейкоцитов в периферической крови в этот период остается относительно высоким, и в лейкоцитарной формуле сохраняется преобладание лимфоцитов над уровнем нейтрофилов (см. табл. 5.3).

Период раннего детского возраста. К числу особенностей детей раннего возраста относится сохранение высокого лимфоцитоза в периферической крови (см. табл. 5.3).

Абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови детей первых лет жизни отражает физиологический процесс «обучения» множества клонов Т- и В-лимфоцитов, несущих рецепторы для распознавания чужеродных антигенов.

Период дошкольного возраста. В периоде дошкольного возраста вновь происходят изменения клеточного состава белого ряда: в среднем в возрасте 4 лет совершается так называемый «второй перекрест» процентного числа лимфоцитов и нейтрофилов (см. рис. 5.1), когда число лимфоцитов в крови становится равным числу нейтрофилов. Это нашло отражение в мнемоническом правиле «четырех четверок»: относительное содержание в периферической крови лимфоцитов и нейтрофилов в 4 дня и в 4 года жизни составляет в среднем 44 %. По времени это совпадает с началом отчетливо выраженной возрастной инволюции тимуса и с началом замещения в трубчатых костях красного костного мозга желтым. После 5 лет число нейтрофилов в периферической крови продолжает увеличиваться, а количество лимфоцитов – уменьшаться. К 5–7 годам лимфоциты по большей части обладают иммунологической памятью и уже не доминируют. Вместе с тем иногда физиологический относительный лимфоцитоз может сохраняться до 8–10 лет. При наличии дефицита железа, гипотрофии и рахита, лимфатизма возрастное преобладание лимфоцитов усугубляется и затягивается.

Период школьного возраста. У детей младшего школьного возраста, по сравнению с детьми дошкольного возраста, наблюдается уменьшение количества лейкоцитов в единице объема крови и наблюдается тенденция к увеличению содержания нейтрофилов и уменьшению уровня лимфоцитов. У детей старшего школьного возраста гемограмма практически не имеет отличий от взрослого человека (см. табл. 5.2, 5.3). В периоде полового созревания, вероятно, под воздействием гормонального дисбаланса наблюдаются большие колебания показателей свертывающей системы крови.

5.1.2. Методика обследования и семиотика поражений системы крови

Физикальное обследование пациента с заболеванием крови должно начинаться с оценки стабильности гемодинамики. Острые эпизоды тяжелой анемии могут быть жизнеугрожающими, сопровождаясь нарушением перфузии тканей и когнитивного статуса. Клинико-лабораторная манифестация заболеваний системы крови приведена в табл. 5.4. К симптомам заболеваний крови также относят лимфаденопатию, спленомегалию (см. параграф 5.2). При подозрении на гематологическое заболевание обязательно своевременно направлять пациента на обследование к специалисту (гематологу).

Таблица 5.4

Проявления заболеваний крови [по Nelson Essentials of Pediatrics, 2015]

Патологическое состояние	Симптомы	Примеры распространенных заболеваний
Анемия	Бледность, утомляемость, сердечная недостаточность, желтуха	Железодефицитная анемия, гемолитическая анемия
Полицитемия	Раздражительность, цианоз, судороги, желтуха, инсульт, головная боль	Цианотический врожденный порок сердца, диабетическая эмбриофетопатия
Нейтропения	Лихорадка, фарингит, язвы полости рта, воспаление подкожной клетчатки, лимфаденопатия, бактериемия, гингивит	Врожденный или вызванный лекарствами агранулоцитоз, лейкоз
Тромбоцитопения	Петехии, экхимоз, желудочно-кишечное кровотечение, носовое кровотечение (эпистаксис)	Иммунная тромбоцитопения, лейкоз
Коагулопатия	Экхимоз, гемартроз, кровотечение со слизистых оболочек	Болезнь Виллебранда, гемофилия, ДВС-синдром

Окончание табл. 5.4

Патологическое состояние	Симптомы	Примеры распространенных заболеваний
Тромбоз	Тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен	Волчаночный антикоагулянт; дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III; мутации гена фактора V Лейден, гена протромбина G20210A

Анемия – это патологическое состояние системной гипоксии, связанное с дефицитом кислородоносителя в организме. Основным показателем, характеризующим анемию, является снижение концентрации гемоглобина, которая может коррелировать с тяжестью эритроцитопении, но иногда развиваться при нормальном или даже повышенном количестве эритроцитов. Анемию определяют как гематологический синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина и/или гематокрита более 2 стандартных отклонений от среднего значения гемоглобина и/или гематокрита для данного постнатального возраста (см. табл. 5.2). Диагностические критерии анемии в зависимости от возраста представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5

Критерии диагностики анемии в зависимости от возраста [Dallman P.R. и др., 1977; ВОЗ, 2001]

Возраст/пол	Уровень гемоглобина, г/л	Уровень гематокрита, %
1–3-е сутки	< 145	< 45
1-я неделя	< 135	< 42
2-я неделя	< 125	< 39
1 месяц	< 100	< 31
2 месяца	< 90	< 28
3-6 месяцев	< 95	< 29
6 месяцев – 4 года	< 110*	< 33
5–11 лет	< 115*	< 34
12–14 лет	< 120*	< 31

Окончание табл. 5.5

Возраст/пол	Уровень гемоглобина, г/л	Уровень гематокрита, %
15 лет и старше, женский пол, небеременные	< 120*	< 36
Беременные женщины	< 110*	< 33
15 лет и старше, мужской пол	< 130*	< 39

Примечания: *на уровне моря; поправка к измеренному значению гемоглобина (г/л) в зависимости от высоты (в метрах над уровнем моря) составляет: + 1000 м – –2 г/л; + 2000 м – –8 г/л; + 3000 м – –19 г/л; + 4000 м – –35 г/л.

Клинические проявления анемии можно разделить на симптомы, связанные непосредственно с гипоксией (слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, появление «мушек» перед глазами, чувство нехватки воздуха) и компенсаторные симптомы (бледность кожных покровов, тахикардия, одышка, проявления сердечно-сосудистой недостаточности).

Бледность кожных покровов, которая появляется при снижении уровня гемоглобина до 70 г/л, нередко является первым симптомом, заставившим больного с анемией обратиться к врачу. Бледность кожных покровов развивается в результате капилляроспазма, входящего в перераспределительный адаптационный механизм, направленный на улучшение кровоснабжения жизненно важных органов. Следует помнить, что желтуха, цианоз и пигментация кожи могут маскировать бледность кожных покровов при анемии, поэтому более демонстративной является бледность слизистой оболочки полости рта, верхнего неба, конъюнктив, губ и ногтевого ложа.

Сердце при анемии реагирует на уменьшение способности крови связывать и переносить кислород увеличением сердечного выброса, что клинически проявляется тахикардией, повышением артериальной и капиллярной пульсации и появлением гемодинамических шумов: систолического, который

лучше выслушивается на верхушке сердца и легочной артерии, и реже – диастолического. Нормальный миокард способен длительно переносить повышенные нагрузки, обусловленные анемией. Однако глубокое малокровие, при котором потребности сердечной мышцы в кислороде полностью не удовлетворяются, может сопровождаться появлением болей в области сердца, кардиомегалией, одышкой, признаками застоя в легких и отеками. Следует отметить, что учащение дыхания и одышка появляются задолго до развития сердечной недостаточности и являются следствием компенсаторного повышения функции легких в ответ на гипоксию и гиперкапнию дыхательного центра.

Несмотря на мобилизацию компенсаторных механизмов, при выраженной анемии все же развивается тканевая гипоксия, к которой особенно чувствителен головной мозг. Недостаточное снабжение головного мозга кислородом проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, мышечными судорогами, головокружением и появлением «мушек» перед глазами. В табл. 5.6 приведены клинические симптомы, облегчающие дифференциальную диагностику анемий. Более подробно различные виды анемий охарактеризованы в параграфе 5.4.

Таблица 5.6

Информативность данных анамнеза и осмотра для диагностики анемий [по Nelson Essentials of Pediatrics, 2015]

Категории	Признаки и их значение
Данные анамнеза	
Возраст	Железодефицитная анемия редко возникает при отсутствии кровопотери в возрасте до 6 месяцев у доношенных детей или до удвоения массы тела при рождении у недоношенных детей Анемия новорожденных с ретикулоцитозом предполагает гемолиз или кровопотерю; с ретикулоцитопенией – предполагает недостаточность костного мозга

Продолжение табл. 5.6

Категории	Признаки и их значение
	Серповидно-клеточная анемия и β-талассемия появляются по мере исчезновения гемоглобина плода (в возрасте 4–8 месяцев)
Генеалогический анамнез	Х-сцепленный тип наследования: дефицит Г-6-ФДГ Аутосомно-доминантный тип наследования: наследственный сфероцитоз, анемия Даймонда–Блекфена, β-талассемия Аутосомно-рецессивный тип наследования: серповидно-клеточная анемия, анемия Фанкони Член семьи, перенесший холецистэктомию (по поводу билирубиновых камней) или спленэктомию в раннем возрасте: гемолитические анемии
Этническая и расовая принадлежность	Талассемия у лиц средиземноморского происхождения Дефицит Г-6-ФДГ у греков и лиц африканского, ближневосточного происхождения β-талассемия у лиц средиземноморского, африканского или азиатского происхождения α-талассемия у лиц африканского или азиатского происхождения Серповидно-клеточная анемия у лиц африканского происхождения
Питание	Диета на основе коровьего молока: дефицит железа Строгое вегетарианство: дефицит витамина B_{12} Диета на основе козьего молока: дефицит фолиевой кислоты Извращенный аппетит: отравление свинцом (плюмбизм), дефицит железа. Холестаз, мальабсорбция: дефицит витамина Е
Лекарственные средства	Дефицит Г-6-ФДГ: оксиданты (например, нитрофурантоин, противомалярийные средства) Иммуноопосредованный гемолиз (например, пенициллин) Угнетение костного мозга (например, химиотерапия) Фенитоин, повышающий потребность в фолиевой кислоте
Диарея	Нарушение всасывания витамина B_{12}, Е или железа. Воспалительное заболевание кишечника: анемия хронической болезни, постгеморрагическая анемия Кровопотеря, вызванная аллергией на белок коровьего молока Резекция кишечника: дефицит витамина B_{12}

Продолжение табл. 5.6

Категории	Признаки и их значение
Инфекция	Инфекция, вызванная *Giardia lamblia*: нарушение всасывания железа Избыточный бактериальный рост в кишечнике (синдром слепой кишечной петли): дефицит витамина B_{12} Инвазия широким лентецом: дефицит витамина B_{12} Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом: угнетение костного мозга, гемофагоцитарные синдромы. Микоплазменная инфекция: гемолиз Парвовирусная B19 инфекция: угнетение костного мозга ВИЧ-инфекция: угнетение кроветворения, гемолиз Хроническая инфекция: анемия хронической болезни Инфекционный эндокардит: анемия хронической болезни, гемолиз Малярия: гемолиз Гепатит: апластическая анемия
Данные осмотра	
Рост	Низкий рост: анемия Фанкони, ВИЧ-инфекция, недоедание
Кожа	Гиперпигментация: анемия Фанкони, врожденный дискератоз Пигментные пятна цвета «кофе с молоком»: анемия Фанкони Витилиго: дефицит витамина B_{12} Частичный глазно-кожный альбинизм: синдром Чедиака–Хигаси Желтуха: гемолиз Петехии, пурпура: инфильтрация костного мозга, аутоиммунный гемолиз с аутоиммунной тромбоцитопенией, гемолитико-уремический синдром, гемофагоцитарные синдромы Эритематозная сыпь: инфекция, вызванная парвовирусом B19 Сыпь на лице в виде бабочки: системная красная волчанка Синяки: нарушение свертываемости крови, неслучайная травма, цинга
Голова	Башенный череп: большая талассемия, тяжелый дефицит железа, хроническая субдуральная гематома Микроцефалия: анемия Фанкони

Продолжение табл. 5.6

Категории	Признаки и их значение
Глаза	Микрофтальм: анемия Фанкони Ретинопатия: серповидно-клеточная анемия Атрофия зрительного нерва: остеопетроз Закупорка слезных желез: врожденный дискератоз Кольцо Кайзера–Флейшера на роговице: болезнь Вильсона–Коновалова Голубые склеры: недостаток железа, остеопетроз
Уши	Глухота: серповидно-клеточная анемия, железодефицитная анемия
Ротовая полость	Глоссит: дефицит витамина B_{12}, дефицит железа Ангулярный стоматит: дефицит железа Заячья губа: анемия Даймонда–Блекфена Пигментация: синдром Пейтца–Егерса (кишечная кровопотеря) Телеангиэктазии: болезнь Рандю–Ослера Лейкоплакия: врожденный дискератоз
Грудная клетка	Широко расставленные соски: анемия Даймонда–Блекфена Шум над областью сердца: инфекционный эндокардит (гемолиз на клапанах); тяжелая анемия
Брюшная полость	Гепатомегалия: гемолиз, инфильтративная опухоль, хроническое заболевание, гемангиома, холецистит, экстрамедуллярное кроветворение Спленомегалия: гемолиз, серповидно-клеточная анемия, талассемия, малярия, лейкоз, лимфома, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, портальная гипертензия, гиперспленизм Нефромегалия: анемия Фанкони Отсутствие почки: анемия Фанкони
Конечности	Отсутствие большого пальца: анемия Фанкони Трехфаланговый большой палец: анемия Даймонда–Блекфена Койлонихия (ложкообразные ногти): дефицит железа Поперечные белые линии на ногтях (мессовские линии): отравление тяжелыми металлами, тяжелые заболевания, серповидно-клеточная анемия Поперечные впадины на ногтях (линии Бо): отравление тяжелыми металлами, тяжелые заболевания Дистрофия ногтей: врожденный дискератоз

Окончание табл. 5.6

Категории	Признаки и их значение
Прямая кишка	Геморрой: портальная гипертензия (кровотечение) Кровь в стуле: желудочно-кишечное кровотечение
Нервная система	Раздражительность, апатия: дефицит железа Периферическая нейропатия: дефицит витаминов B_1, B_{12}, E; отравление свинцом Задержка психомоторного развития и потеря навыков: дефицит витаминов B_{12} и E Атаксия, фуникулярный миелоз: дефицит витамина B_{12} Инсульт: серповидно-клеточная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Примечание: Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа.

Гемолиз – это разрушение эритроцитов крови с выделением гемоглобина в кровь. Гемолиз подразделяют на физиологический (завершает жизненный цикл эритроцитов и происходит в организме непрерывно) и патологический (сопровождается укорочением продолжительности жизни эритроцитов). Патологический гемолиз возникает в результате действия гемолитических ядов, некоторых лекарственных препаратов, иммунных и других факторов и приводит к развитию гемолитической анемии. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов, не компенсируемое эритроидной гиперплазией гемопоэза, приводит к развитию гемолитических анемий. В зависимости от преимущественного места разрушения эритроцитов выделяют внутриклеточный и внутрисосудистый гемолиз. Внутриклеточный гемолиз предполагает разрушение эритроцитов макрофагами селезенки и печени, иногда костного мозга. Внеклеточный, или внутрисосудистый, гемолиз предполагает разрушение части эритроцитов в кровеносном русле.

Характерные клинико-лабораторные проявления синдрома гемолиза включают в себя:

– желтуху, не сопровождающуюся кожным зудом; цвет кожи лимонно-желтый с одновременным наличием бледности;

– анемию, выраженный ретикулоцитоз периферической крови, наличие в анализе периферической крови ядросодержащих эритроидных клеток (нормоцитов);

– раздражение эритроидного ростка в пунктате костного мозга (увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге выше 25 %);

– повышение содержания в крови непрямого (несвязанного) билирубина;

– темный цвет мочи, обусловленный появлением в ней уробилина;

– темный цвет кала за счет увеличенного содержания в нем стеркобилина;

– повышение содержания в крови свободного гемоглобина (при формах гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом);

– увеличение селезенки (при формах гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом);

– увеличение содержания железа в сыворотке крови.

Геморрагический синдром – это повышенная кровоточивость в виде кровотечений из слизистых оболочек, кровоизлияний в кожу, суставы, внутренние органы в результате нарушений сосудисто-тромбоцитарного и/или коагуляционного гемостаза. Проявлениями данного синдрома являются:

– петехии – сыпь в виде красных пятен диаметром до 3 мм на коже и слизистых оболочках, не бледнеющая при нажатии, возникающая в результате экстравазации (выхода эритроцитов из сосудов);

– экхимоз (синяк) – многоцветное (вначале фиолетовое, затем желтое) пятно на коже, определяемое над внутрикожными и подкожными кровоизлияниями;

– пурпура (от лат. *purpura* – название моллюска, из которого получают краску пурпурного цвета) – множественные

петехии и экхимозы диаметром до 1 см, пурпура возникает в результате слияния петехий;

– гематома – масса крови, замкнутая в тканях, например под кожей или между мышцами;

– гемартроз – кровоизлияние в сустав с образованием гематомы в его полости (рис. 5.2, см. вклейку);

– гематопноэ (гемоптоэ) – кровохарканье;

– гематурия – наличие крови в моче;

– меноррагии – обильное маточное кровотечение;

– эпистаксис – носовое кровотечение (может возникать в результате местного расширения и травматизации венозных сплетений назальной полости; клинически значимыми проявлениями геморрагического заболевания являются носовые кровотечения продолжительностью более 10 минут, требующие оказания медицинской помощи с использованием ватных тампонов или других манипуляций);

– телеангиоэктазии – микрорасширения сосудов, обуславливающие появление исчезающих при надавливании красных пятен типа «сосудистых звездочек»;

– гемангиомы – доброкачественные опухоли из мезенхимальных сосудистых клеток.

Обследование пациентов с геморрагическим синдромом необходимо начинать с оценки клинической ситуации, выявления причины ее развития, генеалогического анамнеза, далее проводить детальное исследование системы гемостаза: оценивать функциональные тесты (время кровотечения, время свертывания), количественные и иногда качественные характеристики тромбоцитов, исследовать коагулограмму (табл. 5.7).

Клинические проявления геморрагического синдрома отчетливо коррелируют с нарушенным компонентом системы гемостаза. В соответствии с классификацией З.С. Баркагана выделяют 5 основных типов кровоточивости (табл. 5.8). Таким образом, основной принцип диагностики геморрагических заболеваний – это установление типа кровоточивости, позволяющее определить наиболее эффективную и информативную программу обследования.

Таблица 5.7

Скрининговые тесты на патологию гемостаза
[по Nelson Essentials of Pediatrics, 2015]

Тест	Механизм	Нормальные значения	Нарушение
Число тромбоцитов	Тромбоцитарный гемостаз	150 000–400 000/мл	Тромбоцитопения, тромбоцитоз (см. табл. 5.9)
Мазок крови	Количество и размер тромбоцитов; морфология эритроцитов	Средний объем тромбоцитов – 7,4–10,4 фл	Большие тромбоциты предполагают периферическое разрушение; фрагментированная, причудливая морфология эритроцитов предполагает микроангиопатический процесс (например, гемолитико-уремический синдром, гемангиому, ДВС-синдром)
Время кровотечения	Функция капилляров и тромбоцитов	Метод Дьюка (прокол мочки уха и подушечки безымянного пальца) – 3–7 минут	Удлинение: тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов (тромбоцитопатия в результате, например, приема аспирина), болезнь Виллебранда
Протромбиновое время	Внешний и общий путь свертывания	12–18 секунд у доношенных новорожденных; после неонатального периода < 12 секунд	Удлинение: дефект витамин К-зависимых факторов свертывания (мальабсорбция, заболевание печени, геморрагическая болезнь новорожденных), ДВС-синдром, прием пероральных антикоагулянтов

Окончание табл. 5.7

Тест	Механизм	Нормальные значения	Нарушение
Активированное частичное тромбопластиновое время	Внутренний и общий путь свертывания	70 секунд у доношенных новорожденных; после неонатального периода 25–40 секунд	Удлинение: дефицит факторов свертывания II, V, VIII, IX, X, XI, XII; болезнь Виллебранда; лечение гепарином; ДВС-синдром; волчаночный антикоагулянт в крови
Тромбиновое время	Преобразование фибриногена в фибрин	12–17 секунд у доношенных новорожденных; после неонатального периода 10–15 секунд	Удлинение: действие продуктов деградации фибрина (ДВС-синдром), гепарина; гипофибриногенемия; уремия

Таблица 5.8

Дифференциально-диагностический поиск у ребенка с геморрагическим синдромом

Тип кровоточивости	Варианты заболеваний	Клинические проявления	Диагностика
Ангиоматозный тип	Болезнь Рандю–Ослера (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, геморрагический ангиоматоз) Синдром Казабаха–Мерритт (солитарная гемангиома с тромбоцитопенией и нарушением коагуляционного гемостаза) Синдром Элерса–Данлоса (гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани)	Локальная кровоточивость (носовые, желудочно-кишечные, легочные кровотечения)	Как правило, не выявляется системных нарушений тромбоцитарного и плазменного гемостаза или они несущественно изменены, при этом часто есть семейный анамнез заболевания, выявляется локальная сосудистая патология или дефекты соединительной ткани
Васкулитно-пурпурный тип	Патология микрососудистого русла – васкулиты (инфекционные, иммунные, системные, болезнь Шенлейна–Геноха)	Петехиальная сыпь с экссудативно-воспалительными явлениями, очагами некроза, артралгией, гематурией, кровоточивостью слизистых, абдоминальным синдромом, лихорадкой	Часто выявляется связь с инфекцией или воспалением, отсутствует длительный анамнез заболевания, нет нарушений тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (при нетяжелых формах), выявляются повышенные маркеры воспаления

Продолжение табл. 5.8

Тип кровоточивости	Варианты заболеваний	Клинические проявления	Диагностика
Петехиально-пятнистый или микроциркуляторный тип	Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза (тромбоцитопении, тромбоцитопатии), снижение активности внешнего пути свертывания коагуляционного гемостаза (дефицит факторов свертывания II, VII, X), фибриногена	Характерно снижение резистентности сосудистой стенки к внешним воздействиям, активности первичного (тромбоцитарного) гемостаза и пути тканевого фактора, которые необходимы для остановки кровотечения при травме, что приводит к кровоточивости кожи и слизистых оболочек (маточные, желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье, геморрагический цистит), повышенная кровоточивость при инвазивных манипуляциях	В зависимости от варианта патологии могут выявляться выраженная тромбоцитопения, тромбоцитопатия (снижение агрегации тромбоцитов), гипокоагуляция по внешнему пути свертывания (удлинение протромбинового времени – ПТВ) или общему пути свертывания (удлинение тромбинового времени), снижение фибриногена
Смешанный или синячково-гематомный тип	Сочетанное нарушение и тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза (ДВС-синдром и тяжелые формы болезни Виллебранда)	Как правило, самый тяжелый геморрагический синдром, который проявляется сочетанием петехиальной сыпи, экхимозов, кровотечений из слизистых оболочек (носовое, десневое, желудочно-кишечное кровотечения), послеоперационными, послеродовыми кровотечениями, кровоизлияниями в жизненно важные органы	При ДВС-синдроме обязательно наличие связи с этиологическими факторами (инфекция, тяжелая аллергическая реакция, шок любой этиологии), при болезни Виллебранда – наличие длительного анамнеза заболевания и семейного анамнеза Для ДВС-синдрома характерны комплексные нарушения гемостаза, сочетание тромбоцитопении и

Окончание табл. 5.8

Тип кровоточивости	Варианты заболеваний	Клинические проявления	Диагностика
		При ДВС-синдроме помимо геморрагического синдрома характерны проявления полиорганной недостаточности	удлинения нескольких параметров коагулограммы (чаще активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ или ПТВ), увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, уменьшение фибриногена менее 1 г/л Болезнь Виллебранда диагностируется на основании снижения количества или качественной дисфункции фактора Виллебранда
Гематомный тип	Гемофилия А и В (дефицит VIII и IX факторов свертывания)	Обширные кровоизлияния в подкожную клетчатку, под апоневрозы, в серозные оболочки, в мышцы и суставы с развитием деформирующих артрозов, контрактур, патологических переломов Профузные посттравматические и послеоперационные кровотечения, реже – спонтанные Поздний характер кровотечений (через несколько часов после травмы)	Наличие заболевания у предков мужского пола Изолированное резкое удлинение показателя внутреннего коагуляционного гемостаза – АЧТВ, снижение активности факторов VIII, IX, выявление ингибиторов к факторам VIII, IX

5.1.3. Интерпретация общего клинического анализа крови

Общеклиническое исследование крови, являясь одним из важнейших диагностических методов, тонко отражает реакцию кроветворных органов на воздействие на организм различных физиологических и патологических факторов. Данное исследование включает в себя определение концентрации гемоглобина, гематокрита, подсчет количества эритроцитов с определением эритроцитарных показателей (подробнее см. параграф 5.4.1), подсчет количества лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов. При оценке состава лейкоцитов периферической крови необходимо ориентироваться только на абсолютное количество отдельных форм лейкоцитов, соотнося их с возрастными нормативами (см. табл. 5.3).

В зависимости от клинической ситуации у пациентов в ответ на различную патологию или на внешние условия могут иметь место различные реактивные изменения красной крови – анемии и эритроцитозы, изменения белой крови – лейкемоидные реакции и лейкопении, реактивные изменения мегакариоцитарно-тромбоцитарного ростка кроветворения – тромбоцитозы и тромбоцитопении. При этом лишь у небольшого числа пациентов с теми или иными сдвигами в гемограмме диагностируют болезни системы крови. Лейкемоидные реакции, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, к счастью, не трансформируются в ту опухоль, на которую они похожи.

В табл. 5.9 приведены причины отклонений в показателях общего клинического анализа крови в сторону понижения или повышения.

Таблица 5.9

Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменениями в общем анализе крови [по Назаренко Г.И., Кишкуну А.А., 2002; Зайчику А.Ш., Чурилову Л.П., 2002; Тейлору Р.Б., 1995; Барычевой Л.Ю., с соавт., 2009]

Гемоглобин и эритроциты
Понижение показателя Анемии Гипергидратация
Повышение показателя (полицитемия) Первичный абсолютный эритроцитоз – эритремия (болезнь Вакеза) Вторичные абсолютные эритроцитозы: – вызванные гипоксией (хронические заболевания легких, врожденные и приобретенные пороки сердца, длительное пребывание на больших высотах); – вызванные повышенной продукцией эритропоэтина (гидронефроз и поликистоз почек, стеноз почечной артерии); – связанные с избытком адренокортикостероидов или андрогенов (синдром Кушинга, феохромоцитома, гиперальдестеронизм) Относительные эритроцитозы (следствие гемоконцентрации): дегидратация, стресс Физиологический эритроцитоз новорожденных
Гематокрит
Понижение показателя Анемии Увеличение объема циркулирующей крови (вторая половина беременности, гиперпротеинемия) Гипергидратация
Повышение показателя (полицитемия) Эритроцитозы Уменьшение объема циркулирующей крови (ожоговая болезнь, перитонит и др.) Дегидратация
Лейкоциты
Лейкопения Аплазия и гипоплазия костного мозга Гиперспленизм Острые лейкозы Миелофиброз Миелодиспластические синдромы Сепсис, тиф, паратифы

Продолжение табл. 5.9

Анафилаксия Системные заболевания соединительной ткани Результат действия некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотики, НПВС, тиреостатики, противоэпилептические препараты и др.)
Лейкоцитоз Инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные) Стресс Воспалительные заболевания Травмы Лейкозы Злокачественные новообразования Уремия
Нейтрофилы
Нейтропения – содержание нейтрофилов в крови менее $1{,}5\times10^9$/л у детей европеоидной расы и менее $1{,}2\times10^9$/л у детей негроидной расы в возрасте старше 1 года (менее $1{,}0\times10^9$/л у детей первого года жизни); **агранулоцитоз** – содержание нейтрофилов в крови менее $0{,}5\times10^9$/л у детей в возрасте старше года и менее $0{,}33\times10^9$/л у детей первого года жизни Наследственные нейтропении: – периодическая наследственная нейтропения; – синдром Костмана (содержание нейтрофилов в крови менее $0{,}1\times10^9$/л); – хроническая гипопластическая нейтропения (содержание нейтрофилов в крови менее $0{,}3–1{,}5\times10^9$/л); – метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюзика; – синдром Швахмана (нейтропения в сочетании с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы); – в результате мутации рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора; – анемия Фанкони; – аминоацидопатии, гликогеноз, остеопетроз Вирусные инфекции (грипп, корь, краснуха, гепатит, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ-инфекция и др.) Бактериальные инфекции (тиф, паратифы, туляремия, бруцеллез, инфекционный эндокардит, милиарный туберкулез и др.) Протозоозы (малярия, лейшманиоз и др.) Супрессия гранулоцитопоэза (цитостатики, иммунодепрессанты; недостаточность витамина B_{12}, фолиевой кислоты, меди; острый лейкоз, приобретенная апластическая анемия, ионизирующая радиация)

Продолжение табл. 5.9

Иммунный агранулоцитоз: – гаптеновый (гиперчувствительность к медикаментам); – аутоиммунный (аутоиммунная нейтропения, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, гранулематоз с полиангиитом); – изоиммунный (у новорожденных, посттрансфузионный) Перераспределение и секвестрация в органах (анафилаксия, гиперспленизм, сепсис и септический шок, гемодиализ, искусственное кровообращение)
Нейтрофильный лейкоцитоз Увеличение образования нейтрофилов: – инфекции (бактериальные, грибковые, иногда вирусные); – воспаление (ожоговая болезнь, некроз тканей, аллергические реакции, системные заболевания соединительной ткани); – миелопролиферативные заболевания (миелоидные лейкозы); – лекарственные средства (глюкокортикостероиды) Ускорение выхода нейтрофилов из костного мозга: – глюкокортикостероиды; – острая инфекция; – воспаление (ожоговая болезнь) Перераспределение нейтрофилов: – лекарственные средства (адреналин, глюкокортикостероиды, НПВС); – стресс (возбуждение, интенсивная физическая нагрузка); – синдром недостаточной адгезии лейкоцитов типа I (дефицит CD18 – β_2-субъединицы интегринов) Прочие: – метаболические нарушения (диабетический кетоацидоз, острая почечная недостаточность, острое отравление, эклампсия); – лекарственные средства (литий); – гемолиз, острая кровопотеря, метастазирующая злокачественная опухоль
Лимфоциты
Лимфопения – содержание лимфоцитов в крови менее $1{,}0\times10^9$/л (у детей до 2 лет – менее $3{,}0\times10^9$/л) Первичные иммунодефициты (комбинированные, клеточные) Вторичные иммунодефициты (СПИД) Квашиоркор Панцитопения Прием глюкокортикостероидов

Продолжение табл. 5.9

Тяжело протекающие вирусные инфекции (COVID-19, корь, ветряная оспа, полиомиелит) Почечная недостаточность Недостаточность кровообращения
Лимфоцитоз – содержание лимфоцитов в крови более $9{,}0\times10^9$/л у детей дошкольного возраста (более $7{,}2\times10^9$/л у детей школьного возраста, более $4{,}0\times10^9$/л у взрослых) Физиологический лимфоцитоз (в возрасте в среднем от 4 суток до 4 лет жизни) Поликлональный лимфоцитоз с преобладанием лимфоцитов типичной морфологии: – вирусные инфекции (энтеровирусная – особенно инфекционный лимфоцитоз, корь, эпидемический паротит, парвовирусная B19, грипп, краснуха, аденовирусная); – бактериальные инфекции (коклюш, туберкулез, сифилис, лептоспироз, туляремия, бруцеллез, риккетсиозы, хламидиоз, микоплазмоз); – протозоозы (послеприступный период малярии, лейшманиоз, трипаносомоз); – микозы (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоз, споротрихоз, криптококкоз); – иммунопатологический (реакция «трансплантат против хозяина», сывороточная болезнь); – аутоиммунный (аутоиммунные гемоцитопении, неспецифический язвенный колит, болезнь Адиссона, болезнь фон Базедова, системная красная волчанка, синдром Шегрена); – лимфатико-гипопластический диатез Поликлональный лимфоцитоз с преобладанием лимфоцитов атипичной морфологии (атипичных мононуклеров, их число в крови ≤ 4 % от всех лейкоцитов): – вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 6, 7 типов; – инфекция, вызванная вирусами герпеса человека 1 и 2 типов; ветряная оспа и опоясывающий лишай; вирусные гепатиты); – бактериальные инфекции (иерсиниозы, болезнь «кошачьих царапин», листериоз); – паразитарные инфекции (токсоплазмоз); – иммунопатологический (гиперергические реакции на лекарства, изоиммунный резус-конфликт) Моноклональный: хронический лимфолейкоз

Продолжение табл. 5.9

Моноциты
Моноцитопения – содержание моноцитов в крови менее $0{,}09\times10^9$/л Гипоплазия и аплазия кроветворения
Моноцитоз – содержание моноцитов в крови более $0{,}8\times10^9$/л Инфекции: вирусные (инфекционный мононуклеоз), инфекционный эндокардит, период выздоровления после острых инфекций, грибковые, риккетсиозные и протозойные (малярия, лейшманиоз, кала-азар) Гранулематозы (инфекционные и неинфекционные): туберкулез, особенно активный, сифилис, бруцеллез, саркоидоз, неспецифический язвенный колит, хронический гранулематозный колит Онкогематологические заболевания: лимфогранулематоз, острый монобластный и миеломонобластный лейкозы, хронические моноцитарный, миеломоноцитарный и миелолейкоз Системные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка, узелковый периартериит
Базофилы
Базопения – содержание моноцитов в крови менее $0{,}01\times10^9$/л
Базофилия – содержание базофилов в крови более $0{,}2\times10^9$/л Аллергические реакции на пищу, лекарственные препараты, введение чужеродного белка, анафилаксия Гематологические заболевания: лимфогранулематоз, хронический миелолейкоз, миелофиброз, эритремия, лимфогранулематоз Аутоиммунные заболевания: неспецифический язвенный колит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа Системный мастоцитоз
Эозинофилы
Эозинопения – содержание эозинофилов в крови менее $0{,}05\times10^9$/л (анэозинофилия – отсутствие эозинофилов в мазке периферической крови) Агранулоцитоз Приступный и постприступный период атопических заболеваний Выраженный стресс Гиперкортицизм Синдром Дауна Сепсис, тяжело протекающие инфекции
Эозинофилия – содержание эозинофилов в крови более $0{,}4\times10^9$/л (большая эозинофилия, или гиперэозинофилия – содержание эозинофилов в крови более $1{,}5\times10^9$/л)

Продолжение табл. 5.9

Врожденные заболевания, заболевания неонатального периода и младенцев: недоношенность, бронхолегочная дисплазия, моносомия 7-й хромосомы, семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз, инфицированный вентрикулоперитонеальный шунт, врожденные пороки сердца, анаболические состояния Аллергические заболевания: пищевая аллергия, аллергический гастроэнтероколит, атопический дерматит, аллергический ринит, аллергическая бронхиальная астма, аллергический бронхолегочный аспергиллез, лекарственная аллергия, эозинофильный эзофагит, простая легочная эозинофилия (синдром Леффлера), острая и хроническая эозинофильная пневмония, эозинофильный цистит Паразитарные инвазии: аскаридоз, токсокароз, трихинеллез, эхинококкоз, анкилостомоз, стронгилоидоз, филяриоз, шистосомоз, описторхоз, лямблиоз, чесотка, тропическая легочная эозинофилия – результат заражения *Wuchereria bancrofti, Brugia spp.* и другими гельминтами Бактериальные инфекции: в период начала выздоровления («красная заря реконвалесценции») Кожные заболевания: псориаз, пузырчатка, ихтиоз, герпетиформный дерматит Дюринга, рецидивирующий гранулематозный дерматит Велля Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты: диффузный эозинофильный фасциит, дерматомиозит, системная красная волчанка, синдром Черджа–Стросс, узелковый полиартериит, гранулематоз с полиангиитом Опухоли и заболевания крови: гемобластозы (острые лейкозы, хронический эозинофильный лейкоз, эритремия, лимфомы, лимфогранулематоз), гиперэозинофильный синдром, другие опухоли, особенно с метастазами или некрозом Эндокринные заболевания: гипофункция коры надпочечников (Аддисонова болезнь), пангипопитуитаризм Первичные иммунодефициты: синдром Вискотта-Олдрича, синдром Иова (гипериммуноглобулинемии Е)
Тромбоциты
Тромбоцитопения – содержание тромбоцитов в крови менее 150×10^9/л Снижение образования тромбоцитов (недостаточность кроветворения): – врожденные и наследственные (изолированная тромбоцитопения, синдром тромбоцитопении и аплазии лучевой кости, анемия Фанкони, синдром врожденной краснухи, врожденный лейкоз, трисомии по 9, 13, 18, 21 парам хромосом, синдром Вискотта–Олдрича);

Окончание табл. 5.9

– приобретенные (лейкозы, миелодиспластические синдромы, миелофиброз, метастазы новообразований в костный мозг, нейробластома; дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты – мегалобластные анемии; вирусные инфекции, интоксикации, ночная пароксизмальная гемоглобинурия) Тромбоцитопении, обусловленные повышенной деструкцией тромбоцитов: – аутоиммунные – первичная (иммунная тромбоцитопения) и вторичные (системная красная волчанка), трансиммунная (при иммунной тромбоцитопении, системной красной волчанке у матери); – изоиммунные (неонатальная, посттрансфузионная); – гаптеновые (гиперчувствительность к некоторым лекарственным препаратам); – связанные с механическим повреждением тромбоцитов (большие гемангиомы – синдром Казабаха–Мерритта, гиперспленизм) Тромбоцитопении, связанные с повышенным потреблением тромбоцитов в тромбах: ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром)
Тромбоцитоз – содержание тромбоцитов в крови более 400×10^9/л Первичные тромбоцитозы: эссенциальная тромбоцитемия, эритремия, хронический миелолейкоз, миелофиброз Вторичные тромбоцитозы: – реактивные острые (после острой кровопотери, при гиперкортицизме, стрессе, лекарственные, инфекционные, при саркоидозе, острой ревматической лихорадке, после спленэктомии – в течение 2 месяцев и более, после оперативных вмешательств – в течение 2 недель); – реактивные хронические (при системных заболеваниях соединительной ткани, особенно ревматоидном артрите; при новообразованиях – карциноме легких, поджелудочной железы, лимфоме; при железодефиците; при инфаркте и атрофии селезенки; при амилоидозе)

Рекомендуемая литература

1. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. – Благовещенск, 2013. – 232 с.

2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб: ООО Фолиант, 2009. – С. 631–668.

3. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М. – Тверь: Триада, 2019. – 400 с.

4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. Т. 3: Механизмы развития болезней и синдромов. Книга I: Патофизиологические основы гематологии и онкологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. – 507 с.

4. Стуклов Н.И. Физиология и патология гемостаза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с.

5. Шабалов Н.П., Неонатология: учебное пособие: в 2 т. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 220–227.

6. Шенец С.Г., Кувшинников В.А. Лейкемоидные реакции у детей. – Минск: БГМУ, 2017. – 32 с.

5.2. Пропедевтика заболеваний лимфоидной системы у детей

Анатомический синоним иммунной системы – ***лимфоидная система***. Органы лимфоидной (иммунной) системы разделяют на центральные (кроветворный красный костный мозг и тимус) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные скопления по ходу слизистых оболочек, миндалины, аппендикс, Пейровы бляшки, а также кровь). В центральных органах иммунной системы происходит дифференцировка лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки до зрелого неиммунного лимфоцита (лимфопоэз), в то время как в периферических органах – дифференцировка лимфоцита после распознавания антигена (иммуногенез). Клиническим выражением иммунного ответа при инфекции, вакцинации, иммунопатологических состояниях (аллергические, аутоиммунные заболевания) является гиперплазия лимфоидной ткани, лимфатических узлов (лимфаденопатия), спленомегалия, лимфоцитоз в общем клиническом анализе крови.

5.2.1. Костный мозг

Развитие. Начиная с 16–17-й недели внутриутробного развития кроветворение переходит из печени в костный мозг, где устанавливается определенное и более постоянное количество лимфоцитов: 1,5–1,8 % Т-клеток и 16–19 % В-клеток. Это соотношение характерно для организма и взрослого человека.

У новорожденного ребенка масса костного мозга составляет примерно 1,4 % массы тела (около 40 г). По мере увеличения возраста абсолютная масса костного мозга увеличивается. Количество лимфоцитов (из которых преобладающее большинство составляют В-лимфоциты различной степени созревания) в костном мозге у детей в возрасте от 1 месяца до 3-х лет колеблется в пределах от 6 до 17 %, у детей старше 3 лет – в пределах 2–8 %, количество плазматических клеток в костном мозге в детском возрасте находится в пределах 0–3 %. В отличие от взрослых, у которых в костном мозге обычно обнаруживаются скопления лимфоцитов, у детей популяция лимфоцитов распределена более равномерно. Возрастная жировая трансформация костного мозга длинных трубчатых костей протекает синхронно с возрастной жировой трансформацией вилочковой железы.

Пункция и трепанобиопсия. Наиболее доступным местом для пункции является грудина. Вместе с тем для предотвращения ранения органов грудной клетки предложена пункция большеберцовой кости, подвздошной кости. Пункцию проводят специальной иглой с мандреном. Миелограмма позволяет установить процентное содержание различных видов ядросодержащих клеток костного мозга соответствующих рядов (линий) кроветворения. Гистологическое исследование костного мозга дает наиболее информативную картину костномозгового кроветворения. Образец костного мозга для гистологического исследования забирают посредством трепанобиопсии подвздошных костей с помощью специального

инструмента – трепана или одноразовой иглы костномозговой универсальной, позволяющих получить столбик кости. Абсолютным показанием для трепанобиопсии является низкая клеточность пунктата костного мозга. При пункции костного мозга удается обнаружить возбудителей ряда инфекционных заболеваний – малярии, лейшманиоза и др.

5.2.2. Тимус (вилочковая железа)

Тимус (вилочковая железа), расположенный в переднем средостении, имеет две большие доли, фрагментированные на множество долек, в каждой дольке выделяют корковое и медуллярное (центральное) вещество. Доли связаны между собой небольшой перемычкой. В корковом веществе тимуса доминируют эпителиальные клетки или клетки-няньки (nurse-cells), которые обнимают лимфоциты, а в мозговом веществе – дендритные клетки и макрофаги. Все клетки стромы тимуса обеспечивают разные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов.

Внутриутробное развитие. Тимус закладывается раньше, чем все остальные лимфоидные органы. На 4-й неделе внутриутробного развития появляются два тяжа многослойного эпителия, образованные из III и IV пары жаберных карманов краниального отдела головной кишки. Этот отдел обладает уникально высоким формообразующим потенциалом, давая начало органам, включающим в себя качественно различные формы эпителия. Так, из него помимо тимуса образуются щитовидная и околощитовидные железы, а также трахеобронхиальное дерево, легкие, верхние отделы пищеварительного тракта (до желудка), слуховая труба и среднее ухо. При нарушении эмбриогенеза глоточного кармана и IV жаберной дуги в результате делеции длинного плеча 22-й хромосомы (del 22q11.2) развивается синдром Ди Джорджи, или велокардиофациальный синдром.

На ранней стадии эмбриогенеза (4–6-я неделя) тимус представляет собой чисто эпителиальный орган. На 6–7-й неделе тимус каудально смещается с шеи за грудину, формируется капсула, происходит врастание первых сосудов. В это время орган еще не заселен лимфоцитами. Вместе с тем есть основания полагать, что примерно с 5-й недели эпителиальные клетки тимуса начинают секретировать дистантно действующие тимические факторы, способные вызывать дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, привлекать в орган лимфоидные клетки. Нарушение смещения тимуса из места закладки на шее в средостение сопровождается появлением эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе, что, по современным представлениям, не является редкостью и может определяться при проведении постнатального УЗИ. Возможна и шейная локализация аберрантной вилочковой железы, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике образований шеи.

Основные структуры тимуса формируются в период с 7-й по 12-ю недели внутриутробного развития. К 12-й неделе внутриутробного развития дольки тимуса человека приобретают строение дефинитивного органа с хорошо сформированными компонентами, определяется отчетливое разграничение на корковую и мозговую зоны, выявление в мозговой зоне специфических образований – тимических телец (тельца Гассаля). В тимусе 12-недельного плода 84 % клеток составляют Т-лимфоциты и около 1 % – В-лимфоциты, что в целом соответствует клеточному составу тимуса взрослого человека. После 18-й недели тимус выглядит вполне сформированным органом, хотя мозговая зона в этот период превалирует (после 20-й недели масса ее постепенно уменьшается).

После образования всех структурных компонентов тимуса отмечается несколько пиков роста органа и его отдельных компонентов. Так, общая масса тимуса в 12 недель составляет примерно 24 мг, в 15 недель – 130 мг, в 30 недель –

4,5 г. К моменту рождения отношение массы (в граммах) тимуса к массе плода составляет примерно 0,004.

Постнатальное развитие. К моменту рождения тимус доношенного плода структурно и функционально сформирован. В течение жизни масса и объем тимуса, а также его функциональная активность не остаются стабильными. Эти возрастные изменения получили название физиологической инволюции. В настоящее время различают 4 этапа возрастной инволюции тимуса, которая приходится на следующие возрастные периоды: 1–10 лет, 10–20 лет, 25–40 лет и более 40 лет. Физиологическая инволюция тимуса фактически начинается с первых дней жизни человека. По мере прогрессивного уменьшения массы паренхимы тимуса в субкапсулярной зоне снижается число лимфобластов, однако поступление предшественников Т-лимфоцитов и их созревание сохраняются всю жизнь.

В возрасте от 1 до 10 лет атрофия паренхимы тимуса идет со скоростью 1,5 % в год, однако за счет роста внутридольковых периваскулярных пространств абсолютная масса органа в этот период увеличивается. В междольковых септах и внутридольковых периваскулярных пространствах появляются небольшие группы липоцитов, которые в тимусе 4-летнего ребенка уже хорошо выражены. Уровень тимических гормонов в этот период максимальный.

В возрасте 10–20 лет атрофия паренхимы усиливается, однако увеличение объема внутридольковых периваскулярных пространств имитирует увеличение тимуса, масса которого достигает максимума в период полового созревания. Несмотря на продолжающиеся процессы склероза и липоматоза междольковых септ и периваскулярных пространств, сохраняются достаточно крупные паренхиматозные дольки, хотя содержание лимфобластов и Т-лимфоцитов в них уменьшается. Продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов начинает уменьшаться.

В возрасте 25–40 лет скорость атрофии паренхимы тимуса достигает 5 % в год. Объем внутридольковых периваскулярных пространств начинает уменьшаться, нарастают их склероз и липоматоз. За счет прогрессирующей делимфатизации коры во многих дольках стирается кортикомедуллярная граница. Продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов резко снижается.

В возрасте старше 40 лет скорость атрофии паренхимы тимуса уменьшается и составляет около 0,1 % в год. Процессы липоматоза усиливаются. Нарушается архитектоника тимических долек: одна их часть представлена только корковой, другая – только мозговой зоной. Тем не менее на периферии долек всегда остается слой эпителиальных клеток, продуцирующих тимические гормоны. После 80 лет в тимусе остаются лишь мелкие островки эпителиальных клеток с небольшим количеством лимфоцитов.

Причины возрастной инволюции тимуса не установлены. Инволюция не зависит от пола, но у разных видов физиологическая инволюция тимуса коррелирует с продолжительностью жизни. У человека расчетный предел для нее составляет 120 лет, что соответствует максимально возможному возрасту. Возрастное снижение функции тимуса является, по-видимому, одной из главных причин развития иммунодефицита при старении, который может иметь или не иметь клинически значимые проявления.

Акцидентальная инволюция тимуса. Наряду с возрастной инволюцией тимуса возможна акцидентальная инволюция тимуса. В 1905–1906 гг. Д.А. Хаммар впервые описал резкое уменьшение массы тимуса, возникающее у человека, прежде всего у детей, под влиянием различных заболеваний, травм, голодания, охлаждения, назвав это состояние акцидентальной инволюцией (от лат. *accidentis* – случайный). Позднее выяснилось, что случайной оказалась не инволюция этого органа, а причина, ее вызвавшая. Это доказал канадский патофизиолог Г. Селье, который в 1936 г. впервые обнаружил четкую

связь между повышенной секреторной активностью коры надпочечников и острой инволюцией тимуса. В настоящее время патогенез акцидентальной инволюции тимуса представляется как апоптоз кортизол-чувствительных лимфоцитов преимущественно корковой зоны тимуса под действием ГКС коры надпочечников в ответ на стрессовое воздействие. К кортизолчувствительным относят субпопуляцию малых Т-лимфоцитов, фенотипически и функционально незрелых и локализованных преимущественно в клетках-няньках в субкапсулярной зоне тимуса. Для кортикальных, кортизолчувствительных тимоцитов характерны нестабильность генома, слабость систем репарации ДНК. Это и определяет то, что нормальные активационные и дифференцировочные сигналы приводят к фрагментации ДНК и запуску апоптоза.

Акцидентальная инволюция тимуса является стадийным процессом. Выделяют пять ее основных фаз. На I фазе в условиях антигенной стимуляции происходит усиление пролиферации лимфобластов субкапсулярной зоны коры и увеличивается масса органа. Это доказано как в экспериментах на животных, так и в клинике (увеличение размеров вилочковой железы на рентгенограммах грудной клетки и при УЗИ органа). Стимулировать пролиферацию лимфобластов в тимусе в I фазу акцидентальной инволюции могут провоспалительные цитокины, продуцируемые нелимфоидными клетками тимуса – эпителиальными, интердигитирующими и макрофагами. На II–V фазах в вилочковой железе последовательно нарастает гибель лимфоцитов – вначале в корковой, а затем и в мозговой зонах. При этом дольки тимуса начинают коллабировать. Параллельно данному процессу в мозговой зоне увеличивается количество тимических телец. На IV фазе тимические дольки принимают вид однородных образований, состоящих из эпителиальных клеток с выраженным коллабированием. В ряде долек присутствуют немногочисленные лимфоциты, относящиеся, вероятно, к кортизол-резистентной зрелой популяции мозгового вещества. На V фазе строма

грубеет, нарастает ее замещение коллагеном. От тимических долек местами остаются лишь узкие тяжи клеточных скоплений с включенными в них тимическими тельцами, частично или полностью обызвествленными. Среди стромы часто можно видеть склероз, островки жировой клетчатки. Таким образом, IV и V фазы представляют собой приобретенную атрофию тимуса. С функциональной точки зрения это приобретенное иммунодефицитное состояние. Полагают, что IV фаза акцидентальной инволюции является обратимой, V фаза – необратимой, ее приравнивают к тимэктомии. Степень акцидентальной инволюции зависит от исходного состояния иммунной системы организма, объема и локализации инфекционного процесса, характера возбудителя. Акцидентальная инволюция может приостановиться на любом из указанных уровней фазовых изменений.

Клиническое значение акцидентальной инволюции тимуса определяется несколькими факторами.

Во-первых, акцидентальная инволюция тимуса – одна из причин вторичных иммунодефицитных состояний, в особенности возникающих после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний, основной механизм иммунодепресии при стрессе. Из клинической практики хорошо известно, что дети нередко начинают повторно, часто и длительно болеть инфекционными болезнями после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний. Их причиной является тимическая недостаточность (дефицит гормонов тимуса) в результате акцидентальной инволюции. Это определяет включение в комплекс терапии детей, перенесших инфекционные заболевания, препаратов тимуса.

Во-вторых, изменения в тимусе в динамике инфекционного процесса определяют течение, тяжесть и исход инфекционного заболевания, степень выраженности воспаления. Это связано с центральной ролью Т-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа. При многих инфекционных заболеваниях отмечена зависимость тяжести течения болезни от степени

акцидентальной инволюции тимуса, при аутопсии детей, умерших от инфекций масса вилочковой железы тем меньше, чем длительнее и тяжелее ребенок болел.

В-третьих, акцидентальная инволюция тимуса – одна из причин такого состояния как тимомегалия у детей.

Тимомегалия. Транзиторной тимомегалией (увеличением вилочковой железы), определяющейся на рентгенограммах органов грудной клетки, будет проявляться I фаза акцидентальной инволюции, во время которой масса органа может быть увеличена (иногда до 50 % от возрастной нормы) за счет повышенной пролиферации Т-лимфоцитов, преимущественно в корковом веществе, при нормальной или слегка повышенной продукции гормонов тимуса. Чаще транзиторно увеличенную вилочковую железу верифицируют в первые трое суток от начала острых заболеваний органов дыхания, пневмонии на рентгенограмме грудной клетки по кардио-тимико-торакальному индексу (отношение ширины сосудистого пучка на уровне бифуркации трахеи к ширине грудной клетки на уровне купола диафрагмы, о тимомегалии свидетельствует значение кардио-тимико-торакального индекса, равное или превышающее 0,33). При этом тимомегалия сохраняется в течение 5–7 дней.

Кроме тимомегалии в начале инфекционного заболевания у ряда детей возможна тимомегалия в его исходе (в периоде реконвалесценции). С учетом важности стероидных гормонов для развития акцидентальной инволюции нарушение стероидного биосинтеза может иметь патологические последствия. В условиях относительного или абсолютного дефицита ГКС усиливается пролиферация Т-лимфоцитов, ослабляется их апоптоз и эмиграция, при этом тимус увеличивается за счет коркового вещества, снижается содержание тимических гормонов в сыворотке крови. У части детей тимус увеличивается транзиторно, визуализируется в течение 2–3 недель в периоде реконвалесценции инфекционных заболеваний за счет истощения глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

В редких случаях тимус увеличивается за счет пролиферации присутствующих в органе В-лимфоцитов (атопические заболевания, например бронхиальная астма; аутоиммунные заболевания). На рис. 5.3 схематически представлены варианты увеличенной вилочковой железы на прямых рентгенограммах органов грудной клетки, иногда симулирующей пневмонию (см. также рис. 5.4 на вклейке). Рентгенограмма в боковой проекции позволяет обнаружить тимус в переднем средостении, за грудиной. Дополнительную помощь в определении размеров тимуса может оказать УЗИ.

Расширением тени средостения, выявляемой при рентгенологических исследованиях грудной клетки, сопровождается целый ряд заболеваний. Наиболее часто встречающиеся из них представлены в табл. 5.10.

Таблица 5.10

Локализация патологических процессов в средостении в детском возрасте [по Е.Н. Янченко и М.С. Греймер, 1987]

Локализация в средостении		
в переднем	**в среднем**	**в заднем**
Опухоли щитовидной железы Гиперплазия тимуса Тератомы и дермоидные кисты Целомические кисты перикарда Жировые опухоли средостения Аневризма восходящего отдела аорты	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов Лимфогранулематоз Лимфосаркома Лимфоидный лейкоз Неспецифические лимфаденопатии Саркоидоз Аневризма дуги аорты	Нейрогенные образования Натечный абсцесс Аневризма аорты Опухоли пищевода Бронхогенные кисты

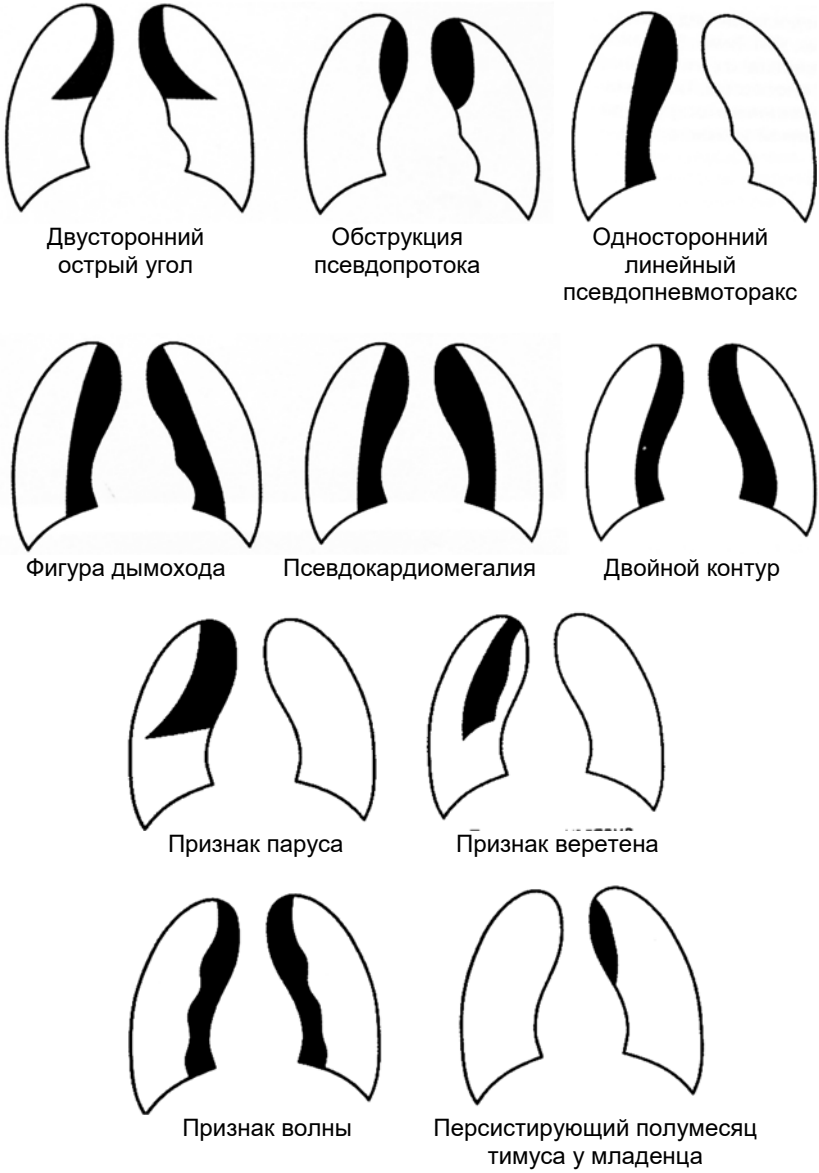


Рис. 5.3. Формы увеличенного тимуса на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки [Штаатц Г. с соавт., 2010]

5.2.3. Селезенка

Внутриутробное развитие. Селезенка развивается из мезенхимальной ткани в периферической части дорсальной брыжейки будущего большого сальника. На 40-й неделе внутриутробного развития селезенка определяется в виде скопления компактно расположенных мезенхимальных клеток на стенке желудка. На 5-й неделе среди этих клеток появляются единичные бласты и макрофаги, а также ретикулярные волокна, составляющие равномерную сеть. До конца 12–13-й недели орган имеет вид «пустой селезенки», выполняющей функцию депонирования крови. В этот период в селезенке формируются ретикулярная ткань, трабекулярный остов и сеть кровеносных сосудов. На 13–14-й неделе появляются лимфоидные фолликулы (их остов), еще не заселенные лимфоцитами. В этот период в органе имеется слабовыраженная гемопоэтическая функция.

На 14–15-й неделе, когда заканчивается формирование стромы лимфатических фолликулов, селезенка заселяется лимфоцитами. При этом сразу начинают преобладать В-лимфоциты (13 % В- и 2,5 % Т-лимфоцитов). До того момента, пока В-лимфоциты не появились в селезенке, они определяются в печени. К 16–20-й неделе содержание Т- и В-лимфоцитов в селезенке достигает соответственно 16 и 30 %. Эти значения сохраняются до момента рождения, хотя субпопуляционный состав Т-клеток меняется. В частности, постепенно нарастает число цитотоксических Т-лимфоцитов, однако к моменту рождения оно снова уменьшается. На 20–22-й неделе в лимфоидных фолликулах начинают определяться Т- и В-зависимые зоны. Это совпадает с критическим периодом в развитии селезенки. Селезенка как лимфоидный орган функционирует уже у плода, причем, как и во взрослом организме, преобладает антителообразующая функция.

Постнатальное развитие. Селезенка – это «таможня» для антигенов, попавших в системную циркуляцию (в кровь).

К моменту рождения развитие селезенки не заканчивается. В ней еще слабо выражены капсула и трабекулы, но лимфатические фолликулы достаточно сформированы, хотя они значительно мельче, чем у детей более старшего возраста: у новорожденных детей диаметр лимфатических фолликулов колеблется в пределах 35–90 мкм, у детей 2 лет – 160–480 мкм. Абсолютная масса селезенки по мере увеличения возраста увеличивается, при этом величина ее по отношению к массе тела остается постоянной, составляя 0,25–0,3 %.

С возрастом изменяется соотношение структурных компонентов селезенки. У новорожденных детей белая пульпа составляет 10–11 % от массы селезенки, к концу первого года ее количество увеличивается в 2 раза, достигая в среднем 21 % общей массы органа. В 5-летнем возрасте удельный вес белой пульпы остается практически на уровне 1 года (22 %), а к 15 годам уменьшается до 14–16 %, оставаясь примерно на этом уровне до 50 лет.

У новорожденных детей на 1 см площади селезенки приходится максимальное число лимфатических фолликулов, но число их резко снижается уже к концу первого года жизни. К этому же возрасту значительно повышается число зрелых фолликулов и начинают появляться атрофические фолликулы. Соединительнотканные образования селезенки достигают значительного развития уже в первые годы жизни. К 12-летнему возрасту толщина фиброзной оболочки увеличивается в 10 раз, нарастает количество коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон.

Пальпация. При пальпации селезенки больной лежит на спине; левая рука исследователя фиксирует левое подреберье, а правой, начиная снизу, предпочтительно от области таза, чтобы не пропустить выраженного увеличения органа, производят пальпацию, при этом постепенно смещают пальцы снизу вверх, пытаясь определить нижний ее полюс. Если селезенка несколько увеличена, то больного просят вдохнуть. В этом случае селезенка смещается вниз и ее удается ощупать.

Определяют ее плотность и на сколько сантиметров она выступает из-под подреберья. Пальпация селезенки может свидетельствовать о ее увеличении по сравнению с нормой не менее чем в 1,5–2 раза. Если селезенку прощупать не удается, когда больной лежит на спине, то аналогичным способом ее пальпируют в положении больного на правом боку. При этом обычно удается обнаружить ее увеличение (спленомегалия). В отличие от опухолевого процесса в брюшной полости, увеличения почки, при пальпации селезенки всегда следует обнаружить ее вырезку. Необходимо деликатно проводить пальпацию селезенки, памятуя, что она может сокращаться при пальпации, не обнаруживаясь при повторной пальпации, проводимой сразу. Неосторожная пальпация сильно увеличенной селезенки может привести к ее разрыву. В норме селезенка у детей не пальпируется, в то же время у 3 % здоровых взрослых ее можно пропальпировать.

Перкуссия. Определяют поперечный размер селезенки (по средней подмышечной линии) и длину. Задняя граница определяется перкуссией со стороны спины (обычно по VIII–IX ребру), а передняя – со стороны живота, по направлению ее длины. В норме нижний полюс селезенки не должен выходить за край реберной дуги или за линию *costo-articularis*.

Спленомегалия. Спленомегалия, которую можно кроме пальпации подтвердить с помощью перкуссии, аускультоффрикции, при ультразвуковом или КТ-исследовании, может быть следствием ряда причин и механизмов развития:

1) смещение органа почкой, поджелудочной железой, желудком, яичником (ложная спленомегалия);

2) инфекционные заболевания (острые инфекции – инфекционный мононуклеоз, вызываемый герпесвирусами человека 4, 5, 6 типов, корь, брюшной тиф, сальмонеллез, иерсиниоз, сепсис, туляремия, чума, шистосомоз; хронические инфекции – бруцеллез, туберкулез, сифилис, инфекционный эндокардит,

токсоплазмоз, малярия, висцеральный лейшманиоз, амебиаз, трипаносомоз, кокцидиомикоз, кандидоз, гистоплазмоз);

3) состояния и заболевания, сопровождающиеся выработкой антител (поствакцинальный период, лимфатизм, системные заболевания соединительной ткани, например системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, сывороточная болезнь, болезнь Грейвса);

4) застойная спленомегалия в результате тромбоза селезеночной вены, тромбоза и обструкции портальной вены (синдром Бадда–Киари), хронической сердечной недостаточности, констриктивного перикардита, недостаточности трикуспидального клапана, а также вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии (хронические гепатиты, цирроз печени, муковисцидоз, болезнь Вильсона–Коновалова);

5) гиперпластическая спленомегалия (гемолитические анемии – гемолитическая болезнь плода и новорожденного, талассемия, наследственный микросфероцитоз, мембрано- и энзимопатии, хронические анемии, полицитемия, болезнь Мошковица, экстрамедуллярный гемопоэз при остеопетрозе, миелофиброзе, лейкозе);

6) незлокачественная инфильтрация (болезни накопления, или тезаурисмозы, – гликогенозы, болезни Гоше, Ниманна–Пика, мукополисахаридозы, муколипидозы, ганглиозидозы);

7) злокачественная инфильтрация (лейкозы, лимфогранулематоз);

8) очаговое поражение вследствие кровоизлияния, кисты, гамартомы, метастазов, опухолей (гемангиома, лимфангиома), абсцесса.

Нередко спленомегалия сопровождается гиперспленизмом. Гиперспленизм – это патологическое состояние, характеризующееся усиленной деструкцией в синусоидах селезенки форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) в результате увеличения селезенки. Клиническая картина определяется основным заболеванием, а также цитопеническим синдромом (анемия, кровотечения, инфекции).

5.2.4. Лимфатические узлы

Развитие и возрастные особенности. Лимфатические узлы плода закладываются и развиваются неодновременно, поэтому почти невозможно проследить хронологию этого процесса. По времени развития их можно разделить на две группы. Первая группа развивается наиболее рано на основе лимфатических мешков, которые можно заметить уже у 6–7-недельного эмбриона. К этой группе относятся шейные, перитонеальные и паховые узлы. Вторая группа закладывается позднее и развивается на основе сплетения периферических лимфатических сосудов.

Окончательное формирование структур лимфатических узлов (фолликулов, синусов, стромы) происходит после рождения. В первые 2–3 года жизни капсула и трабекулы развиты недостаточно, поэтому узлы имеют мягкую консистенцию, что вместе с хорошо развитой жировой клетчаткой создает определенные трудности при пальпации. У детей первых лет жизни барьерная функция лимфатических узлов низкая, что объясняет частую в этом возрасте генерализацию инфекции. Максимальное количество лимфатических узлов достигается к 10 годам. У взрослого человека их количество составляет 460–500, около 1 % массы тела.

На 1-м году жизни обычно определяются затылочные, задние шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. У детей 2-го года жизни обычно перестают прощупываться затылочные лимфатические узлы, а после 3 лет начинают определяться подчелюстные лимфатические узлы. Процесс созревания лимфатических узлов в основном заканчивается к 8–10-летнему возрасту.

Пальпация. Для клинического исследования доступны поверхностно-расположенные лимфатические узлы, а также медиастинальные и торакальные при их значительном увеличении. Медиастинальная группа лимфатических узлов

доступна для исследования методом перкуссии и рентгенологическим, необходимость их определения возникает при заболеваниях органов дыхания, в особенности при туберкулезе. Абдоминальная группа расположена в основном в области прикрепления корня брыжейки слева от пупка, определяются данные лимфатические узлы, особенно парааортальной группы, при УЗИ, может быть показана КТ и МРТ. Причинами увеличения брюшных лимфоузлов могут быть злокачественные новообразования, брыжеечный лимфаденит.

Периферические лимфатические узлы целесообразно пальпировать в следующей последовательности: 1) затылочные; 2) в области сосцевидного отростка; 3) поднижнечелюстные; 4) подподбородочные; 5) переднешейные, или тонзиллярные; 6) заднешейные; 7) надключичные; 8) подключичные; 9) подмышечные; 10) торакальные; 11) локтевые; 12) паховые; 13) бедренные; 14) подколенные. Пальпация в данной последовательности позволяет проводить ее, практически не отрывая рук от тела пациента, что важно с методической точки зрения. Пальпировать необходимо системно с двух сторон. Характеристика и описание состояния лимфатических узлов при пальпации включает в себя ряд обязательно учитываемых признаков.

1. Локализация увеличенных лимфатических узлов – указывают название группы и сторону поражения (одно- или двустороннее). Анатомическое положение лимфоузлов при локализованной лимфаденопатии позволяет во многих случаях сузить поиск в дифференциальной диагностике. Для этого необходимо помнить, откуда происходит приток лимфы в те или иные лимфатические узлы.

Затылочные лимфатические узлы расположены в области затылочной кости. Они собирают лимфу с кожи волосистой части головы и задней части шеи. Для их пальпации руки исследователя располагаются на затылочной кости. Их пальпация возможна при воспалении кожи волосистой части головы или при краснухе.

Лимфатические узлы, расположенные *на сосцевидном отростке,* собирают лимфу от среднего уха, из кожи, окружающей ухо, от ушных раковин и наружного слухового прохода. Увеличение может наблюдаться при отитах, особенно у детей грудного возраста.

Подподбородочные лимфатические узлы собирают лимфу из кожи нижней губы, слизистой оболочки десен в области нижних резцов. При их пальпации голову ребенка слегка наклоняют вниз, ощупывая область под подбородком.

Поднижнечелюстные лимфатические узлы собирают лимфу из кожи лица, слизистой оболочки десен, увеличиваясь при кариесе и воспалительных процессах в полости рта. Для их пальпации голову ребенка также несколько опускают. Четыре пальца полусогнутой кисти исследователя подводят под ветви нижней челюсти и оттуда медленно выдвигают. За лимфатический узел можно принять увеличение подчелюстной слюнной железы. Для их различения нужно помнить, что слюнные железы, в отличие от лимфатических узлов, покрыты плотной фасцией и их обычно не удается захватить пальцами.

Переднешейные, или тонзиллярные, лимфатические узлы собирают лимфу от кожи лица, околоушной железы, слизистых оболочек носа, зева и рта. Они расположены кпереди от *m. sternocleidomastoideus.* Их увеличение характерно при поражениях зева (острый тонзиллофарингит, хронический тонзиллит и др.).

Заднешейные лимфатические узлы расположены сзади, между m. Sternocleidomastoideus и трапециевидной мышцей. Они собирают лимфу от кожи шеи, отчасти гортани. При их пальпации пальцы рук перемещают параллельно ходу мышечных волокон. У здоровых детей эти узлы обычно не прощупываются. Обнаружение их при пальпации требует исключения инфекционного мононуклеоза. Одиночный увеличенный лимфоузел шейной группы требует исключения болезни

Кавасаки. Дифференциальную диагностику шейной лимфаденопатии проводят с кистами шеи.

Надключичные лимфатические узлы расположены в области надключичных ямок. Они собирают лимфу от кожи верхней части груди, плевры и верхушек легких. Пальпируются между *m. sternocleidomastoideus* и *m. trapezius*. Их увеличение возможно при туберкулезе легких.

Подключичные лимфатические узлы расположены в подключичных областях и собирают лимфу от кожи груди, плевры. Пальпируются они под ключицей по ходу верхних ребер.

Подмышечные лимфатические узлы расположены в подмышечных ямках. Они собирают лимфу от кожи верхних конечностей, за исключением V, IV и III пальцев и внутренней поверхности кисти, для которых регионарными лимфатическими узлами служат локтевые. Для прощупывания подмышечных лимфатических узлов больного просят отвести руки в стороны для того, чтобы исследователь мог ввести свои пальцы в подмышечные области. После этого больной опускает руки, и исследователь может прощупать эти узлы на поверхности грудной клетки. Эта группа часто поражается при «болезни кошачьих царапин».

Для исследования *локтевых* узлов прощупывают *sulcus bicipitalis medialis* в области локтя и несколько выше. Они могут быть увеличены при воспалительных очагах в области предплечья.

Торакальные лимфатические узлы расположены кнутри от передней подмышечной линии под нижним краем *m. pectoralis major.* Они собирают лимфу от кожи груди, из париетальной плевры, отчасти из легких и из молочных желез. Их прощупывают на передней поверхности груди под нижним краем *m. pectoralis*. Их обнаружение может свидетельствовать о туберкулезе легких или плевры, патологии молочных желез.

Паховые лимфатические узлы расположены по ходу паховой связки. Они собирают лимфу от кожи нижних конечностей, нижней части живота, ягодиц, промежности, от половых органов, заднего прохода, увеличиваются при инфекциях, передающихся половым путем.

2. Размеры и форма лимфатических узлов – величина должна описываться только в метрических единицах, сантиметрах или миллиметрах (сравнения с размерами зерен, плодов и т.п. некорректны). Для описания лимфоузла используются два размера: поперечный и продольный. Форма лимфатических узлов может быть округлой либо овальной. В большинстве случаев нормальным размером лимфоузлов считается диаметр не более 1 см (размеры локтевого лимфоузла более 0,5 см и пахового более 1,5 см следует считать патологическими). Увеличение лимфатических узлов может быть симметричным, распространенным (генерализованная лимфаденопатия) или изолированным, достигать такой степени, что они становятся видимыми при визуальном осмотре.

3. Количество – если в каждой группе пальпируется не больше трех лимфатических узлов, то принято говорить о единичных лимфоузлах, в остальных случаях говорят о множественных.

4. Консистенция – может быть эластичной, плотной, мягкой. Если лимфатические узлы увеличились недавно, то они обычно мягкой консистенции. При хронических процессах они бывают плотными. Так, при туберкулезе в пораженных лимфатических узлах развивается фиброзная ткань («железы-камушки», по образному выражению А.А. Киселя). При абсцедировании появляется флюктуация.

5. Чувствительность (болезненны или безболезненны) – определяется в покое и при пальпации. При быстром увеличении лимфоузла в объеме происходит растяжение его капсулы, что вызывает боль. Боль также возникает при воспалительном процессе с нагноением, может появляться при кровоизлиянии в некротический центр лимфоузла при злокачественном поражении.

6. Связь с окружающими тканями и друг с другом – нормальные лимфоузлы не спаяны друг с другом и с окружающими тканями, подвижны. Группа лимфоузлов, которая кажется взаимосвязанной и смещается как единое целое, называется конгломератом. Конгломераты лимфоузлов встречаются при туберкулезе, саркоидозе, венерической лимфогранулеме, злокачественных онкологических заболеваниях (метастазы рака, лимфомы).

7. Состояние кожных покровов над лимфатическими узлами (изменена или не изменена) – возможно наличие гиперемии, отечности, венозной сети (свидетельствует о дополнительном шунтовом кровотоке), свищей.

В норме у ребенка лимфоузлы имеют следующие характеристики: округлой или овальной формы, эластичны, безболезненны, не спаяны друг с другом и с окружающими тканями, множественные или единичные, кожа над ними не изменена.

Биопсия и пункция. Биопсия производится путем оперативного извлечения лимфатического узла с последующим его гистологическим исследованием. Для исследования необходимо извлекать не менее 2–3 узлов, так как степень изменения в них может быть различной. Показания к биопсии лимфатических узлов возникают при отсутствии признаков инфекционного и воспалительного процесса, сохраняющемся увеличении лимфатических узлов, несмотря на антибиотикотерапию, или в случае высокой вероятности злокачественного процесса (генерализованная или массивная лимфаденопатия, снижение массы тела, изменение средостения, гепатоспленомегалия, сочетанные цитопении, увеличение в крови лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты).

Пункция лимфатического узла с цитологическим исследованием пунктата в некоторых случаях позволяет точно установить диагноз поражения и исключает необходимость оперативного вмешательства. Однако нужно помнить, что

пункция не всегда информативна, и поэтому приходится прибегать к биопсии.

Лимфаденопатия. Выделяют несколько основных механизмов увеличения лимфатических узлов:

1) увеличение числа нормальных лимфоцитов и макрофагов в ходе иммунного ответа на антиген;

2) инфильтрация воспалительными клетками при инфекциях, затрагивающих лимфатический узел (лимфаденит);

3) пролиферация *in situ* злокачественных лимфоцитов и макрофагов;

4) инфильтрация метастатическими злокачественными клетками;

5) инфильтрация макрофагами, нагруженными продуктами метаболизма при различных болезнях накопления.

Для установления причины лимфаденопатии большое значение имеют данные анамнеза (табл. 5.11). В табл. 5.12 приведены сведения о семиотике лимфаденопатии у детей.

Таблица 5.11

Особенности анамнеза, которые следует учитывать при установлении причины лимфаденопатии у детей [по Назаретян В.Г. с колл., 2019]

Данные анамнеза	Вероятный диагноз
Контакт с кошками	Болезнь «кошачьей царапины», токсоплазмоз
Употребление сырого мяса	Токсоплазмоз
Контакт с больными туберкулезом	Туберкулезный лимфаденит
Недавние переливание крови или трансплантация органов	Цитомегаловирусная инфекция
Случайные половые связи, сексуальное насилие	ВИЧ-инфекция, сифилис, вирусный гепатит В
Внутривенное введение наркотиков	ВИЧ-инфекция, инфекционный эндокардит, вирусный гепатит В
Родители – охотники	Туляремия
Родители – работники ферм, скотобоен	Эризипелоид

Таблица 5.12

Особенности увеличения лимфатических узлов разной этиологии [по Таточенко В.К., 2016]

Заболевание	Клиническая картина	Локализация	Характер, размер
Гнойный лимфаденит (стрепто- и стафилококки)	На фоне высокой температуры, чаще острого тонзиллита	Чаще шейные, подчелюстные, регионарные	Болезненный, с отеком, часто флюктуация
Синдром Маршалла	Фебрильная лихорадка, периодичность 3–4 недели, стоматит и/или тонзиллит	Подчелюстные или шейные	Быстрое увеличение до 4-6 см, безболезненные
Болезнь Кавасаки	Фебриллитет, сыпь, поражение глаз, губ, слизистой оболочки полости рта	Чаще подчелюстные или шейные	До 2–4 см, с отеком, симулирующим нагноение
Дифтерия зева	На фоне лихорадки и тонзиллита с налетами	Подчелюстные	Отек клетчатки при токсической форме, безболезненные
Инфекционный мононуклеоз	Лихорадка, тонзиллит с налетами, спленомегалия	Шейные, особенно заднешейные	Отек клетчатки, болезненны
Краснуха	Лихорадка, мелкопятнистая сыпь	Затылочные	Безболезненные
Болезнь «кошачьей царапины»	Часто единственное проявление, лихорадка при нагноении	Чаще аксиллярные, дистальнее – царапина, уплотнение	До 2–5 см, безболезненные, возможно нагноение
Лимфогранулема венерическая	На фоне лихорадки, общих нарушений	Паховые, феморальные, односторонние	Болезненные, флюктуируют, свищи
Лимфогранулематоз	Лихорадка длительная, спленомегалия	Шейные, часто глубокие узлы	Безболезненные, не спаянные, до 2–4 см

Окончание табл. 5.12

Заболевание	Клиническая картина	Локализация	Характер, размер
БЦЖит	На 1-м году, без лихорадки, иногда язва на месте введения БЦЖ	Левые аксиллярные, реже надключичные, шейные	Безболезненный, 1–3 см, возможно размягчение, свищ
Токсоплазмоз	Хроническое увеличение (несколько недель и дольше)	Заднеушные	Безболезненные
Туберкулезный лимфаденит	Лихорадка непостоянная, интоксикация	Чаще шейные	Безболезненный, спаянный, свищи
Микобактериоз нетуберкулезный	Лихорадка непостоянная, без интоксикации	Подчелюстные, шейные	Безболезненный, иногда гиперемия кожи
Туберкулез	Зависит от формы туберкулеза	Все группы лимфоузлов	Мягкие, плотные, не спаянные
ВИЧ-инфекция	Первое появление инфекции, обычно без лихорадки	Все группы лимфоузлов	Безболезненные, тестоватые пакеты 1–2 см

5.2.5. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками

Лимфоидное глоточное кольцо. Миндалины, как и тимус, развиваются из краниального отдела головной кишки, эпителий которой обладает большим формообразовательным потенциалом. Небные миндалины развиваются из II пары жаберных дуг из двух источников – энтодермы и мезенхимы. Из энтодермы образуется эпителиальный покров, а из мезенхимы – лимфоидная ткань.

В антенатальном периоде выделяют три периода развития небной миндалины. Первый период (9–14-я неделя) – закладка органа, превращение эмбриональной ткани в дефинитивные структуры, заселение органа лимфоцитами. К 14-й неделе в миндалине определяются Т- и В-лимфоциты и некоторые их

субпопуляции. Второй период (16–19-я неделя) характеризуется развитием первичных фолликулов и криптолимфонов, представляющих собой самостоятельную функциональную единицу, которая включает в себя крипту с эпителием, прилегающим к фолликулу, и лимфоидный фолликул с кровеносными сосудами. В это время устанавливается постоянное число лимфоцитов различных популяций (60 % Т- и 2 % В-лимфоцитов). В это же время наблюдаются начало выхода лимфоцитов из органа и включение их в общую систему иммуногенеза. Третий период (20–32-я неделя) характеризуется увеличением первичных фолликулов, крипт, укрупнением криптолимфонов и усилением миграции лимфоцитов на поверхность слизистой оболочки и в лимфатические сосуды. К 29-й неделе внутриутробного развития в небной миндалине появляются все структурные компоненты органа.

Хотя к моменту рождения миндалины в основном представляют зрелые органы, развитие структурных элементов лимфоидного глоточного кольца не заканчивается, обычно при осмотре ротоглотки миндалины не видны до 2-летнего возраста. В детском возрасте, особенно в период с 3 до 7 лет, оно достигает наивысшего развития, а с 12 лет начинает подвергаться неравномерной инволюции: с 12 лет постепенно уменьшается глоточная миндалина, к 16 годам она существует лишь в виде небольших остатков лимфоидной ткани, а у взрослых происходит ее полная атрофия.

Аппендикс. Первые скопления лимфоидной ткани в желудочно-кишечном тракте появляются в аппендиксе и тонкой кишке на 3– 4-м месяце внутриутробного развития. С 4-го месяца там появляются групповые лимфатические фолликулы, количество и масса которых постепенно увеличиваются, однако к моменту рождения их число невелико. Начиная с 17-й недели внутриутробного развития в аппендиксе определяются как В-, так и Т-лимфоциты. Развитие аппендикса продолжается и в постнатальном периоде. С первых дней жизни в фолликулах появляются скопления лимфобластов, а

на 15-е сутки после рождения в лимфоидных центрах образуются светлые центры, окруженные мантийной зоной. До 22 лет масса лимфоидной ткани в аппендиксе увеличивается, и у взрослого человека большая часть слизистой оболочки и под слизистой заняты лимфоидными фолликулами.

Рекомендуемая литература

1. Основы клинической иммунологии детского возраста / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2020. – 169 с.

2. Роль тимуса в организме человека (физиология, патология, диагностика) / под ред. Л.Г. Кузьменко, Н.М. Киселевой. – М.: РУДН, 2018. – 156 с.

3. Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю. Туберкулез у детей и подростков. – М.: РУДН, 2013. – 158 с.

5.3. Развитие, возрастные особенности иммунитета у детей и их клиническое значение

Иммунитет подразделяется на врожденный, или естественный, и приобретенный, или адаптивный. В основе защитных механизмов врожденного иммунитета лежат анатомические и физиологические барьеры, система комплемента и ряд гуморальных факторов, фагоцитоз, естественные киллеры и провоспалительные цитокины, продуцируемые клетками врожденного иммунитета – нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, участвующими в воспалении и системной воспалительной реакции (ответе острой фазы), а также ментальная защита. В основе защитных механизмов адаптивного иммунитета лежат антитела, образуемые В-лимфоцитами, и антиген-специфические эффекторные Т-лимфоциты.

Основные элементы иммунной системы человека в норме закладываются к 15-й неделе внутриутробного развития (табл. 5.13). В настоящее время получены доказательства клеточного микрохимеризма – взаимного обмена клетками матери и ребенка при беременности, в том числе лимфоцитами. Примерно 5 % лимфоцитов новорожденного – материнские. Вероятная польза данного процесса для ребенка может состоять в том, что зрелые иммунокомпетентные клетки матери способствуют созреванию и «обучению» иммунной системы. Польза фетального микрохимеризма для матери может состоять в том, что клетки ребенка, проникшие в материнский организм, способствуют поддержанию толерантности матери к антигенам плода и сохранению беременности. Возможен и вред микрохимеризма как для ребенка, так и для матери. Многолетнее носительство клеток с чужим генотипом может индуцировать аутоиммунную патологию и неоплазии. Первичные иммунодефицитные состояния сопровождаются активным материнским микрохимеризмом, являющимся одним из механизмов, объясняющих аутоиммунные расстройства при первичных иммунодефицитах, развитие реакции «трансплантат против хозяина» (проявляется эритематозной сыпью).

Иммунная система ребенка является незрелой и нуждается в антигенном воздействии и «обучении» для своего окончательного формирования. Вместе с тем становление иммунной системы – это нелинейный процесс, который не коррелирует непосредственно с какими-либо антропометрическими или функциональными характеристиками организма. У новорожденных детей и детей первых лет жизни основные компоненты как врожденного, так и приобретенного иммунитета функционально менее активны, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Этим объясняется повышенная чувствительность детей данного возраста к инфекциям. Механизмы транзиторного возраст-специфического неонатального иммунодефицита отдельно рассмотрены в параграфе 2.2.

Таблица 5.13

Развитие иммунной системы плода
[по Avery G.B. и др., 1999]

Срок гестации, недель	События
4	Появление первых островков кроветворения в желточном мешке
5,5	Начало синтеза компонентов комплемента
7	Появление лимфоцитов в периферической крови в количестве 1000/мм^3, обнаружение гранулоцитов в периферической крови
7–9	Появление лимфоцитов в тимусе
11	Экспрессия рецепторов CD2+ на тимических лимфоцитах, созревание В-лимфоцитов в печени и селезенке
12	Появление способности к распознаванию антигена
13	Появление способности к реакции «трансплантат против хозяина»
14	Лимфоциты тимуса отвечают пролиферацией на фитогемагглютинин
17	Обнаружение IgM в сыворотке крови
20–25	Содержание лимфоцитов в периферической крови 10 000/мм^3
22	Возможность определения в сыворотке крови значимых уровней компонентов комплемента
30	В сыворотке крови определяется IgA

Врожденный иммунитет

Физические (анатомические) и физиологические барьеры. Проницаемость анатомических барьеров (кожи и слизистых оболочек) для инфекционных агентов у детей первого месяца жизни повышена. Вероятность травматизации кожи и слизистых оболочек увеличивается во время родов. У детей, находящихся на грудном вскармливании, среда желудочного сока приближается к нейтральной, что сопровождается уменьшением инфицирующей дозы инфекционных агентов, вызывающих острые кишечные инфекции. В то же время данные показатели кислотности желудочного содержимого

препятствуют разрушению компонентов иммунной системы, поступающих к ребенку с грудным молоком.

Фагоцитоз. Фагоцитоз у новорожденных характеризуется ограниченным объемом резервного пула полиморфноядерных лейкоцитов, сниженной способностью к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов, сниженными показателями микробоцидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами, особенно при осложненном течении неонатального периода, например, асфиксией. Причины сниженной миграционной и поглотительной функции лейкоцитов заключаются в дефиците хемотаксических факторов и опсонинов (IgG), сниженной активности ферментов (супероксиддисмутазы, миелопероксидазы, лизосомальных ферментов и катионных белков), повышенной жесткости мембран клеток вследствие преобладания насыщенных жирных кислот над ненасыщенными в их составе. Дальнейшее подавление фагоцитоза у ряда детей может быть следствием перинатальной гипоксии и стресса. У новорожденных детей снижена экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на антиген-презентирующих клетках.

NK-клетки. Естественные киллеры (NK-клетки, от англ. – nature killer) представляют собой популяцию лимфоцитов, лишенных признаков Т- и В-лимфоцитов. Их клеточными мембранными маркерами являются молекулы (кластеры дифференцировки, CD) CD16 и CD56. Участие NK-клеток в функции врожденного иммунитета состоит в способности оказывать прямое цитотоксическое действие на злокачественные и вирус-инфицированные клетки, а также клетки, поглотившие внутриклеточные бактерии. NK-клетки у новорожденных отличаются сниженной активностью. В пуповинной крови процент NK-клеток несколько ниже по сравнению со взрослыми, они характеризуются снижением уровня цитотоксичности (примерно на 1/3) и синтеза ФНОα в ответ на активационные стимулы. Маркеры NK-клеток имеют некоторые Т-лимфоциты (субпопуляция NKT-лимфоцитов).

Гуморальные факторы врожденного иммунитета. К данным факторам относятся лизоцим – гидролитический фермент секретов слизи, способный разрушать пептидогликаны клеточных стенок бактерий, а также интерфероны (ИФН), пропердин (обладает цитолитическим действием на бактерии), лактоферрин – фактор секретов, связывающий железо, необходимое для пролиферации бактерий. Содержание пропердина в момент рождения низкое, но в течение первой недели нарастает и держится на высоком уровне в течение всего детства. В то же время содержание лизоцима в сыворотке крови к рождению высокое и даже превышает уровень у взрослого человека.

Комплемент. Комплемент (to complement, англ. – дополнить) – это сложный белковый комплекс, состоящий из более 25 сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран. Основные компоненты комплемента получили обозначение от С1 до С9, остальные выполняют регуляторные функции. Активация системы комплемента в основном осуществляется тремя путями: при помощи иммунных комплексов (классический путь) или без участия антител (альтернативный путь, лектиновый путь). По сравнению со старшими детьми у новорожденных отмечается дефицит системы комплемента, литическая активность которой у новорожденных составляет около 50 % от активности взрослых. У новорожденных ослаблены процессы активации системы комплемента и его альтернативного пути (дефицит фактора В и пропердина). Также снижены экспрессия рецепторов к компонентам комплемента, концентрация маннозосвязывающего белка и фибронектина, уровень в крови ИФН-γ. В возрасте 1 недели уровень комплемента сыворотки крови быстро нарастает, и к 1 месяцу не отличается от уровня взрослых.

Воспаление. Местная воспалительная реакция включает в себя усиление кровотока, повышение проницаемости капилляров, локальный отек, приток фагоцитирующих клеток. Воспаление развивается в васкуляризированных органах и тканях

в ответ на любое повреждение. Оно включает медиаторный и клеточный ответ организма и состоит из трех стадий: альтерации (повреждения), экссудации и пролиферации. Динамика воспаления связана с действием медиаторов. Стадийность формирования воспаления у человека хорошо прослеживается с самых ранних этапов онтогенеза. Эмбрион в ответ на воздействие повреждающего фактора, в частности на внедрение микроорганизмов, способен ответить только альтерацией. Это приводит либо к его гибели, либо к формированию пороков развития. При возникновении воспаления в раннем фетальном периоде плод уже может ответить не только альтерацией, но и пролиферацией. При этом пролиферативный ответ ярко выражен. Примерами диспропорциональной пролиферации (фиброза) в ответ на внутриутробное воздействие инфекционного агента могут быть врожденный фибромиксоматоз клапанов сердца, фиброэластоз эндокарда. В позднем фетальном периоде, в наибольшей степени – в последние недели внутриутробного развития, у плода выявляются все три стадии воспаления: альтерация, пролиферация и экссудация.

Воспаление у детей первых трех месяцев жизни характерезуется двумя основными отличительными особенностями.

Во-первых, отмечается преобладание альтеративно-продуктивной формы воспаления с недостаточной экссудативной реакцией и тенденцией к развитию «мезенхимоза», который выражается в избыточном развитии соединительной ткани. Примерами такого диспропорционального фиброза могут являться холангиодиспластический цирроз печени, БЛД. В данных случаях, по выражению И.М. Воронцова, микроальтераций онтогенеза, возникающих постнатально, изменения неотличимы от пороков развития желчевыводящих путей или бронхов соответственно.

Во-вторых, воспаление чрезвычайно часто имеет тенденцию принимать характер генерализованного процесса. Примером являются внутриутробные инфекции, принимающие генерализованный характер, флегмона новорожденных

и сепсис, регистрируемый в неонатальном периоде с максимальной, по сравнению с другими возрастами, частотой. Способность к отграничению процесса и сохранению его как местного очага у детей первых месяцев жизни значительно снижена, что связано с незрелостью как врожденного, так и приобретенного иммунитета новорожденного ребенка, а также невыраженностью местных тромботических изменений при инфекции у новорожденных детей, гемостаз которых характеризуется склонностью как к кровоточивости, так и к тромбозу.

Ответ острой фазы. Ответ острой фазы (синоним – системная воспалительная реакция) – это общая управляемая цитокинами реакция организма на повреждение. Она сопровождается координированной перестройкой обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функций различных органов и систем. Цель данной перестройки – интенсификация использования энергии, сдерживание масштабов альтерации, создание неблагоприятных условий для размножения патогенов, потенцирование действия иммунитета. Проявлениями ответа острой фазы являются лихорадка, активация гипофизарно-надпочечниковой системы (стресс), усиление катаболизма для субстратного и энергетического обеспечения иммунного ответа, синтез белков острой фазы, активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, повышение свертываемости крови.

Клинические проявления ответа острой фазы ассоциируются с симптомами продромального периода инфекционного заболевания – слабостью, вялостью, недомоганием, головной болью, сонливостью, нарушением аппетита, иногда тошнотой, рвотой. Действием цитокинов определяются также депрессия, снижение аппетита, мышечные и суставные боли, остеопороз при хронических инфекциях и заболеваниях (происходит активация протеолиза, остеокластов), снижение массы тела. Известно, что при острых инфекционных заболеваниях потребность в энергии увеличивается на 50 %, и в

условиях снижения аппетита, нарушения пищеварения часто не может быть удовлетворена, в особенности у госпитализированных больных. Это связано с очень важными изменениями обмена веществ при синдроме системной воспалительной реакции. В целом для него характерен катаболизм, который обеспечивает развивающийся иммунный ответ энергией и субстратами. Отмечается активация протеолиза, перераспределение белков для глюконеогенеза, синтеза белков ответа острой фазы и иммуноглобулинов в ущерб синтезу альбуминов (в гепатоцитах); увеличивается скорость продукции глюкозы гепатоцитами; усиливается липолиз, снижается утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями. Данные изменения обмена веществ, кроме действия цитокинов, объясняются также развивающимся стрессом (общим адаптационным синдромом по Г. Селье). Под действием провоспалительных цитокинов снижается чувствительность расположенных в гипоталамусе центров терморегуляции и аппетита, что сопровождается снижением аппетита и теплоотдачи в условиях повышающейся теплопродукции, развивается лихорадка. Наиболее типичен данный эффект в разгаре инфекционного заболевания.

Вместе с тем в ряде случаев при нарушении дренирования очага инфекции и локальном накоплении цитокинов уже в исходе инфекционного заболевания, с их действием может быть связан постинфекционный субфебрилитет. Данное состояние отмечается при тяжелых менингите, пневмонии, метапневмоническом фибринозном плеврите, пиелонефрите, в основном у детей раннего возраста, не требует продолжения антибиотикотерапии, хорошо контролируется назначением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Помимо клинических проявлений также демонстративна и лабораторная картина ответа острой фазы. Она включает в себя активацию миелопоэза, сопровождающегося появлением в крови нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, синтез белков острой фазы. Белки острой

фазы – это группа белков с небольшой молекулярной массой, выполняющих роль антипротеаз, опсонинов, факторов свертывания (фибриноген). Их синтезируют клетки печени (гепатоциты). Эти белки обладают способностью связывать широко распространенные бактерии и одноклеточные грибы, попавшие в кровь. На фагоцитах есть специальные рецепторы, связывающие комплексы микроорганизмов с белками острой фазы, т.е. белки острой фазы являются опсонинами, связывающими микроорганизмы и усиливающими их фагоцитоз. К острофазовым белкам относят С-реактивный белок (опсонин *Streptococcus pneumoniae*) и прокальцитонин (подробнее об изменении их концентрации при бактериальных инфекциях у детей разного возраста – см. параграфы 2.11, 3.3); сывороточный амилоид А; α2-макроглобулин, ингибирующий протеазы; α1-антитрипсин; гаптоглобин, связывающий свободный гемоглобин; α1-кислый гликопротеин; церуллоплазмин, стимулирующий заживление поврежденных тканей.

Повышение уровня острофазовых белков сопровождается диспротеинемией, отмечаемой в протеинограмме (увеличение α1-глобулинов) и ускорением СОЭ в общем анализе крови. Наряду с повышением синтеза ряда белков в острой фазе воспаления у больных снижается уровень преальбумина и альбуминов, с чем связывают похудание инфекционных больных, также снижается уровень трансферрина. Как известно, трансферрин является переносчиком железа. Поскольку железо – это кофактор роста бактерий, то снижение уровня белка, транспортирующего железо (а следовательно, и концентрации железа в сыворотке крови), при инфекции биологически целесообразно. Это ограничивает рост микроорганизмов, но вызывает анемию. При этом состоянии не нужно назначать препараты железа. У больных с инфекционными заболеваниями по мере выздоровления от болезни признаки анемии исчезают самостоятельно. Более того, назначение препаратов железа может усилить рост бактерий, а их парентеральное введение привести к развитию гемосидероза.

Поэтому, как и при железодефицитной анемии, целесообразно использовать препараты железа для перорального введения. К развитию анемии кроме снижения уровня трансферрина приводит повышение во время ответа острой фазы железорегулирующего пептида гепсидина, постоянно повышенные концентрации которого в плазме при хроническом воспалении снижают биодоступность железа и приводят к развитию анемии хронической болезни (подробнее см. параграф 5.4.4).

С индукцией прокоагулянтной активности при синдроме системной воспалительной реакции в тяжелых случаях связано развитие ДВС-синдрома. Этот эффект, обусловленный действием провоспалительных цитокинов, связан со стимуляцией адгезии клеток крови, в том числе тромбоцитов, к сосудистому эндотелию. В последующем развивается гиперкоагуляция. Биологический смысл данной реакции заключается в том, что бактериям трудно освобождаться из сети, образованной нитями фибрина. Из-за этого возникает некоторое препятствие развитию генерализации инфекционного процесса. Правда, защита в таких случаях, как и при других общих патологических процессах, легко переходит в повреждение (саногенез – в патогенез).

В целом перестройка метаболизма при развитии ответа острой фазы зависит не только от действия цитокинов, но и от активации симпатической нервной системы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. При развитии ответа острой фазы возрастает продукция катехоламинов, ГКС, вазопрессина, глюкагона и усиливается их действие. Стимулируют же симпатоадреналовую и кортикостероидную активность цитокины. ГКС являются мощными ингибиторами экспрессии генов интерлейкинов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, в результате действия ГКС сдерживаются ответ острой фазы и воспаление.

Способность плода и новорожденного ребенка к синтезу провоспалительных цитокинов мало отличается от таковой взрослых. Ответ острой фазы лежит в основе развития

врожденных инфекций. С ним, в частности, связана задержка внутриутробного роста при них, приводящая к рождению ребенка, малого для гестационного возраста. Каскад провоспалительных цитокинов стимулирует родовую деятельность, как физиологическую, так и преждевременную. Разница заключается в сроках и концентрации действующих медиаторов. В достаточно высоких концентрациях определяются провоспалительные цитокины (в частности ИЛ-6) и у новорожденного ребенка, в том числе при физиологическом течении неонатального периода, что необходимо учитывать при диагностике инфекционных заболеваний в неонатальном периоде. Это ограничивает их диагностическое значение при инфекциях неонатального периода. Ответ острой фазы лежит в основе патогенеза детских инфекций и многих других заболеваний (нервная анорексия, опухоли, заболевания сердца с развитием недостаточности кровообращения, диффузные заболевания соединительной ткани), а незрелость систем, ответственных за его ограничение, у младенцев находит свое выражение в токсических формах инфекционных заболеваний, развитии инфекционного токсикоза.

Ментальная защита. Она состоит в избежании человеком контакта с патогенными, заразными микроорганизмами и выражается, например, в мытье рук, удалении от кашляющего человека и т.п. На протяжении всего периода детства ментальная защита от инфекции снижена, ее развитие совпадает с развитием гигиенических навыков.

Адаптивный иммунитет

Отражением созревания иммунной системы у детей является иная по сравнению со взрослыми численность популяций и субпопуляций лимфоцитов, возрастная динамика экспрессии их мембранных маркеров, синтеза цитокинов.

Т-лимфоциты и их субпопуляции у детей. Процент Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD3+,

в крови пуповины несколько ниже, чем в периферической крови старших детей и взрослых, но в силу большего общего числа лимфоцитов абсолютное количество этих клеток у новорожденных достаточно велико. Кроме того, отношение Т-хелперов (CD4+, Th) к цитотоксическим (CD8+) лимфоцитам в крови пуповины выше (3,5–4:1), чем в крови детей старшего возраста и взрослых (1,5–2:1). Соотношение данных субпопуляций Т-лимфоцитов как 2:1 устанавливается к 2 годам.

Вместе с тем отмечается несоответствие CD-маркеров лимфоцитов их хелперной или супрессорной направленности, имеются клетки с двойными маркерами CD4+ и CD8+. Функциональные исследования обнаруживают супрессорную направленность реакций иммунной системы новорожденных. Это связывают с тем, что супрессорную функцию осуществляют не только клетки CD8+, но и другие, в частности циркулирующие в крови незрелые тимоциты с маркерами CD1, CD10, CD11, а также NK-клетки. Биологический смысл общей супрессорной направленности реакций клеток иммунной системы (независимо от фенотипа клеток) состоит в предупреждении возможных иммунопатологических реакций при контакте с огромным числом антигенов после рождения и интенсивного развития субпопуляций лимфоцитов-хелперов, необходимого для начала синтеза собственных антител.

В процессе противоинфекционного ответа у новорожденных отмечается замедленное формирование Т-зависимого антиген-специфического ответа. Частично это объясняется отсутствием у новорожденных клеток памяти. Кроме того, неонатальные Т-лимфоциты экспрессируют меньшее число молекул CD40-лиганда, необходимого для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. В то же время Т-лимфоциты пуповинной крови нормально реагируют на фитогемагглютинин и конканавалин А и участвуют в смешанной лейкоцитарной реакции. Практически все Т-лимфоциты пуповинной крови несут на своей поверхности незрелую изоформу CD45 – CD45RA.

Преобладание CD45 RA над CD45 RO сохраняется на протяжении 2–3 лет жизни.

Т-хелперы выходят из тимуса неактивированными клетками («наивными» или «нулевыми» Th0) и в ходе иммунного ответа превращаются в Т-хелперы 1-го и 2-го типа (Th1 и Th2), опосредующие реакции клеточного иммунного ответа (Th1), протекающего по механизму хронического воспаления (реакции гиперчувствительности замедленного типа), либо реакции гуморального иммунного ответа, связанного с выработкой антител (Th2). Между собой Th1 и Th2 различаются по набору секретируемых цитокинов (табл. 5.14). При активации «наивная» $CD4^+$(Th0)-клетка дифференцируется либо в сторону Th1, либо Th2. В генетически здоровом организме отклонение иммунного ответа в сторону Th1 или Th2 зависит от внешних факторов: химических свойств антигена, его дозы, пути попадания во внутреннюю среду, типа адъювантов или инфекций, кратности иммунизации и др. По современным представлениям, выбор пути специализации Th0 в большой степени зависит от медиаторного фона, возникающего на участке презентации антигена. Если презентация антигена происходит в присутствии ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-21 и(или) ИФН-γ, то Th0 превращаются в Th1, который, в свою очередь, продуцирует ИФН-γ, ИЛ-2, ФНОα, ФНОβ, а также ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и другие цитокины. При этом источниками ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-21 выступают антиген-презентирующие клетки (дендритные клетки, макрофаги), а источником ИФН-γ могут быть NK-клетки.

В случае презентации антигена через молекулу главного комплекса гистосовместимости II класса в присутствии ИЛ-4 Th0 переходят в Th2, которые секретируют ИЛ-4, ИЛ–5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИЛ-3, ГМ-КСФ и некоторые другие медиаторы. Источниками ИЛ-4 могут быть тучные клетки, тромбоциты, активированные ранее Th2. Участие тучных клеток в этом

Таблица 5.14

Характеристика популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов

Характеристики	**Т-цито-токсические**	**Th0**	**Th1**	**Th2**	**Treg**	**Th17**	**NKT**
Происхождение	Из клеток-предшественников в тимусе	Из клеток-предшественников в тимусе	Из Th0 переход Th0→Th1 в ходе иммунного ответа в периферических лимфоидных органах	Из Th0 переход Th0→Th2 в ходе иммунного ответа в периферических лимфоидных органах	Из Т-клеток преимущественно в тимусе	Из активированных CD4+ лимфоцитов	Из клеток-предшественников в тимусе
Основные секретируемые цитокины	ИЛ-2, ФНОα, ИФН-γ	ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ	ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-2	ИЛ-4, ИЛ–5, ИЛ-6, ИЛ-10	ИЛ-10, ТФРβ	ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-21	ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНОα
Поверхностный маркер	CD8+	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+ CD25+	CD4+	CD4+ CD8+ CD16+ CD56+

Окончание табл. 5.14

Характеристики	Т-цитотоксические	Th0	Th1	Th2	Treg	Th17	NKT
Роль в иммунном ответе	Уничтожение вирус-инфицированных клеток	Первичное распознавание антигена и превращение в Th1 или Th2	Клеточный иммунитет, стимуляция макрофагов при хроническом воспалении (реакция гиперчувствительности замедленного типа), торможение функций Th2	Стимуляция В-лимфоцитов к превращению в плазматические клетки и секреция антител (гуморальный иммунитет), атопия, торможение функций Th1	Супрессорная функция в отношении Th1 и Th2, иммунологическая толерантность	Антимикробная защита эпителиальных и слизистых барьеров, участие в противоопухолевом иммунном ответе	Клетки врожденного иммунитета, цитотоксическая и регуляторная функция, иммунный надзор

процессе не случайно, так как проникновение антигена во внутреннюю среду организма, где расположены эти клетки, всегда сопровождается их дегрануляцией и секрецией цитокинов.

Помимо Th1 и Th2 существуют Th17, NKT-лимфоциты, а также еще одна субпопуляция $CD4^+$ Т-лимфоцитов – естественные Т-регуляторные клетки (Treg, CD4+CD25+Foxp3), или Т-хелперы третьего типа (Th3), которые обеспечивают синтез IgA и поддержание иммунологической толерантности за счет синтеза противовоспалительных цитокинов – трансформирующего фактора роста (ТФР) β и ИЛ-10, подавляющих иммунный ответ. Основные различия субпопуляций Т-лимфоцитов представлены на рис. 5.5 и в табл. 5.14.

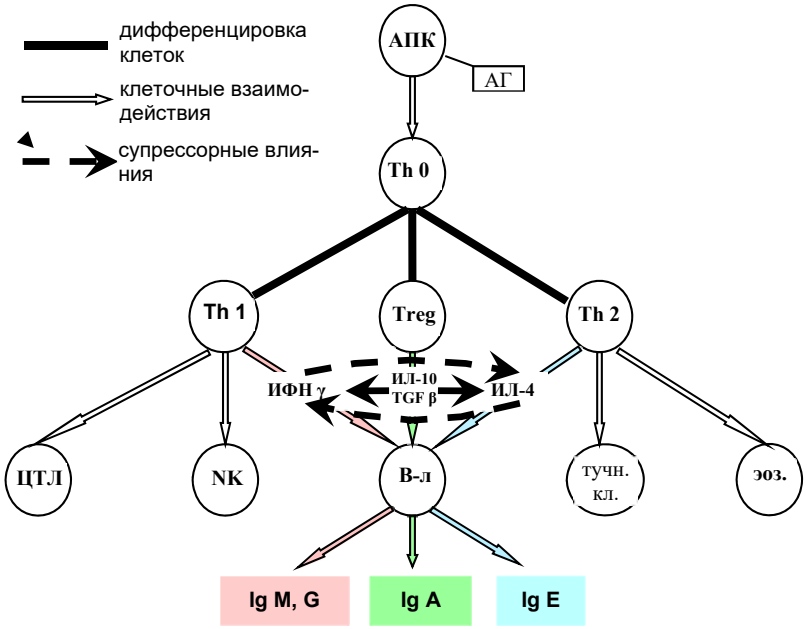


Рис. 5.5. Th1/Th2 – парадигма:
АПК – антиген-презентирующая клетка; АГ – антиген; Th – Т-хелперы; Treg – Т-регуляторные лимфоциты, ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; В-л – В-лимфоциты; NK – NK-клетки; тучн. кл. – тучные клетки; эоз. – эозинофилы

Соотношение Th1 и Th2 различается в зависимости от возраста. У здоровых взрослых отмечается относительное преобладание Th1-лимфоцитов; в периферической крови у здоровых взрослых соотношение Th1/Th2 равно 4:3. В пуповинной крови содержание Th2 значительно выше, и соотношение Th1/Th2 составляет 1:10–1:1000, т.е. для плода и новорожденного ребенка характерна Th2-поляризация. У новорожденных снижена продукция таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15. Th2-поляризация чрезвычайно важна для физиологического течения беременности. Доминирование в конце внутриутробной жизни выработки Th2 носит адаптивный характер и направлено на защиту плаценты от потенциальной токсичности Th1, с которой связывают большую часть форм иммунного невынашивания беременности.

Доминирование Th2-лимфоцитов продолжается еще в течение некоторого времени после рождения. Такое соотношение субпопуляций Th1 и Th2 предрасполагает к развитию атопии. В течение этого времени ребенок предуготован к развитию атопии, отмечается феномен «открытого окна» для внешней сенсибилизации и манифестации атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергическая бронхиальная астма). Однако благодаря колонизации новорожденного лакто- и бифидобактериями, происходящей при рождении через естественные родовые пути, частому возникновению у детей первых лет жизни вирусных и других инфекций, сопровождающихся микробной стимуляцией популяции Th1-лимфоцитов, постепенно происходит переключение доминирующего фетального, потенциально атопического Th2-ответа на Th1-ответ из-за антагонистического действия цитокинов разных субпопуляций Th-лимфоцитов (рис. 5.5). Если переключения Th2-ответа на Th1-ответ не происходит, у ребенка развиваются атопические заболвания.

Данная теория, подтверждаемая эпидемиологическими исследованиями, получила название «гигиенической». Основанием для нее послужили проспективные наблюдения за

детьми, проживающими в разных гигиенических условиях. Так, частота аллергических заболеваний была ниже в странах с низким уровнем жизни, семьях с меньшим достатком и наличием младших братьев и сестер. Данная теория хорошо объясняет рост частоты атопических заболеваний и их более частое возникновение в условиях пониженной инфекционной заболеваемости, проживания в городе, западного образа жизни, меньшего числа детей в семье. Получены доказательства возможного протективного действия различных перенесенных в грудном и раннем детском возрасте инфекций (респираторных, кишечных, гельминтозов), а также вакцинации на развитие атопических заболеваний. Таким образом, инфекции, перенесенные детьми в возрасте до 10–18 месяцев (по разным данным), обладают протективным воздействием на развитие аллергических заболеваний у детей. Кроме влияния перенесенных инфекций на девиацию иммунного ответа оказывают другие факторы. Задерживают переключение иммунного ответа с Th2- на Th1-путь, тем самым повышая риск атопических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, недоношенность, роды кесаревым сечением, прием ребенком первых лет жизни антибиотиков и антипиретиков.

Нормативные показатели формулы периферической крови, лимфоцитов различных популяций и субпопуляций в зависимости от возраста представлены в табл. 5.15.

В-лимфоциты и иммуноглобулины у детей. Основная эффекторная функция В-лимфоцитов – участие в формирование гуморального иммунного ответа посредством активной продукции специфических иммуноглобулинов. Дифференцировка В-лимфоцитов происходит в красном костном мозге, при этом ведущую роль играет микроокружение созревающих В-лимфоцитов, представленное стромальными клетками красного костного мозга, дендритными клетками и макрофагами. Одной из основных характерологических особенностей В-лимфоцитов является наличие антигенраспознающего рецептора иммуноглобулиновой природы (Ig), способного к

Таблица 5.15

Нормальное абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей разного возраста, медиана (10–90 перцентиль) [Tosato F. с соавт., 2015]

Возрастные группы	Лимфоциты, абс.	Субпопуляции лимфоцитов										
		CD3+		CD4+		CD8+		CD16+56+		CD19+		Соотношение CD4+/CD8+
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0–3 мес.	5740 (4054–7048)	4040 (3180–5401)	72,0 (62,7–81,6)	3079 (2330–3617)	53,2 (42,8-65,7)	1048 (712–1361)	18,4 (15,0–23,0)	408 (201–870)	8,2 (4,2–14,8)	1032 (315–1383)	17,0 (7,4–21,3)	2,9 (1,93–4,19)
3–12 мес.	5690 (3320–7006)	3833 (2284-4776)	66,8 (51,8–74,2)	2492 (1523–3472)	43,6 (34,9–53,1)	976 (524–1583)	16,2 (12,8–27,1)	381 (230–801)	7,9 (4,0–15,1)	1123 (776–2238)	23,4 (17,0–37,2)	2,64 (1,48–3,77)
1–2 года	4685 (3873-6141)	3133 (2542–4933)	67,5 (60,7–75,8)	1866 (1573–2949)	41,2 (35,0–51,9)	884 (656–1432)	19,3 (16,1–29,4)	296 (186–724)	6,8 (4,0–13,8)	1152 (733–1338)	24,0 (14,3–28,2)	2,00 (1,34–3,04)
2–6 лет	3800 (2340–5028)	2580 (1578–3707)	68,6 (59,7–77,6)	1448 (870–2144)	38,0 (31,1–47,4)	804 (472–1107)	21,0 (16,0–26,9)	299 (155–565)	8,0 (4,7–16,2)	730 (434–1274)	22,0 (12,9–29,2)	1,77 (1,26–2,90)
6–12 лет	2500 (1662–3448)	1793 (1239–2611)	71,7 (63,2–77,8)	1030 (646–1515)	39,9 (31,7–47,0)	595 (365–945)	24,0 (17,1–30,0)	262 (120–483)	9,8 (5,4–18,6)	403 (276-640)	15,6 (12,0–24,0)	1,67 (1,18–2,65)
12–18 лет	2285 (1340–3173)	1629 (954–2332)	73,0 (62,6–80,4)	887 (610–1446)	44,0 (32,6–51,5)	518 (282–749)	23,0 (19,0–29,0)	230 (87–504)	11,7 (4,3–16,2)	321 (173-685)	14,0 (11,9–21,0)	2,05 (1,21–2,64)

Примечания: абсолютное количество – n x 10^6/л, или количество клеток в 1 мкл крови.

специфическому распознаванию чужеродного антигена. Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном приводит к его антигензависимой дифференцировке по двум направлениям – до активно продуцирующего антитела плазмоцита (плазматической клетки) и к формированию пула В-клеток памяти. Причем плазматическая клетка секретирует антитела той же специфичности, которую имели рецепторы В-клетки. При этом плазматическая клетка может секретировать антитела 5 классов – IgM, IgA (представленные 2 подклассами – IgA1 и IgA2), IgE, IgG (представленные 4 подклассами – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) и IgD, который является одним из мембранных рецепторов В-лимфоцитов. Кроме того, на поверхности В-лимфоцитов имеются характерные антигенные маркеры, к которым получены моноклональные антитела (CD19, CD20, CD22, а также CD21 – маркер зрелых В-клеток и CD23 – маркер плазматических клеток), используемые для идентификации В-лимфоцитов.

Процент В-лимфоцитов в пуповинной крови несколько ниже, чем в крови старших детей и взрослых, но их абсолютное число значительно выше. В-лимфоциты новорожденных имеют, как правило, незрелый фенотип с повышенной экспрессией CD38 и CD10 и снижением экспрессии CD21 и CD32. С этой незрелостью связаны особенности гуморального иммунитета у новорожденных.

Имеющиеся у новорожденного антитела в основном получены от матери пренатально. Через плаценту проникают все субклассы *IgG*, в особенности IgG1 и IgG3, благодаря большей афинности к ним Fc-рецепторов трофобласта, начиная с 12-й недели беременности. Слабее всего из четырех субклассов IgG проникает IgG2. Трансплацентарно поступающий плоду IgG матери выполняет ряд функций: обеспечение специфического пассивного иммунитета и торможение активности антителообразования (поддержание иммуносупрессии через Fc-рецепторы γ на CD8+ Т-лимфоцитах). С трансплацентарным переходом в патологических условиях IgG связывают развитие таких заболеваний новорожденных, как:

– трансиммунные цитопении (нейтропении, тромбоцитопении) у детей матерей, страдающих аутоиммунными цитопениями;

– гемолитическая болезнь новорожденных при АВ0-, резус-несовместимости или несовместимости эритроцитов по редким факторам;

– неонатальная красная волчанка обычно при переходе аутоантител к Ro-антигенам клеточных ядер от матерей, страдающих системной красной волчанкой;

– врожденный тиреотоксикоз у детей матерей с аутоиммунным диффузным токсическим зобом вследствие проникновения через плаценту тиреоидстимулирующих антител и др.

В то же время отсутствие свободного транспорта IgM от матери (к данному классу принадлежат естественные материнские антитела, в том числе групповые изогемагглютинины) предотвращает гемолитическую болезнь новорожденных по системе АВ0 за счет IgM-антител в случае гетероспецифической (разные группы крови матери и ребенка) беременности.

Сыворотка пуповинной крови содержит также небольшое количество IgM (10 % его уровня у взрослых) и несколько нанограммов IgA, IgD и IgE. Поскольку для этих иммуноглобулинов плацента непроницаема, они образуются в организме плода. К плоду поступают некоторые антигены из крови матери, вызывая у него иммунные реакции. Действительно, при атопическом дерматите у грудных детей иногда обнаруживаются антитела к антигенам, с которыми ребенок ранее не сталкивался. По всей вероятности, синтез таких антител (класса IgE) индуцируется у плода антигенами пищи плода, которые могут попадать к плоду через ЖКТ плода за счет амниотрофного питания. В ряде случаев такие антигены обнаруживали в амниотической жидкости. Высокий уровень IgM-антител в сыворотке крови является маркером внутриутробных инфекций.

В течение первых месяцев происходит распад и удаление IgG, переданных трансплацентарно от матери. Период «полужизни» IgG составляет 21 день. Высокая концентрация IgG в первые месяцы жизни обуславливает защиту организма от грамположительных бактерий и вирусов, а также неэффективность вакцинации в этом возрасте – антигены вакцин связываются циркулирующими материнскими антителами. Это не относится к вакцинам, на которые развивается преимущественно Т-клеточный иммунный ответ (например, вакцина БЦЖ).

Поскольку в крови недоношенных детей к моменту рождения содержится мало IgG, опсонизирующая активность их крови снижена по отношению ко всем микроорганизмам. Этим объясняется, в частности, высокая частота сепсиса и других бактериальных инфекций у недоношенных детей, увеличивающаяся обратно пропорционально гестационному возрасту и массе тела при рождении.

Материнский IgG, прошедший через плацентарный барьер, исчезает из организма ребенка к шестому месяцу жизни. Результатом этого является «физиологический провал» в уровне IgG, наблюдаемый между 3 и 6 месяцами жизни ребенка, что обуславливает повышенную чувствительность детей данного возраста к инфекциям.

По мере синтеза собственных IgG уровень данного иммуноглобулина начинает медленно увеличиваться. Однако у ряда детей эта физиологическая гипогаммаглобулинемия сохраняется после 6-месячного возраста. В этих случаях говорят о преходящей (транзиторной) младенческой гипогаммаглобулинемии грудных детей. При этом количество Т- и В-лимфоцитов, а также функция Т-лимфоцитов и специфическое антителообразование нормальны. Данное состояние, являющееся пограничным между нормой и патологией и расцениваемое также как поздний иммунологический старт, может сопровождаться повышенным риском инфекций (гнойного среднего отита, синуситов, бронхитов, парапроктитов и др.).

Критерии диагностики данного состояния полностью не стандартизированы. Считается, что о транзиторной гипогаммаглобулинемии свидетельствует снижение концентрации одного или более изотипов иммуноглобулина более чем на два стандартных отклонения от возрастной нормы в возрасте до 5 лет. Во всех случаях транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемии с возрастом происходит нормализация уровней иммуноглобулинов, что отличает данное состояние от первичных иммунодефицитов.

К концу первого года жизни в норме уровень IgG составляет примерно 60 % от показателей взрослых, к концу 2-го года – 80 %, а к 7–8 годам он достигает средних значений взрослых. Концентрации IgG1 и IgG3 субклассов также достигают уровня взрослых к 8 годам. В отличие от них IgG2 и IgG4 субклассы синтезируются медленнее и достигают «взрослых» величин лишь к 10–12 годам. С медленным ростом количества IgG2 и IgG4 субклассов связывают повышенную чувствительность детей первых двух лет жизни к инфекциям, вызванным гемофильной палочкой, менингококком и пневмококком, так как именно эти субклассы антител синтезируются в ответ на полисахаридные антигены перечисленных микроорганизмов.

При стимуляции В-лимфоциты новорожденных синтезируют менее разнообразные иммуноглобулины (в основном IgM) и в гораздо меньшем количестве, чем В-лимфоциты старших детей и взрослых. ***IgM-антитела*** представляют собой термостабильные опсонины пентамеры, состоящие из 5 молекул IgG. Низкой концентрацией их после рождения объясняется неэффективность фагоцитоза, что является причиной повышенной восприимчивости детей в данном возрасте к грамотрицательным бактериям. Концентрация IgM в сыворотке крови резко возрастает примерно к 6-му дню жизни и продолжает увеличиваться, постепенно достигая уровня взрослых к годовалому возрасту.

На первом году жизни на большинство инфекционных антигенов развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом антител класса IgM, не оставляя иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа характерен также и для вакцинации, вторичный иммунный ответ с формированием IgG-антител и клеток иммунологической памяти развивается лишь после 2–3-й вакцинации. Преобладание первичного иммунного ответа над вторичным у детей грудного возраста, таким образом, определяет необходимость ревакцинаций на первом году жизни (вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В).

Мукозальный, или местный, иммунитет – часть иммунной системы, ассоциированной со слизистыми оболочками. Слизистые оболочки являются крупнейшей активированной В-клеточной системой организма, основной продукт которой – димер IgA, всегда готовый к немедленной транспортировке на поверхность эпителия. Последовательность событий при развитии мукозального иммунитета следующая. Антиген, попадая на поверхность слизистой оболочки, поглощается эпителиальными М-клетками и транспортируется ими к мукозальным антиген-презентирующим клеткам, в основном дендритным клеткам, затем процессируется дендритным клеткам, которые мигрируют в области с высоким содержанием Т-лимфоцитов. Далее В-лимфоциты активируются мукозальными Т-лимфоцитами, происходит рециркуляция и миграция В-лимфоцитов («хоминг») как в места, где произошла первичная иммунизация антигеном, например на слизистой оболочке ЖКТ, так и на другие слизистые оболочки (дыхательные пути). Там В-лимфоциты превращаются в IgA-продуцирующие плазматические клетки. Основную роль в переключении на синтез IgA играет ТФРβ, а также ИЛ-10, -2, -5, -6. Целесообразность формирования механизмов иммунной солидарности слизистых оболочек состоит в том, что большое количество возбудителей респираторных

инфекций проглатываются с мокротой или отделяемым носоглотки, а затем разрушаются в агрессивной среде ЖКТ, содержащей соляную кислоту, пищеварительные ферменты, желчные кислоты. При этом развивается мукозальный и системный иммунный ответ, защищающий организм от респираторных патогенов. Стимуляция мукозального иммунитета – основа пероральной вакцинации против некоторых патогенов (ротавирус, вирус полиомиелита) и использования бактериальных лизатов для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей.

В сыворотке пуповинной крови ***IgA*** практически отсутствует. Впервые его удается определить около 13-го дня после рождения. Далее уровень данного иммуноглобулина повышается медленно, достигая к 1 году лишь 20 % от взрослых нормативов, а к концу 2-го года – 40 %. Концентрация IgA достигает «взрослого» уровня к 10–12-му году. Секреторный IgA полностью отсутствует у новорожденных, впервые появляясь в секретах на 2-м месяце жизни и достигая значений взрослых к 6–7-летнему возрасту. Данный факт позволяет говорить об относительной недостаточности системы местного иммунитета у детей первых лет жизни, чем определяется повышенная чувствительность их к респираторным и кишечным инфекциям, а также к проникающим через слизистую оболочку кишечника аллергенам.

Уровень ***IgE***, как правило, изменяется параллельно содержанию IgA. Нарастание концентрации IgE в большой степени коррелирует с началом проявлений аллергических и, гораздо реже, других заболеваний (гельминтозы, паразитозы).

Иммуноглобулин D в сыворотке крови у новорожденных имеет концентрацию 0,001 г/л. Затем она нарастает после 6-й недели жизни и достигает значений, свойственных взрослым, к 5–10 годам. Возрастная динамика иммуноглобулинов разных классов представлена в табл. 5.16 и на рис. 5.6.

Таблица 5.16

Нормальные показатели гуморального иммунитета в зависимости от возраста [Иммунология детского возраста, 2006]

Показатель	1–3 мес.	4–12 мес.	12–24 мес.	2–5 лет	6–8 лет	9–11 лет	Старше 12 лет
IgE (МЕ)	0–30	0–30	0–45	0–100	0–100	0–100	0–100
IgG (г/л)	3,3–9,1	3,2–12,8	4,6–14,6	8,8–15,4	9,7–11,7	9,4–16,6	9,7–20,0
IgA (г/л)	0,1-0,2	0,1-0,4	0,1–1,0	0,3–1,5	0,9–1,9	0,9–2,9	1,0–2,3
IgM (г/л)	0,4–1,2	0,4-0,8	0,6–1,8	0,8–1,6	0,8–1,9	0,6–2,0	0,6–2,0
IgD (г/л)	0–30	0–50	0–100	0–100	0–100	0–100	0–100

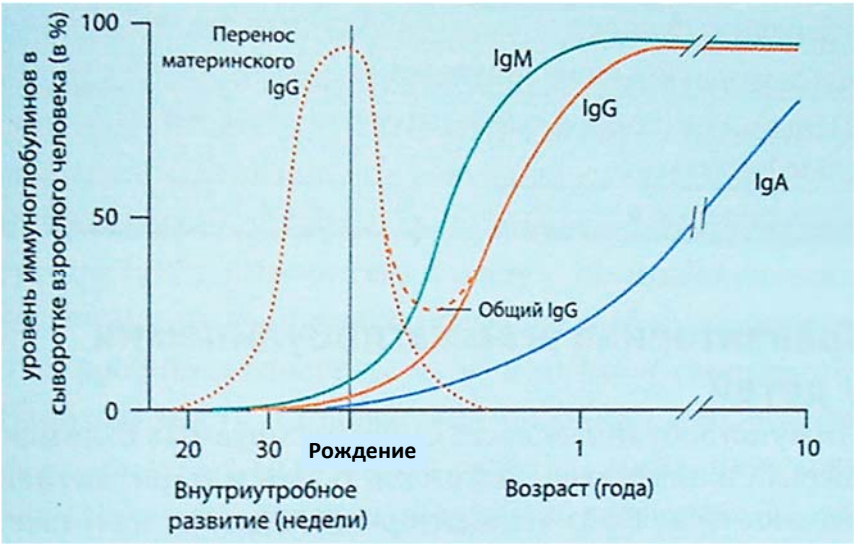


Рис. 5.6. Возрастная динамика иммуноглобулинов разных классов [Чепель Э. и др., 2008]

Наряду со сниженными показателями общего уровня иммуноглобулинов разных классов, крайним выражением которого является транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, у ряда детей отмечается дефицит специфического антителообразования. Данное состояние может определять особенности течения ряда инфекций у детей (большая

тяжесть), а также вероятность ложноотрицательных результатов серологической диагностики.

Таким образом, возрастные физиологические особенности иммунитета у детей, в особенности первых лет жизни, определяют существенное повышение их чувствительности как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов. Это определяет многие требования к уходу за детьми и профилактике их заболеваний. Сюда включается необходимость особого контроля за контактом с инфекционными больными (дети вплоть до 4-х-летнего возраста биологически не готовы к постоянному пребыванию в детском организованном коллективе), целесообразность индивидуального или минигруппового воспитания, контроль за качеством пищевых продуктов и их переносимостью по симптоматике аллергических реакций.

В этом контексте грудное вскармливание представляет собой уникальный механизм, компенсирующий физиологический иммунодефицит детей грудного возраста за счет присутствующих в молозиве и зрелом молоке факторов иммунной системы. К этим факторам относятся как растворимые компоненты (иммуноглобулины, прежде всего IgA; цитокины – ИЛ-1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 18, ИФН-γ, ФНОα; хемокины и рецепторы – RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted, англ. – цитокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами), CD14; факторы роста – ГМ-КСФ, ТФРβ, эритропоэтины; факторы врожденного иммунитета – комплемент, лактоферрин, лизоцим, пропердин, маннозо-связывающий белок, альфафетопротеин, муцины, дефензины; простагландины), так и клетки (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, преимущественно Т-лимфоциты, стволовые клетки). Грудное вскармливание ассоциируется со снижением частоты инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний у детей, по сравнению с детьми, получающими искусственное вскармливание.

Повышение содержания иммуноглобулинов, обучение лимфоцитов и приобретение ими иммунологической памяти совпадает со снижением уровня инфекционной заболеваемости у детей к 5 годам жизни, а также с более легким и доброкачественным течением многих инфекционных заболеваний.

Рекомендуемая литература

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Абатурова Н.И., Бабич В.Л. Эволюция и возрастные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы // Современная педиатрия. – 2016. – № 3 (75). – С. 56–61.

2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. – Т. 1: Общая патофизиология с основами иммунопатологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 656 с.

3. Иммунология по Ярилину / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 808 с.

4. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 74–86.

5. Овсянников Д.Ю. Бактериальный лизат ОМ-85: от механизмов действия к доказательствам клинической эффективности в педиатрической практике // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 3. – С. 92–97.

6. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гришина Т.И. и др. Основы клинической иммунологии детского возраста / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2020. – 169 с.

5.4. Анемии

Определение, диагностические критерии в зависимости от возраста и семиотика анемий представлены в параграфе 5.1.

5.4.1. Классификация

I. Классификация анемий по степени тяжести (пример у детей в возрасте 6 месяцев – 4 лет)

1. Легкая, или I, степень – концентрация гемоглобина 90–110 г/л.

2. Средняя, или II, степень – гемоглобин в пределах 90–70 г/л.

3. Тяжелая, или III, степень – уровень гемоглобина менее 70 г/л.

II. Морфологическая классификация анемий

Для характеристики анемии используются морфологические признаки эритроцитов и количество ретикулоцитов, сочетание которых позволяет с большой долей вероятности предположить причину развития анемии, предпринять действия для дальнейшего обследования и наиболее эффективной терапии.

1. Классификация анемий по объему эритроцитов

- Микроцитарная анемия (средний объем эритроцита, англ. mean corpuscular volume – MCV < 80 фл, диаметр эритроцитов < 6 мкм) – дефицит железа, нарушения синтеза глобина, нарушения синтеза порфирина и гема.
- Нормоцитарная анемия (MCV 80–100 фл, диаметр эритроцитов 6–8 мкм) – острая кровопотеря, гемолиз неизмененных эритроцитов, апластическая анемия, снижение продукции эритроцитов при недостаточности костного мозга (эритропоэтин зависимые анемии) – анемия хронической болезни (АХБ) и анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН); АХБ встречаются чаще всего при инфекционных заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани, злокачественных опухолях.
- Макроцитарная анемия (MCV > 100 фл, диаметр эритроцитов > 8 мкм) – дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, болезни печени, миелодиспластический синдром (МДС).

2. Классификация анемий по содержанию гемоглобина в эритроците (показателю среднего содержания гемоглобина в эритроците, англ. mean corpuscular hemoglobin – MCH, цветовому показателю – ЦП)

- Анемия гипохромная (MCH < 27 пг, ЦП < 0,8) – железодефицитная анемия (ЖДА), сидероахрестическая анемия, талассемии.
- Анемия нормохромная (MCH – 27–31 пг, ЦП – 0,8–1,05) – анемия при ХПН, апластическая анемия, анемия при заболеваниях печени, острая постгеморрагическая анемия.
- Анемия гиперхромная (MCH > 31 пг, ЦП > 1,05) – B_{12}-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия.

3. Классификация анемий в зависимости от способности костного мозга к регенерации

- Регенераторная форма анемий (с достаточной компенсаторной активацией функции костного мозга) – ретикулоцитов > 12 ‰ (гемолитические анемии, острая постгеморрагическая анемия, регенераторная стадия ЖДА, ретикулоцитарный криз при лечении витамином B_{12} пернициозной анемии).
- Гипорегенераторная форма анемий (с неадекватной пониженной регенераторной функцией костного мозга) – ретикулоциты 2–12 ‰ (эритропоэтинзависимые анемии – АХБ, гипорегенераторная стадия ЖДА).
- Гипопластическая, или апластическая, форма анемий (с резким угнетением процессов эритропоэза) – ретикулоцитов < 2 ‰ (витамин B_{12}-, фолиеводефицитная анемия, эритропоэтинзависимые анемии – анемия при ХПН, апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия).

Правильное использование показателей MCH или ЦП и MCV помогает наиболее просто и быстро установить причину снижения гемоглобина. В 85–90 % случаев гипохромная анемия свидетельствует о ЖДА. Анемии с нормальным объемом эритроцитов и нормальным содержанием гемоглобина в эритроцитах позволяют исключить практически все

наследственные гемоглобинопатии и мембранопатии. Гиперхромные и макроцитарные анемии наиболее часто встречаются при дефиците витаминов B_{12} и фолиевой кислоты, иногда требуют исключения МДС. Выраженный ретикулоцитоз (более 100 ‰) в основном связан с активным гемолизом, ретикулоцитоз 20–100 ‰, как правило, обусловлен репарационной активностью костного мозга после кровопотери (язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, менометроррагия). Ретикулоцитоз более 50–100 ‰ в сочетании с гипохромией и микроцитозом практически однозначно указывает на наследственные гемолитические анемии (при сочетании с желтухой, повышением непрямого билирубина и спленомегалией). Наоборот, при неадекватной активности эритропоэза – гипо- и арегенераторной анемии наиболее вероятно наличие АХБ, анемии при ХПН.

Наиболее точно судить о характере анемии возможно при известной причине и механизме ее развития. Понимание таких процессов позволяет предотвратить развитие анемии, остановить прогрессию заболевания и проводить адекватные лечебные мероприятия. Для оптимизации диагностического и терапевтического подходов разработана патогенетическая или этиопатогенетическая классификация анемий.

III. Классификация анемий по этиологии

1. Нарушение образования эритроцитов:

А. Дефицит микроэлементов, витаминов, белка: железо, фолиевая кислота, витамин B_{12}, витамин B_6, витамин С, белковая недостаточность, тироксин.

Б. Патология костного мозга:

- дефекты клеточной кроветворной линии: врожденная эритроцитарная аплазия (анемия Даймонда–Блекфана), приобретенная эритроцитарная аплазия (транзиторная эритробластопения детей), апластическая анемия (анемия, характеризующаяся панцитопенией и гипоклеточным костным мозгом);

- конституциональная (как правило, сочетанная с другими нарушениями): анемия Фанкони, семейная без аномалий, врожденный дискератоз;
- приобретенная: идиопатическая, вторичная;
- инфильтрация костного мозга: первичная (лейкоз), вторичная (нейробластома, лимфома и др.).

В. Дизэритропоэтическая анемия (подавление эритропоэза, снижение утилизации железа): инфекция, злокачественные опухоли и системные воспалительные заболевания (АХБ), ХПН.

2. Потеря крови: острая и хроническая.

3. Гемолитическая анемия:

А. Внутриклеточный гемолиз: патология мембран эритроцитов (сфероцитоз, элиптоцитоз, стоматоцитоз), патология ферментов эритроцитов (дефицит пируваткиназы, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, глютатионредуктазы и др.), дефекты гемоглобина (дефекты гема, количественные дефекты глобина – талассемии, качественные дефекты глобина – серповидно-клеточная анемия).

Б. Внутрисосудистый гемолиз: иммунная, неиммунная (микроангиопатическая анемия, токсическая анемия).

IV. Патогенетическая классификация анемий [Natan D., Oski F., 2003]

1. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза:

А. Недостаточность костного мозга:

- апластические анемии (трехростковые) – врожденные, приобретенные;
- парциальная красно-клеточная аплазия (врожденная, приобретенная);
- врожденные дизэритропоэтические анемии;
- замещение костного мозга (опухоли, остеопетроз, миелофиброз).

Б. Патология созревания эритроцитов:

- Аномалии созревания цитоплазмы (связанные с нарушением образования гемоглобина):

– дефицит железа;

– сидеробластные анемии (врожденные, приобретенные);

– талассемические синдромы;

– нарушения реутилизации железа (АХБ).

- Аномалии созревания ядра (связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК):

– дефицит витамина В12;

– дефицит фолатов;

– наследственные нарушения метаболизма фолатов;

– оротовая ацидурия.

2. Анемии, связанные с кровопотерей:

- острая постгеморрагическая анемия;
- хроническая постгеморрагическая анемия;

3. Анемии, связанные с повышенной деструкцией эритроцитов (гемолитические):

А. Наследственные гемолитические анемии:

- врожденные дефекты мембраны эритроцитов;
- дефекты ферментных систем эритроцитов;
- структурные дефекты гемоглобина;

Б. Приобретенные гемолитические анемии:

- иммунные гемолитические анемии:

– изоиммунные;

– гетероиммунные;

– аутоиммунные;

- механические гемолитические анемии:

– тромботические микроангиопатические гемолитические анемии – ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица), гемолитико-уремический синдром;

– повреждение клапанов сердца и крупных сосудов;

– маршевая гемоглобинурия и анемия спортсменов;

- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- гемолитические анемии, обусловленные дефицитом витаминов (дефицит витамина Е);
- гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами;

5.4.2. Врожденные апластические анемии

Анемия Даймонда–Блекфена

Определение и эпидемиология

Анемия Даймонда–Блекфена (АДБ) – наследственная парциальная красноклеточная аплазия. Впервые была описана H.M. Josephs в 1936 г., а более подробно – через 2 года L.K. Diamond, K.D. Blackfan. АДБ встречается с частотой 1:1 000 000 живых новорожденных, является врожденным заболеванием и наблюдается с одинаковой частотой у лиц обоих полов, встречается во всех этнических группах.

Этиология и патогенез

АДБ характеризуется избирательным поражением эритроидного ростка, развивающимся в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом. Более чем 75 % случаев АДБ являются спорадическими, остальные – семейными, когда в одной семье наблюдается несколько больных анемией этого типа. Тип наследования чаще доминантный, не исключена возможность аутосомно-рецессивного и сцепленного с Х-хромосомой типов наследования. Гены АДБ локализованы на хромосомах 19-й пары, реже – на 1 и 16 парах хромосом. В настоящее время большинство генетически расшифрованных случаев АДБ являются результатом недостаточности генов, кодирующих белки малой или большой субъединиц рибосом;

идентифицированы также единичные случаи АДБ в результате мутации генов *GATA1, FLVCR1 и TFR2*.

Патогенез заболевания полностью не изучен. Наиболее вероятная гипотеза – внутриклеточный дефект, развивающийся на самых ранних стадиях эритроидных предшественников или даже на стадии полипотентной стволовой клетки, что приводит к усилению чувствительности эритроидных клеток к апоптозу (такие клетки входят в запрограммированную клеточную гибель быстрее, чем нормальные клетки лиц контрольной группы).

Клиническая картина

Заболевание обычно дебютирует в детском возрасте, когда у ребенка диагностируют тяжелую анемию. У 25 % больных оно было выявлено уже в периоде новорожденности, у 60 % – в первые 6 месяцев жизни, у 90 % больных – к 1-му году. В дебюте заболевания появляются признаки анемии: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, сонливость, ухудшение аппетита, диспептические явления, отставание в массе и росте, которые в 25–40 % случаев сочетаются с аномалиями и врожденными пороками развития. К их числу относятся низкая масса при рождении, черепно-лицевой дисморфизм (гипертелоризм, микроцефалия, микрофтальмия, врожденная глаукома или катаракта, аномалии развития неба), задержка роста и увеличение массы тела, синостоз лучевой и локтевой костей, врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло), аномалии и пороки развития почек и мочеточников, гипогонадизм и др. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены.

В процессе заболевания наряду с гипоплазией эритроидного развивается гипоплазия и других гемопоэтических ростков, поэтому отмечаются стойкая нейтропения и/или

тромбоцитопения, у 60 % больных – снижение клеточности костного мозга до 10–50 % от нормы. Поскольку для лечения данной анемии используются гемотрансфузии, у большинства больных со временем появляются признаки вторичного гемосидероза (сероватый оттенок кожи, увеличение печени и селезенки, повышение в сыворотке крови содержания железа, ферритина и др.).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Ориентирами для установления диагноза могут служить следующие признаки:

– стойкая анемия, резистентная к препаратам железа, фолиевой кислоты и витамину B_{12}, купируемая только гемотрансфузиями;

– наличие нормохромной макроцитарной анемии с выраженной ретикулоцитопенией;

– нормальное количество лейкоцитов и тромбоцитов в течение первого года жизни;

– нормальные размеры печени и селезенки;

– сужение эритроидного ростка в костном мозге;

– возраст менее 1 года.

Для уточнения диагноза часто используют дополнительные критерии, такие как наличие мутаций в генах белков рибосом (*RPS19, RPS10, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35a, RPS7, RPS17*), семейный анамнез, сочетание анемии с врожденными аномалиями и пороками развития, характерными для АДБ, повышение HbF (для пациентов старше 6 месяцев). Дифференциальная диагностика АДБ приведена в табл. 5.17.

Лечение

Терапией первой линии являются ГКС. Желательно не проводить ее детям на первом году жизни в связи с существенным нарушением роста ребенка. Перед началом терапии ГКС обязательно завершить основной этап вакцинопрофилактики. Стартовая доза преднизолона – 2 мг/кг/сут в течение 2–4 недель, далее при стабилизации уровня гемоглобина выше 90 г/л, появлении ретикулоцитоза проводят постепенное снижение дозы. На период пубертата (10–14 лет) необходимо отменить ГКС сроком на 1–4 года. В случае развития стероидозависимых нежелательных явлений терапия ГКС прекращается и пациент переводится на регулярные трансфузии эритроцитной массы в сочетании с хелаторной терапией.

Второй линией терапии является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Она может рассматриваться и как альтернатива длительной гормонотерапии для пациентов младше 9 лет.

Прогноз

АДБ протекает хронически, 20 % больных развивают спонтанную ремиссию, у 60–80 % больных наблюдается ремиссия при использовании ГКС. При проведении лечения с использованием трансфузии эритроцитной массы, как правило, развивается гемосидероз, который может определять прогноз основного заболевания. У небольшого процента больных возможны трансформация АДБ в МДС, острый лейкоз, лимфому Ходжкина, есть риск вторичных злокачественных солидных опухолей, таких как остеогенная саркома, редко – рак молочной железы, толстой кишки. При проведении ТГСК в возрасте до 9 лет выживаемость составляет 85–94 %, что делает данный вид помощи наиболее перспективным для данной категории пациентов.

Анемия Фанкони

Определение и эпидемиология

Анемия Фанкони (АФ) – врожденная апластическая анемия с прогрессирующим поражением костного мозга и повышенной склонностью к развитию опухолевых заболеваний. Описана в 1932 году G. Fanconi у двух братьев с «перницизиформной» анемией и врожденными пороками. АФ – редкое заболевание, частота составляет приблизительно 1 случай на 350 тысяч новорожденных. АФ возникает с одинаковой частотой у мужчин и женщин и встречается среди всех национальностей.

Этиология и патогенез

АФ – в большинстве случаев аутосомно-рецессивное заболевание с повреждением генов, ответственных за репарацию ДНК. В результате происходят более быстрое укорочение теломераз, нарушение репарации и повреждение ДНК. Эти процессы являются одной из причин повышенной чувствительности клеток к повреждающим воздействиям и склонности к развитию опухолевых заболеваний. Апоптоз гемопоэтических клеток при АФ повышен, при кариотипировании обнаруживают разнообразные хромосомные аномалии в виде разрывов хроматид, перестроек, транслокаций и т.д. В настоящее время идентифицировано 22 гена, связанных с развитием АФ.

Клиническая картина

Заболевание чаще всего диагностируется в возрасте 4–12 лет, когда наиболее часто появляется картина костномозговой недостаточности, у некоторых больных такие проявления могут отмечаться уже при рождении.

АФ характеризуется цитопенией периферической крови, обусловленной аплазией костного мозга, в сочетании с другими аномалиями (низкорослость, отставание в развитии, пигментные пятна на коже и др.). Задержка физического развития обычно имеет пропорциональный характер (отставание физических параметров, размеров черепа и недоразвитие эндокринных желез). Характерный признак АФ – аномалии развития верхних конечностей (отсутствие или гипоплазия большого пальца, уменьшение количества костей запястья, отсутствие или недоразвитие лучевой кости, синдактилия и др.), реже наблюдаются аномалии нижних конечностей и позвоночника. Помимо аномалий развития и нарушений строения скелета типичны пороки развития почек и мочевыводящих путей, пороки сердца и сосудов, органов дыхания, пищеварительного тракта и половых путей.

АФ протекает хронически с чередованием периодов улучшения и обострения, но всегда прогрессирует. Проявлением панцитопении могут быть симптомы анемии, геморрагический синдром (при тромбоцитопении) и инфекционные осложнения (при лейкопении). У больных с АФ отмечается высокий риск развития МДС, острого миелобластного лейкоза, злокачественных опухолей ЖКТ.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз АФ устанавливается при наличии:

– прогрессирующей панцитопении в анализах крови;
– характерных врожденных аномалий;
– отставания в физическом развитии;
– гипоплазии костного мозга;
– клинической манифестации заболевания в возрасте 4–12 лет.

Подтверждающее исследование при АФ – тест на ломкость хромосом, который является «золотым стандартом»

диагностики. Проводится он на фибробластах и лимфоцитах с применением диэпоксибутана или митомицина С. Возможен также молекулярно-генетический анализ для обнаружения конкретных генетических дефектов.

В табл. 5.17 представлена дифференциальная диагностика врожденных апластических анемий.

Таблица 5.17

Дифференциальная диагностика врожденных апластических анемий

Заболевание	Клинические проявления	Диагностика
Анемия Даймонда – Блекфена	Стойкая нормохромная макроцитарная анемия, резистентная к лекарственной терапии, зависимая от трансфузий	Проявляется на первом году жизни, сочетается с генетическими аномалиями, гипоплазия эритроидного ростка костного мозга. Характерно увеличение Hb F, подтверждается генетическим исследованием
Анемия Фанкони	Прогрессирующая панцитопения, аномалии развития, частые злокачественные опухоли; характерны геморрагический синдром и инфекционные осложнения	Проявляется после 4 лет снижением числа всех клеток крови, аплазией костного мозга, сочетается с пороками развития и нарушением физического развития, подтверждается тестом на ломкость хромосом
Приобретенная апластическая анемия	Острая панцитопения с характерными симптомами без длительного анамнеза и пороков развития; характерны геморрагический синдром и инфекционные осложнения	Может быть в любом возрасте, панцитопения периферической крови в сочетании с аплазией кроветворения, нормальные размеры селезенки и печени, отсутствие генетических аномалий
Парциальная красноклеточная аплазия, обусловленная парвовирусом B_{19}	Прогрессирующая изолированная анемия в сочетании с катаральными явлениями, лихорадкой, сыпью	Нормохромная нормоцитарная арегенераторная анемия (ретикулоцитопения), резкое сужение или полное отсутствие эритрокариоцитов в костном мозге; наличие иммунодефицитных состояний,

Окончание табл. 5.17

Заболевание	Клинические проявления	Диагностика
		ОРВИ, инфекционной эритемы в анамнезе; выявление вируса методом ПЦР в костном мозге
Иммунная тромбоцитопения	Острая изолированная тромбоцитопения, обычно после перенесенного инфекционного заболевания или спонтанная	Низкое содержание тромбоцитов, нормальные размеры селезенки, наличие антитромбоцитарных антител, маленьких с нарушенной отшнуровкой мегакариоцитов в костном мозге
Острый лейкоз	Изолированная, но чаще двух- или трехростковая цитопения в периферической крови с характерными клиническими проявлениями, иногда симптомы интоксикации и высокая лихорадка, могут выявляться гепатоспленомегалия, увеличение лимфатических узлов	Цитопения, реже в сочетании с лейкоцитозом или бластозом в периферической крови, увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов, бластная инфильтрация костного мозга; характерные для острого лейкоза иммунофенотипические, цитохимические и генетические нарушения в бластах

Лечение

Основным методом лечения АФ является замена собственного кроветворения на донорское – аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ). Она является единственным способом восстановления устойчивого нормального кроветворения и значительного увеличения продолжительности жизни пациентов. Обычно данная процедура проводится в раннем возрасте, пока пациент не зависим от гемотрансфузий и не сенсибилизирован к чужеродным антигенам. Однако алло-ТКМ не нивелирует вероятность возникновения опухолей различных органов, которая остается повышенной даже после трансплантации.

При невозможности проведения алло-ТКМ применяются андрогены (мужские половые гормоны) и факторы роста клеток крови (эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). С заместительной целью применяются также переливания компонентов крови. Данные методы лечения являются симптоматическими и лишь временно позволяют сохранить здоровье пациентов на необходимом уровне.

Прогноз

Средняя продолжительность жизни с момента начала клинических проявлений составляет в среднем 2–6 лет. Летальный исход наступает в результате тяжелых кровотечений, кровоизлияний во внутренние органы, инфекционных осложнений. Продолжительность жизни больных зависит от степени нарушения функции костного мозга. В основном больные АФ погибают в детском возрасте или от самой болезни, или от онкологических заболеваний. Некоторые пациенты доживают до взрослого состояния без лечения.

5.4.3. Железодефицитная анемия

Определение и эпидемиология

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся в результате нарушения образования гемоглобина по причине абсолютного дефицита железа (ДЖ) в организме. Помимо анемического синдрома для нее характерно нарушение функции кожи, ее придатков, слизистых оболочек, мускулатуры (сидеропенический синдром). Надо помнить, что ЖДА – это последняя стадия ДЖ, и до появления анемии часто при подробном расспросе и осмотре пациента и родителей можно выявить вероятные причины, предрасполагающие к дальнейшему

развитию анемии, проявления сидеропении, что позволяет своевременно предотвратить развитие ЖДА.

Частота ДЖ в популяции людей, живущих на Земле, составляет 50 %, т.е. около 3,5 млрд человек живет с ДЖ. ЖДА, как последняя стадия ДЖ, выявляется в 50–75 % всех анемий; ЖДА страдают около четверти всех жителей Земли. В основном данной анемией болеют женщины и дети. Частота анемии у детей в развитых странах составляет 7–12 %, в развивающихся – 46–51 % в зависимости от возраста.

Этиология и патогенез

Основная причина развития ЖДА у детей – это неправильное (несбалансированное) питание. Гораздо реже ЖДА развивается вследствие ДЖ при рождении; повышенных потребностей организма в железе вследствие бурного роста ребенка; потерь железа из организма, превышающих физиологические; вследствие кровотечений или глистных инвазий. К ДЖ могут приводить увеличенные потери железа из-за микрокровотечений из кишечника, обусловленные ранним введением в рацион кефира или коровьего молока. Описаны редкие случаи ЖДА, обусловленные наследственным нарушением выработки трансферрина (наследственная атрансферринемия).

Ведущий механизм развития анемии – нарушение гемоглобинообразования в эритроидных клетках-предшественниках в костном мозге. Это происходит из-за нарушения синтеза гема, что снижает количество гемоглобина в клетках, поэтому для ЖДА характерно не снижение числа эритроцитов, а более выраженное падение содержания в них гемоглобина, что проявляется гипохромией эритроцитов и развитием гипохромной микроцитарной анемии.

Развитие сидеропенического синдрома связано со снижением образования важнейших белков, участвующих в энергетическом обмене и транспорте кислорода. Уменьшается содержание миоглобина в поперечнополосатой мускулатуре,

в результате чего развивается выраженная мышечная слабость. Нарушение образования цитохромов и каталаз приводит к угнетению энергетического обмена всех клеток организма, при этом страдают в основном быстро делящиеся ткани (кожа, ее придатки и слизистые оболочки).

В настоящее время выделяется несколько стадий ДЖ (железодефицитных состояний):

1) предрасположенность к развитию ДЖ (недоношенность, приводящая к поздней анемии недоношенных, являющейся ЖДА, манифестирующей на 3–4 месяце жизни; подростковый возраст в сочетании с нарушением менструального цикла у девочек; вегетарианство; наличие хронических заболеваний ЖКТ);

2) прелатентный ДЖ, на этой стадии нет никаких лабораторных критериев дефицита железа, однако можно определить повышение абсорбции Fe^{3+} в ЖКТ, которое может превышать 50 % (в норме 10–15 %);

3) латентный ДЖ, характеризующийся развитием сидеропенического синдрома, снижением запасов железа в организме по данным лабораторных исследований;

4) ЖДА – диагноз устанавливается при снижении концентрации гемоглобина ниже 110 г/л (у детей в возрасте старше 6 месяцев), наличии гипохромии и микроцитоза эритроцитов.

Клиническая картина

Клиническая картина ЖДА складывается из общеанемических симптомов, связанных с недостаточным обеспечением тканей кислородом (слабости, головокружения, сердцебиения, одышки, обмороков), сидеропенических симптомов, свойственных только дефициту железа и заболеваний, приводящих к развитию ЖДА.

К сидеропеническим симптомам относят следующие:

– мышечную слабость, не соответствующую степени тяжести анемии;

– извращение вкуса (лат. – *pica chlorotica*) в виде стремления есть несъедобные вещества (мел, уголь, глину), сырые продукты (сырые крупы, тесто, сырой мясной фарш), а также пристрастие к необычным запахам (керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин);

– выпадение волос и сухость кожи с образованием трещин, особенно часто в уголках рта (ангулярный стоматит);

– изменения ногтей (ломкость, появление исчерченности, вогнутости – койлонихии);

– болезненность и очаговое покраснение слизистой оболочки языка с атрофией сосочков;

– дисфагия, характеризующаяся затруднением глотания сухой пищи и развитием болезненных спазмов пищевода (синдром Пламмера–Вильсона);

– дизурические расстройства (недержание мочи, ночной энурез);

– боли в икроножных мышцах (синдром «беспокойных ног»).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз ЖДА возможно устанавливать только при наличии всех характеристик ЖДА (лабораторных критериев и причин ее развития).

Лабораторные критерии ЖДА:

– анемия;

– гипохромный характер анемии: ЦП менее 0,85, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) менее 26 пг, средний объем эритроцита (MCV) менее 80 фл, степень анизоцитоза эритроцитов (red blood cell distribution width – RDW) более 14 %;

– абсолютный дефицит железа: сывороточное железо (СЖ) менее 12,5 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки более 69 мкмоль/л, коэффициент

насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 17 %, ферритин сыворотки (ФС) менее 30 мкг/л.

Дифференциальная диагностика ЖДА представлена в табл. 5.18.

Таблица 5.18

Дифференциальная диагностика дефицитных анемий у детей

Заболевание	Клинические проявления	Диагностика
Железодефицитная анемия	Симптомы анемии и сидеропении, часто симптомы заболевания, вызвавшего ДЖ	Гипохромия, микроцитоз эритроцитов, низкие показатели СЖ, НТЖ и ФС; доказанная причина развития ЖДА; ответ на терапию препаратами железа
Анемия хронической болезни	Симптомы интоксикации, лихорадка, проявления основного заболевания (хроническая инфекция, системное воспалительное заболевание, опухоль), симптомы анемии	Как правило нетяжелая анемия, нормо- или гипохромные и нормо- или микроцитарные эритроциты, высокие маркеры воспаления в крови (СРБ, СОЭ), низкие показатели СЖ и НТЖ, при этом высокие значения ФС; выявленное основное заболевание; отсутствие ответа на препараты железа
Витамин B_{12}-дефицитная анемия	Выраженные симптомы анемии, гиперхромная макроцитарная анемия, лейко- и тромбоцитопения, может быть небольшая желтушность, периферическая полинейропатия	Гигантские эритроциты в периферической крови с патологическими включениями, гиперсегментация ядер нейтрофилов, мегалобластный тип кроветворения в костном мозге, низкое содержание витамина B_{12} в крови, наличие причины развития анемии (атрофический гастрит, антитела к париетальным клеткам желудка или внутреннему фактору, гельминтозы); ответ на терапию витамином B_{12} в виде ретикулоцитарного криза через 5–7 дней после начала терапии

Окончание табл. 5.18

Заболевание	Клинические проявления	Диагностика
Фолиеводефицитная анемия	Гиперхромная макроцитарная анемия, лейко- и тромбоцитопения	Гигантские эритроциты в периферической крови, мегалобластный тип кроветворения в костном мозге, низкое содержание витамина B_9 в крови и эритроцитах, наличие причины развития анемии (бедность, отсутствие термически не обработанной пищи в рационе, мальабсорбция, использование ряда лекарственных препаратов); ответ на применение фолиевой кислоты в виде ретикулоцитарного криза через 5–7 дней после начала терапии
Острая постгеморрагическая анемия	Гиповолемия, гипотония, тахикардия, выраженная слабость, бледность, нарушения сознания, клиника кровотечения (иногда кровотечение из ЖКТ при осмотре не проявляется, требуется дообследование)	Нормохромная нормоцитарная анемия, без признаков гемолиза, часто тромбоцитопения, гипокоагуляция (при массивной кровопотере), выявленный источник кровотечения
Ранняя анемия недоношенных	Тахикардия, бледность, тахипноэ, снижение мышечного тонуса и двигательной активности, задержка роста и плоская весовая кривая, эпизоды апноэ, потребность в респираторной терапии, СРАР, ИВЛ, сердечная недостаточность	Гестационный возраст при рождении менее 34 недель; манифестирует на 3–10 неделе жизни; анемия нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная; снижение концентрации сывороточного эритропоэтина при нормальном уровне СЖ, ФС, трансферрина; эритроидные предшественники высокочувствительны к эритропоэтину

Лечение

Основными принципами лечения ЖДА являются:

- до начала лечения обязательно необходимо выявить и по возможности устранить причину развития ЖДА;
- назначение только лекарственных железосодержащих препаратов;
- использование преимущественно препаратов железа для перорального приема;
- назначение препаратов железа в адекватных дозах с учетом массы тела или возраста;
- достаточная длительность курса лечения препаратами железа, составляющая при анемии легкой степени 3 месяца, при анемии средней степени – 4,5 месяца и при тяжелой анемии – 6 месяцев;
- лечение до нормализации концентрации ФС;
- необходимость контроля эффективности терапии препаратами железа.

Препараты железа для лечения ЖДА подразделяются на ионные солевые (преимущественно двухвалентные, например сульфат железа – Актиферрин, глюконат железа – Тотема) и препараты железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (Мальтофер, Феррум Лек). К особенностям препаратов железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса относят следующие: всасывание путем активной абсорбции; отсутствие влияния пищи, лекарственных препаратов на всасывание; медленная скорость всасывания, быстрый переход из сыворотки крови в депо; редкость нежелательных явлений со стороны ЖКТ, лучшая переносимость, по сравнению с солевыми препаратами; медленное достижение эффекта терапии.

Солевые препараты двухвалентного железа у детей в возрасте до 3 лет назначают в дозе 3 мг/кг/сут, их доза у детей старше 3 лет составляет 45–60 мг в сутки, у подростков – до 120 мг в сутки. Доза препарата на основе трехвалентного

железа (гидроксид полимальтозный комплекс) должна составлять 5 мг/кг массы тела в сутки независимо от возраста.

Парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа показаны в тех случаях, когда есть противопоказания к применению пероральных препаратов или они неэффективны. Парентеральные препараты железа в лечении ЖДА показаны:

- при доказанном абсолютном ДЖ;
- тяжелой ЖДА;
- непереносимости пероральных препаратов железа;
- резистентности к лечению пероральными препаратами железа;
- наличии острых заболеваний верхних отделов ЖКТ (язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки) или операций на ЖКТ;
- необходимости быстрого насыщения организма железом.

Внутримышечные (в настоящее время практически не используются) или внутривенные инъекции препарата железа обычно проводят 1–3 раза в неделю. При использовании парентеральных препаратов необходимо рассчитывать общую дозу железа. Для этого используется формула:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела больного (кг)} \times \\ \times (\text{Hb норма (г/л)} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0{,}24 + \text{депо железа (мг)}.$$

Депо железа у пациентов:

– с массой тела менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Hb – 130 г/л;

– с массой тела более 35 кг– 500 мг, целевая концентрация Hb – 150 г/л.

Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения.

Контроль эффективности лечения ЖДА препаратами железа осуществляется по наличию следующих показателей:

- ретикулоцитарного криза (на 7−10-й день от начала лечения);

- повышения концентрации Hb через месяц лечения препаратами железа на 10 г/л;

- исчезновению клинических проявлений заболевания через 1–1,5 месяца от начала лечения препаратами железа;

- нормализации концентрации ФС (более 30 мкг/л).

При ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитной массы. Даже тяжелые случаи ЖДА можно успешно лечить с помощью пероральных, внутримышечных или внутривенных препаратов железа. Риск применения трансфузий эритроцитной массы в лечении ЖДА явно превышает пользу от них.

Профилактика

Профилактика ЖДА у детей первых трех лет жизни включает следующие мероприятия:

– применение препаратов железа в дозе 60 мг/кг в сутки во II и III триместрах беременности и в течение 3 месяцев лактации матерью, сбалансированное рациональное питание кормящей женщины;

– в связи с небольшим содержанием железа в грудном молоке дополнительное назначение железа (1 мг/кг в сутки) начиная с 4-месячного возраста доношенным детям на грудном и смешанном вскармливании и до введения продуктов прикорма, богатых железом (например, каши, обогащенной железом);

– доношенные дети в возрасте 6–12 месяцев должны получать 11 мг железа в сутки, в возрасте 1–3 лет – 7 мг железа в сутки;

– все дети, родившиеся недоношенными, должны получать по крайней мере 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки до 12-месячного возраста, что соответствует содержанию железа в обогащенных молочных смесях;

– при смешанном или искусственном вскармливании использование только адаптированных продуктов для вскармливания детей первого года жизни – адаптированных молочных смесей с повышенным содержанием железа, со второго полугодия жизни – перевод детей на вскармливание последующими смесями с повышенным содержанием железа;

– своевременное введение прикорма (красное мясо, овощи с высоким содержанием железа) с учетом особенностей всасывания и биодоступности железа;

– рацион ребенка должен содержать мясные продукты, у детей первого года жизни – продукты прикорма промышленного производства, обогащенные макро- и микроэлементами, витаминами;

– цельное коровье молоко и кефир не должны использоваться в рационе у детей первого года жизни;

– регулярный скрининг на предмет ДЖ и ЖДА детей групп риска (низкий социально-экономический статус семьи, недоношенность, низкая масса тела при рождении, отравление свинцом, диета с низким содержанием железа).

Прогноз

С ДЖ в грудном возрасте связывают когнитивные нарушения в последующем. Прогноз ЖДА зависит от причины ее развития и связан со своевременностью и адекватностью устранения причины ее развития. У менструирующих девочек, у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Рандю–Ослера часто не удается полностью устранить причину, тогда лечение и профилактика ЖДА приобретает длительный, часто пожизненный характер. В случаях возможности устранения причины заболевания радикально прогноз ЖДА благоприятный, и она является полностью излечимым заболеванием, не требующим консультации и наблюдения у гематолога. В таких случаях требуется диспансерное наблюдение у педиатра в течение года.

5.4.4. Анемия хронической болезни

Определение и эпидемиология

Анемия хронической болезни является частью так называемого гематологического стресс-синдрома, который можно определить как гематологические реакции на повреждения тканей, вызванные инфекцией, воспалением, новообразованиями или травмой. Уровень влияния хронической болезни в настоящее время принято условно определять по ускорению СОЭ, повышению С-реактивного белка, ФНОα. АХБ по частоте занимают второе место после ЖДА.

Этиология и патогенез

Анемия хронической болезни наиболее часто наблюдаются при хронических инфекциях, системных заболеваниях соединительной ткани и диссеминированных злокачественных новообразованиях, ВИЧ-инфекции. При АХБ развитие малокровия обусловлено преимущественным нарушением продукции эритроцитов в костном мозге и частичной невозможностью костного мозга компенсировать усиление разрушения эритроцитов в периферической крови. Нарушение продукции эритроцитов обусловлено снижением продукции эритроцитов в костном мозге по причине недостаточности уровня эндогенного эритропоэтина, который не соответствует выраженности анемии. Другой механизм обусловлен перераспределением железа в организме, проявляющимся снижением количества железа, необходимого для синтеза гема в эритробластах, при достаточном или избыточном содержании железа в депо. При хронических заболеваниях происходит активация системы мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), при которой усиливается их фагоцитарная активность и блокируется способность к передаче железа эритробластам. Основным механизмом развития перераспределения железа

является повышенный синтез гепсидина – основного железорегуляторного белка, вырабатываемого печенью в ответ на высокое содержание ИЛ-6, ФНОα. Гепсидин связывается с белком ферропортином, который не дает железу выходить из макрофагов, гепатоцитов и клеток кишечника в кровь, что приводит к сидеропении в крови, гиперферритинемии и повышению содержания железа в депо. Это нарушает гемоглобинообразование, что часто приводит к развитию гипохромии и микроцитоза эритроцитов.

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Общими чертами АХБ являются необратимость ее развития при указанных заболеваниях, зависимость ее тяжести от активности и распространенности основной болезни, упорство течения, гипо- и нормохромный характер анемии, чаще всего умеренное снижение Hb (80–100 г/л), отсутствие эффекта от антианемических средств и улучшение показателей крови при успешном лечении основного заболевания.

Анемия при хронических заболеваниях развивается обычно через две недели активного течения процесса и носит гипо- и нормохромный характер при снижении СЖ и НТЖ и повышенном содержании ФС, отражающего увеличение запасов железа в депо. Концентрация трансферрина в сыворотке и число ретикулоцитов нормальные или несколько сниженные, тогда как уровни сывороточных рецепторов к трансферрину нормальные или несколько повышены. Содержание ФС более 100 мкг/л является достоверным показателем, характеризующим АХБ.

Основные сложности в дифференциальной диагностике ЖДА и АХБ возникают при уровне ФС 30–100 мкг/л. Сопоставимая распространенность АХБ и ЖДА и нередко гипохромный характер обеих анемий обуславливают их внешнее

сходство. В отличие от ЖДА, АХБ имеет наиболее выраженное снижение гемоглобина за счет снижения количества эритроцитов, менее значительно сниженные показатели MCV и MCH, нормальное или сниженное количество ретикулоцитов, дают плохой ответ на препараты железа.

Критерии диагностики АХБ:

1. Лабораторные критерии АХБ:

– анемия;

– гипо- или нормохромный характер анемии (MCH менее 32 пг, MCV менее 100 фл, ЦП менее 1,0);

– относительный дефицит железа (СЖ менее 12 мкмоль/л, НТЖ менее 20 %);

– повышение ФС более 100 мкг/л;

– неадекватно низкая продукция эритропоэтина степени тяжести анемии;

– увеличение маркеров воспаления выше референсных значений.

2. Причины развития АХБ – наличие доказанного хронического воспалительного заболевания, системного заболевания, инфекции, гиперпластического процесса, злокачественной опухоли.

Дифференциальная диагностика АХБ и дефицитных анемий у детей представлена в табл. 5.18.

Лечение

Наиболее эффективный способ лечения АХБ – это адекватное лечение основного заболевания. Однако все указанные хронические заболевания (причины АХБ) являются трудно поддающимися специфической терапии, поэтому лечение анемии является отдельной задачей, решаемой параллельно основному лечению. Необходимо помнить, что АХБ значительно ухудшает прогноз и исходы этих заболеваний и

является независимым фактором риска повышенной летальности, поэтому требует обязательной коррекции.

Поскольку гепсидин блокирует всасывание железа в кишечнике, лечение АХБ пероральными препаратами железа, как правило, малоэффективно. Частичный эффект может наблюдаться от внутривенной ферротерапии, однако если она используется в виде монотерапии (возможно использовать только в случаях доказанного при АХБ ДЖ на основании низкого уровня НТЖ и ФС) не следует ожидать хорошего ответа на лечение. Наиболее эффективной схемой лечения АХБ является комбинированное использование препаратов эритропоэтина и внутривенных препаратов железа.

Показания к применению препаратов эритропоэтина – доказанная АХБ, Hb < 100 г/л.

Противопоказания к применению: лейкоцитоз свыше 40×10^9/л; тромбоцитоз свыше 700×10^9/л; индивидуальная непереносимость препарата.

Сроки лечения составляют 12 недель.

Режимы дозирования: 150–300 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно или 600 МЕ/кг 1 раз в неделю внутривенно.

Лабораторный контроль необходимо проводить по клиническому анализу крови 1 раз в неделю, целевой уровень Hb составляет 110 г/л.

Прогноз

АХБ развивается на фоне хронического системного заболевания и служит плохим прогностическим фактором течения патологического процесса. Успешное лечение анемии возможно только при адекватном устранении вызвавшей ее причины. Нормализация концентрации гемоглобина на фоне лечения основного заболевания является маркером хорошего терапевтического эффекта и служит критерием хорошего прогноза.

5.4.5. Наследственный сфероцитоз

Определение и эпидемиология

Наследственный сфероцитоз (синоним – болезнь Минковского–Шоффара) относится к наследственным гемолитическим анемиям, связанным с патологией мембраны эритроцитов. В зависимости от формы эритроцитов в группе врожденных гемолитических анемий, обусловленных дефектом мембраны эритроцитов, выделяют:

- наследственный сфероцитоз, или болезнь Минковского–Шоффара;
- наследственный элиптоцитоз или овалоцитоз;
- наследственный стоматоцитоз;
- наследственный окантоцитоз.

Наследственный сфероцитоз – это наиболее часто встречающаяся мембранопатия. Частота этого заболевания, распространенного главным образом в странах Северной Европы и Америки, составляет 1:4500 населения. Наследуется болезнь Минковского–Шоффара по аутосомно-доминантному типу.

Этиология и патогенез

Патология мембран эритроцитов заключается в дефиците белков анкрина и спектрина, что ведет к нарушению ее проницаемости и поступлению внутрь эритроцита избытка ионов натрия, а следственно, и воды. Клетки набухают и принимают сферическую форму. При прохождении через синусы селезенки в красной пульпе такие эритроциты подвергаются разрушению, так как синусы имеют мембраны с отверстиями меньшего диаметра (до 2 мкм), чем диаметр нормального эритроцита (6–8 мкм). Нормальные эритроциты обладают достаточной пластичностью и способны полностью складываться при прохождении этих отверстий. Сфероциты такими способностями не обладают и при прохождении через

мембраны в синусах селезенки либо полностью разрушаются (и их фрагменты фагоцитируются макрофагами), либо теряют часть мембраны, при этом уменьшаются в размерах и превращаются в микросфероциты, так как мембрана эритроцита имеет способность восстанавливаться после потери ее фрагмента. Замедление кровотока в синусах нормальной селезенки имеет физиологическое значение, поскольку увеличивается продолжительность контакта элементов крови с макрофагами, покрывающими стенки синусов, что позволяет макрофагам извлекать из крови бактерии, вирусы и иммунные комплексы. Здесь же происходит разрушение старых эритроцитов, мембрана которых потеряла необходимую пластичность. Таким образом, синусы селезенки являются своеобразным фильтром на пути тока крови. Разрушение сфероцитов происходит исключительно в синусах селезенки, т. е. имеет место внутриклеточный гемолиз. Продолжительность жизни эритроцитов, установленная с помощью изотопа 51Cr, при наследственном сфероцитозе уменьшена в 2 раза по сравнению с нормальными клетками.

Клиническая картина

Клиническая картина имеет общие черты с другими гемолитическими анемиями, сопровождается триадой симптомов гемолиза (желтуха, непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз) и спленомегалией. Чаще всего наследственный сфероцитоз проявляется в детстве. Болезнь может протекать с частыми тяжелыми рецидивирующими гемолитическими кризами, однако у большинства больных развивается умеренная компенсированная гемолитическая анемия с желтухой, увеличением селезенки и склонностью к образованию камней в желчном пузыре. При частых и выраженных гемолитических кризах могут развиться изменения скелета в виде башенного черепа, изменения расположения зубов, образования высокого верхнего неба, а также – развитие микроофтальмии.

Диагностика и дифференциальная диагностика

В анализах крови преобладают сфероциты. Увеличение числа микросфероцитов отражает усиление гемолиза и сопровождается ретикулоцитозом. Гемолитические кризы при наследственном сфероцитозе чаще всего провоцируются инфекциями.

Лизис сфероцитов происходит при более низкой осмолярности среды, так как уменьшается способность мембраны сфероцитов к растяжению. В гипотоническом растворе гемолиз у этой группы больных начинается в концентрации, близкой к изотонической: в 0,75 % растворе NaCl лизируется 7–10 % эритроцитов. Поэтому выявление сниженной осмотической резистентности играет важную роль в постановке диагноза.

Иногда сфероцитоз может наблюдаться при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами. Это происходит вследствие повышения проницаемости мембраны эритроцитов в отношении воды из-за фиксации на ней аутоантител. В этих случаях сфероцитоз не столь выражен и носит приобретенный характер. Дифференциальная диагностика приведена в табл. 5.19.

Таблица 5.19

Дифференциальная диагностика гемолитических анемий у детей

Заболевание	**Клинические проявления**	**Диагностика**
Наследственный сфероцитоз	Начало заболевания с раннего детства; микроцитарная анемия с рождения, желтушность кожи и слизистых оболочек, спленомегалия; течение с периодическими обострениями и улучшениями	Сфероциты в периферической крови (в мазке эритроциты без центрального просветления), признаки гемолиза (желтуха, непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз), выраженная спленомегалия, изменения скелета, башенный череп; могут встречаться желче- и мочекаменная болезни; сниженная осмотическая резистентность эритроцитов

Продолжение табл. 5.19

Заболевание	Клинические проявления	Диагностика
Дефицит Г-6-ФДГ	Начало заболевания с раннего детства; кризовое (спровоцированное лекарствами, пищевыми продуктами, инфекцией) развитие анемии с выделением свободного гемоглобина в кровь, проявляющимся появлением темной мочи, почечной недостаточностью, артериальной гипотензией и иногда шоком	Нормохромная, нормоцитарная гемолитическая анемия с желтухой, ретикулоцитозом, непрямой гипербилирубинемией, но в отличие от других наследственных гемолитических анемий со свободным гемоглобином в крови, гемосидерином и свободным гемоглобином в моче, снижением гаптоглобина в крови, развитием почечной недостаточности; проба Кумбса отрицательная, спленомегалия не выражена; снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах больного
Серповидноклеточная анемия	Начало заболевания с раннего детства; нормохромная нормоцитарная анемия с рождения, выраженная спленомегалия, желтушность кожи и слизистых оболочек; анемия выражена несильно, имеет кризовый характер (инфекции верхних дыхательных путей, тяжелая физическая нагрузка, другие причины гипоксии), часто сопровождается выраженным болевым синдромом, ишемией органов, полиорганной недостаточностью	Эритроциты с патологическими включениями, веретеновидной формы, положительный тест на серповидность; с детства выявляются изменения скелета, башенный череп, отставание в развитии, гипогонадизм; на электрофореграмме гемоглобинов выявляется патологический HbS, часто определяется HbF
Талассемия	Начало заболевания с раннего детства; стойкая гипохромная микроцитарная анемия с рождения, спленомегалия, желтушность кожи и слизистых оболочек	Наличие мишеневидных эритроцитов в мазке периферической крови, признаки желтухи, высокие показатели СЖ, ФС, спленомегалия, характерные изменения электрофоретической подвижности гемоглобинов, нормальная осмотическая

Окончание табл. 5.19

Заболевание	Клинические проявления	Диагностика
		резистентность эритроцитов, изменения скелета, башенный череп, отставание в развитии, гипогонадизм; могут встречаться желче- и мочекаменная болезни; на электрофореграмме гемоглобинов – патологический HbH или повышение HbA2 и HbF
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Симптомы анемии, желтуха, развившиеся внезапно, обычно после какого-либо инфекционного заболевания	Нормохромная нормоцитарная анемия, признаки гемолиза, выраженный ретикулоцитоз, нормальные размеры селезенки (при острой форме), положительная прямая проба Кумбса (реже непрямая)

Лечение

Основным и единственным методом лечения наследственного сфероцитоза является спленэктомия, так как она приводит к прекращению гемолиза и купированию анемии, хотя сфероцитоз в крови сохраняется.

Показания к проведению спленэктомии:

1. *Абсолютные:*

- выраженная анемия, осложненная желчекаменной болезнью;
- трофические язвы голеней;
- упорная желтуха.

2. *Относительные:*

- кризовое течение;
- большая величина селезенки с признаками гиперспленизма.

Больным в возрасте старше 10 лет, независимо от концентрации гемоглобина, показана спленэктомия. Детям до 10 лет от спленэктомии целесообразно воздержаться, так как

удаление селезенки приводит к существенному снижению иммунитета. Удаление плацдарма лимфоидной ткани, находящейся в белой пульпе селезенки, а также селезенки, как фильтра на пути инфекции, заметно повышает риск септического течения инфекционных процессов. Применение лапароскопической технологии в проведении спленэктомии (иногда – одновременно с холецистэктомией) значительно снизило риск послеоперационных осложнений у этих больных. До спленэктомии проводится плановая вакцинация против менингококка, пневмококка, гемофильной палочки. Как альтернатива спленэктомии у детей до 5 лет используется рентгеноэндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки.

Прогноз

При нетяжелой форме заболевания и своевременно проведенной спленэктомии прогноз благоприятный. Иногда имеет место рост добавочных долей в селезенке, что может привести к рецидиву заболевания после проведенной ранее спленэктомии.

5.4.6. Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

Определение и эпидемиология

Энзимопатии эритроцитов – это наследственные нарушения активности ферментов. Снижение ферментативной активности в большинстве случаев не означает отсутствие ферментов в эритроците, а является результатом наличия у больного его патологической малоактивной формы. Наследственная недостаточность активности ферментов эритроцитов из-за нарушения выработки энергии, а также в результате снижения способности противостоять воздействию окислителей может

привести к развитию так называемых врожденных, несфероцитарных гемолитических анемий, которые объединяют следующие признаки:

- отсутствие сфероцитоза или других характерных изменений формы эритроцитов;
- нормальная или увеличенная осмотическая резистентность эритроцитов;
- частое появление гемолиза при приеме некоторых лекарственных средств;
- неэффективность спленэктомии;
- рецессивный тип наследования.

Среди врожденных энзимопатических гемолитических анемий наиболее распространена гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие дефицита активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

По данным ВОЗ, на земном шаре проживает около 200 млн человек с генетическим дефектом Г-6-ФДГ в эритроцитах, главным образом в странах, расположенных вокруг Средиземного моря, в Африке, на Среднем Востоке, Индийском субконтиненте и в странах Юго-Восточной Азии. На распространенность дефицита Г-6-ФДГ в этих районах значительное влияние, по-видимому, оказала высокая заболеваемость населения малярией. Большая устойчивость носителей дефицита Г-6-ФДГ к малярии послужила селективным фактором в распространении дефицита этого энзима.

В настоящее время известно более 200 патологических вариантов Г-6-ФДГ, различающихся по биохимическим и кинетическим свойствам и внутриклеточной стабильности. Наиболее изучены Африканский (A^-) и средиземноморский варианты дефицита Г-6-ФДГ.

Этиология и патогенез

Ген, ответственный за структуру Г-6-ФДГ, находится на Х-хромосоме, поэтому наследование дефицита Г-6-ФДГ

связано с полом. Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности Г-6-ФДГ, наблюдается главным образом у мужчин, унаследовавших эту патологию от матерей, и у гомозиготных женщин, которым данная энзимопатия была передана обоими родителями. У женщин-гетерозигот с патологией гена, ответственного за структуру Г-6-ФДГ, только в одной Х-хромосоме в крови присутствуют две популяции эритроцитов: нормальная и патологическая с дефицитом Г-6-ФДГ. В большинстве случаев вследствие незначительного содержания в крови патологических эритроцитов гетерозиготное носительство дефицита Г-6-ФДГ протекает бессимптомно, однако у 1/3 гетерозиготных женщин с достаточно высокой пропорцией Г-6-ФДГ – дефицитных эритроцитов наблюдаются клинические признаки гемолиза.

Гемолитические кризы развиваются после приема противомалярийных препаратов (хинин, примахин), сульфаниламидов, нитрофуранов, невиграмона, группы препаратов изоникотиновой кислоты, салицилатов, парааминосалициловой кислоты и викасола. Все эти лекарственные средства, являясь активными восстановителями, катализируют окислительную денатурацию гемоглобина молекулярным кислородом, которая при дефиците Г-6-ФДГ происходит вследствие нарушения метаболизма глутатиона. Выпавшие в осадок цепи глобина, взаимодействуя с белками мембраны эритроцитов, образуют тельца Гейнца, которые нарушают проницаемость клеточной мембраны и обуславливают внутрисосудистый лизис эритроцитов, а также способствуют их фагоцитозу макрофагами селезенки.

Клиническая картина

Наиболее типичным клиническим проявлением дефицита Г-6-ФДГ являются гемолитические кризы. Гемолиз обычно развивается у больных, эритроциты которых содержат менее четверти нормальной активности Г-6-ФДГ. Лекарственный

гемолиз развивается при любом варианте дефицита Г-6-ФДГ, однако наиболее тяжелые гемолитические кризы с резким падением уровня гемоглобина и выделением мочи черного цвета, а иногда и развитием шока и острой почечной недостаточности, наблюдаются при Средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФДГ. В типичных случаях лекарственный гемолиз при дефиците Г-6-ФДГ наступает спустя 2–3 дня после приема препарата, и его выраженность зависит от принятой дозы. Вместе с тем в каждом конкретном случае на активность гемолиза влияют степень дефицита Г-6-ФДГ, особенности взаимодействия гемолизирующего медикаментозного средства и данного варианта патологического энзима, индивидуальные различия метаболизма и экскреции лекарственного средства из организма больного.

У некоторых больных с дефицитом Г-6-ФДГ развитие анемии может быть обусловлено инфекционным процессом вне связи с приемом каких-либо лекарственных средств. Гемолиз в этих случаях происходит через несколько дней после появления фебрильной температуры и обычно не бывает значительным. Желтуха умеренно выражена, а ретикулоцитоз при сохранении инфекционного процесса отсутствует.

У больных со средиземноморским вариантом дефицита Г-6-ФДГ гемолиз может быть вызван употреблением в пищу или вдыханием цветочной пыльцы садовых бобов *Vicia faba*, или *Vicia fava* (фавизм). Это осложнение, однако, не наблюдается при A^--варианте дефицита Г-6-ФДГ. Употребление садовых бобов обычно провоцирует острую гемолитическую анемию, протекающую с выраженной гемоглобинемией и гемоглобинурией, которая может закончиться острой почечной недостаточностью и шоком. Хотя все больные фавизмом страдают дефицитом Г-6-ФДГ, далеко не в каждом случае дефицита этого энзима возникает фавизм. Поскольку распространение фавизма, по-видимому, ограничено отдельными семьями, предполагается, что для развития этого осложнения необходимы дополнительные генетические факторы, природа

которых неизвестна. Гемолизирующее вещество, содержащееся в бобах, также не установлено.

Дефицит Г-6-ФДГ может быть ответственным за развитие желтухи у новорожденных при отсутствии какой-либо групповой несовместимости между матерью и плодом. Неонатальная гипербилирубинемия чаще развивается при Средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФДГ и у лиц китайского происхождения с дефицитом этого фермента. В тяжелых случаях энзимопатической болезни новорожденных наблюдается ядерная желтуха с выраженной неврологической симптоматикой.

У некоторых больных с дефицитом Г-6-ФДГ имеет место хроническая гемолитическая анемия, обнаруживающаяся с раннего детства. Причины постоянного гемолиза в этих случаях неясны, а спленэктомия неэффективна. Хронически протекающий гемолиз при дефиците Г-6-ФДГ усиливается после приема некоторых лекарственных средств и при инфекционных заболеваниях.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Вне гемолитического криза эритроциты с дефицитом Г-6-ФДГ морфологически не отличаются от нормальных. Непосредственно перед развитием лекарственного гемолиза или в его ранней фазе в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФДГ обнаруживаются тельца Гейнца. При тяжелом гемолизе в мазке крови появляются сфероциты и фрагментированные эритроциты. Снижение уровня гемоглобина сопровождается появлением ретикулоцитоза и полихромазии, в плазме определяется гипербилирубинемия за счет неконъюгированной фракции и гемоглобинемия, а в моче – повышение содержания уробилина, гемосидерина и свободного гемоглобина.

Дефицит Г-6-ФДГ устанавливается на основании количественного определения активности этого фермента в эритроцитах биохимическим или цитохимическим методами, а

также с помощью скрининг-тестов – пробы с бриллиантовым крезиловым синим, теста тетразолиевого пятна и восстановительно-ингибирующего теста GSU (глутатиона). Дифференциальная диагностика приведена в табл. 5.19.

Лечение

Необходимость терапии при дефиците Г-6-ФДГ возникает только при появлении гемолитических кризов. При эпизодах легкого гемолиза показана только отмена провоцирующего лекарственного средства. При тяжелых гемолитических кризах, протекающих с выраженной гемоглобинурией, основные терапевтические мероприятия следует направить на профилактику и лечение острой почечной недостаточности. При значительном падении уровня гемоглобина и резком снижении гематокрита необходимо переливание эритроцитарной массы. При желтухе новорожденных, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ, проводится операция заменного переливания крови. Спленэктомия при анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ, как правило, неэффективна.

Прогноз

Зависит от тяжести заболевания, частоты кризов, от прогрессирования почечной недостаточности. Излечение невозможно.

5.4.7. Серповидно-клеточная анемия

Определение и эпидемиология

Серповидно-клеточная анемия (СКА), впервые описанная в 1910 г. чикагским врачом J.P. Herrick, является гомозиготным состоянием по аномальному HbS, то есть в

эритроцитах больных содержится HbSS. Заболевание связано с мутацией гена Hb, кодирующего β-цепь основной разновидности взрослого гемоглобина HbA, вследствие чего синтезируется аномальный HbS. HbS широко распространен в Африке, главным образом, в центральной и восточной ее частях. В Уганде (Восточная Африка) HbS встречается у 41–50 % населения. HbS распространен также в отдельных районах Греции, Турции, стран Среднего Востока и Индии. Среди негритянского населения Южной Америки, США и стран Карибского бассейна общее число носителей HbS составляет почти 300 млн человек.

Этиология и патогенез

Предполагается, что плазмодии малярии, требующие для своего развития кислород, создают в эритроците состояние гипоксии, что даже у гетерозигот с HbAS вызывает выпадение HbS в осадок и образование серповидных эритроцитов. Гетерозиготные HbAS-эритроциты, содержащие плазмодий, приобретая серповидную форму, активно фагоцитируются макрофагами, и, таким образом, цикл развития плазмодия прерывается. При этом заболевание (малярия) протекает в более легкой форме и не сопровождается летальными исходами. Это создает преимущество для носителей HbS по сравнению с остальной популяцией, эритроциты которой содержат только нормальный HbA.

Замена в β-цепи HbS в 6-м положении положительно заряженной глутаминовой кислоты на нейтральный валин приводит к резкому уменьшению растворимости HbS в восстановленном состоянии (после отдачи кислорода). Восстановленный HbS после дезоксигенации в условиях низкого PaO_2 (35–45 мм рт. ст.), существующего в капиллярах и венулах, переходит в гель с образованием полукристаллических овальных тактоидов, придающих эритроциту форму серпа. Попадая в легкие и вновь присоединяя кислород, часть серповидных

эритроцитов при присоединении кислорода восстанавливают обычную форму. Этот феномен называется обратимой серповидностью и более характерен для молодых эритроцитов. Основными следствиями изменения формы эритроцитов, содержащих HbSS, является способность серповидных эритроцитов прилипать к эндотелию, которая превышает таковую у нормальных эритроцитов в 10 раз. Все это создает условия для закупорки и тромбирования мелких сосудов, что приводит к нарушению оксигенации тканей и тканевой гипоксии с асептическими некрозами. Удаление склеившихся серповидных эритроцитов осуществляется макрофагами, то есть для СКА в основном характерен внутриклеточный гемолиз. Но он редко, за исключением гемолитических кризов, носит интенсивный характер, поэтому анемия при СКА нерезко выражена.

Для образования серповидных эритроцитов у гетерозигот HbAS необходимо падение PaO_2 до 10 мм рт. ст., которое в организме не встречается, поэтому в крови гетерозигот «серпов» не бывает. Но они могут появляться при попадании организма в условия экстремальной гипоксии (например, полет на негерметичном самолете, подъем на большую высоту, наркоз). Для сравнения: у больных СКА серповидные эритроциты образуются при PaO_2 60 мм рт. ст., которое существует в капиллярах и венулах.

Клиническая картина

Гетерозиготное состояние по HbS (HbAS) в обычных условиях не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями.

Клиническая картина, развивающаяся у лиц, гомозиготных по HbS, складывается из симптомов, связанных с вазоокклюзионным синдромом и повышенным гемолизом. Симптоматика обнаруживается обычно через 6 месяцев после рождения ребенка, что обусловлено исчезновением из эритроцитов

ребенка HbF, преобладающего в первые месяцы жизни и препятствующего выпадению HbS в осадок.

В клинической практике дети с СКА в наибольшей степени страдают от болевых вазоокклюзионных кризов, вызванных закупоркой мелких сосудов, ишемией и даже некрозом окружающих тканей. Наиболее часто в результате вазоокклюзии страдают кости и суставы, поскольку питающие их сосуды не имеют коллатералей. Блокада микроциркуляции в костных сосудах приводит к резкой болезненности суставов кистей рук и стоп (серповидно-клеточный дактилит, или hand-foot syndrome, англ. – синдром «кисть – стопа»), асептическому некрозу головок бедренной и плечевой костей. Нередко развиваются трофические язвы нижних конечностей. Нарушение оксигенации эритроцитов в легких в результате воспалительных легочных заболеваний, тромбоэмболии и жировой эмболии (поскольку в костном мозге также могут развиваться некрозы) может привести к окклюзии легочных сосудов и, как следствие, к выраженной дыхательной недостаточности. Возможны окклюзии мозговых сосудов с картиной острого нарушения мозгового кровообращения и сосудов почек с гематурией и даже развитием острой почечной недостаточности. Тромбоз сосудов сетчатки глаз нередко служит причиной слепоты у таких больных. Таким образом, полиорганность вазоокклюзионного синдрома при СКА очевидна и нередко угрожает жизни пациента.

По контрасту интенсивность гемолиза при СКА, как правило, невысока. С детства развивается умеренная анемия (Hb 70–80 г/л), которая в целом неплохо переносится, но вызывает хроническую тканевую гипоксию, что придает больным характерный внешний облик: астеническое телосложение, длинные и тонкие конечности, увеличение размеров живота из-за гепатоспленомегалии и нередко башенный череп. Наблюдается также инфантилизм с признаками гипогонадизма.

Вазоокклюзия также имеет место в сосудах селезенки, что приводит к развитию инфарктов селезеночной пульпы с

последующим фиброзом ткани селезенки, что сопровождается уменьшением ее размеров и снижением способности участвовать в иммунных реакциях. Развивается «функциональный асплензим», что значительно снижает устойчивость больных СКА к инфекциям, которые могут приобретать септический характер.

При относительно стабильном течении анемии у больных СКА может наблюдаться резкое снижение гемоглобина вследствие гипергемолитических, апластических и секвестрационных кризов.

Гипергемолитические кризы характеризуются резким усилением гемолиза, который вызывает резкое снижение уровня гемоглобина и усиление желтухи. Причиной развития гипергемолитических кризов чаще всего являются малярия и другие инфекции, которые носят септический характер.

Апластические кризы проявляются снижением уровня гемоглобина, панцитопенией и ретикулоцитопенией. Считается, что причиной развития апластических кризов является воздействие парвовируса B19 на клетки-предшественники эритроидного ряда.

Секвестрационные кризы характеризуются резким падением уровня гемоглобина без признаков усиления гемолиза. При этом отмечается увеличение размеров печени и селезенки, в которых скапливается (секвестрируется) большая масса эритроцитов. Причиной этих кризов является нарушение оттока крови от этих органов вследствие тромбозов венозных сосудов.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Анемия при СКА носит нормохромный характер. При СКА, в отличие от носительства HbS, эритроциты в форме серпа могут быть видны в обычных мазках крови, где также нередко присутствуют мишеневидные эритроциты, нормобласты и эритроциты, содержащие базофильную пунктацию и

тельца Хауэлла–Жолли. Нередко наблюдается лейкоцитоз и умеренный моноцитоз. Характерно замедление СОЭ. В костном мозге обнаруживается гиперплазия красного ростка кроветворения.

Отражением гемолитического процесса при СКА являются ретикулоцитоз, гипербилирубинемия и уробилинурия. Диагноз СКА устанавливается на основании положительных результатов проб на серповидность. Наиболее распространены проба с метабисульфитом и проба наложения жгута на основание пальца, при которых создаются условия для ускоренного восстановления гемоглобина и перехода эритроцитов, содержащих HbS, в серповидную форму. Окончательным подтверждением диагноза СКА может служить обнаружение HbS при электрофорезе гемоглобина на бумаге или геле. Дифференциальная диагностика представлена в табл. 5.19.

Лечение

Лечение СКА настоящее время носит в основном симптоматический характер. В период клинико-гематологической компенсации в основном осуществляются мероприятия, направленные на предотвращение обострений заболевания, которые включают:

- регулярные профилактические осмотры;
- адекватное питание;
- профилактику инфекций с применением антибиотиков пролонгированного действия и всех стандартных иммунизаций;
- постоянную противомалярийную профилактику;
- ежедневный прием фолиевой кислоты.

Вне ремиссии лечение СКА определяется характером криза, преобладающего в клинической картине заболевания.

При болевых (тромботических) кризах для улучшения микроциркуляции в мелких сосудах рекомендуется насыщение организма жидкостями (в/в 5 % раствор глюкозы, растворы низкомолекулярного декстрана или реополиглюкина) и

щелочными солями (бикарбонат натрия и сернокислая магнезия), назначение анальгезирующих, седативных и сосудорасширяющих средств и антикоагулянтов.

При гемолитических секвестрационных кризах, сопровождающихся быстрым падением уровня гемоглобина до 60 г/л и ниже, показано переливание эритроцитарной массы, а при наличии тромботического компонента – мероприятий, использующихся для лечения болевых кризов.

Больным СКА со значительной спленомегалией и панцитопенией вследствие гиперспленизма рекомендуется удаление селезенки, хотя в остальных случаях СКА спленэктомия неэффективна.

В последние годы среди средств, уменьшающих феномен серповидности при СКА, хорошо изучена гидроксимочевина (Hydrea). Доказано, что ежедневное применение гидроксимочевины уменьшает способность серповидных клеток прилипать к сосудистому эндотелию. Ежедневный прием гидроксимочевины в дозе 10–15 мг/кг приводит к значительному уменьшению частоты болевых кризов, возрастает уровень гемоглобина, снижается потребность в гемотрансфузиях. Значительно улучшается качество жизни больных. У части больных с функциональным аспленизмом восстанавливается функция селезенки. Наиболее эффективна гидроксимочевина у подростков и взрослых. В некоторых случаях СКА для получения клинического и гематологического эффекта доза гидроксимочевины может быть увеличена до 30 мг/кг/сут. Снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов при длительном приеме гидроксимочевины наблюдается у всех больных СКА, поэтому необходимо выполнять анализы крови каждые 4–8 недель. Оптимальным в процессе лечения считается уровень гранулоцитов более 2 тыс./мкл, а тромбоцитов – более 80 тыс./мкл. Не описано ни одного случая возникновения лейкемии или других опухолей у больных СКА, многие годы получающих терапию гидроксимочевиной.

В лечении СКА используется и другая терапия – прием аналогов цитидина децитабина, талидомида. Требуется проведение дальнейших клинических исследований для оценки безопасности указанных препаратов.

Единственным методом излечения СКА является алло-ТКМ с целью восстановления синтеза HbA. Вместе с тем доступность этого метода ограничена тяжестью процедуры, недостатком доноров, необходимостью проведения тяжелой супрессивной терапии после трансплантации костного мозга. Особое внимание сегодня уделяется успехам клеточной инженерии, целью которой является внедрение генного вектора, отвечающего за синтез HbF, в гемопоэтические клетки. Однако, учитывая внедрение в геном хозяина чужеродного генетического материала, вопрос проонкогенности является объектом интенсивного изучения.

Прогноз

СКА свойственно волнообразное течение: периоды обострения (кризы) сменяются периодами относительного благополучия. Ранее многие больные СКА умирали в детстве от инфекционных осложнений и тяжелых гемолитических кризов. В настоящее время при проведении всех необходимых профилактических мероприятий, включая прием гидроксимочевины, многие больные доживают до старости и даже имеют детей. Особенно благоприятно и почти бессимптомно СКА протекает у больных с персистирующим носительством HbF.

5.4.8. Талассемии

Определение

Талассемии – это группа наследственных заболеваний, относящихся к количественным гемоглобинопатиям, при которых имеет место нарушение синтеза полипептидных цепей глобина α или β, что приводит к уменьшению образования одной или нескольких фракций нормального гемоглобина или, в редких случаях, – формированию гемоглобина, не встречающегося у здоровых людей.

При гомозиготных состояниях дефект синтеза цепей глобина проявляется при талассемии гемолитической анемией разной степени выраженности. При гетерозиготных β-талассемиях заболевание проявляется слабовыраженной гипохромной анемией, а признаки гемолиза отсутствуют. В зависимости от нарушения синтеза α- или β-цепей глобина выделяют две основные формы заболевания: α- и β-талассемию.

α-талассемия

В основе α-талассемии лежит нарушение синтеза α-цепей глобина. α-талассемия впервые была описана в 1955 г. Выявляется в Греции, Таиланде, Нигерии, Азербайджане, Дагестане.

Этиология и патогенез

Поскольку α-цепи входят в состав всех нормальных фракций гемоглобина, при α-талассемии происходит равномерное снижение их синтеза. Две почти идентичные копии гена α-глобина находятся на хромосоме 16. Наиболее часто встречается потеря одного или нескольких их этих 4 генов – в 80–85 % случаев α-талассемии. Адекватное количество α-цепей образуется до тех пор, пока не утрачиваются 3 или

4 гена. Кроме того, β_4-тетрамер (или HbH), образующийся при недостатке α-цепей, более растворим, чем тетрамер α_4. Вследствие этого даже при выраженном нарушении синтеза α-цепей при α-талассемии гемолиз гораздо менее выражен, а эритропоэз более эффективен, чем при β-талассемии.

Гомозиготная α-талассемия, когда поражены все 4 гена, ответственные за синтез α-цепей, – самая тяжелая форма α-талассемии. Встречается такая форма только в странах Юго-Восточной Азии. Это состояние редко совместимо с жизнью. Беременность в подобных случаях заканчивается самопроизвольным выкидышем, мертворождением или гибелью плода в первые часы жизни (водянка плода), так как у плода не синтезируется HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Свободные γ-цепи образуют тетрамеры (γ_4), так называемый гемоглобин Барт. Такой гемоглобин обладает высоким сродством к кислороду, что приводит к гипоксии тканей плода, сердечной недостаточности, и в итоге к гибели плода.

Клиническая картина

Учитывая тот факт, что тяжелые формы α-талассемии практически не встречаются, клинические проявления характеризуются хронической стойкой нетяжелой анемией и гемолизом. Анемия развивается уже к первому году жизни ребенка, сопровождается желтушностью кожи и склер, увеличиваются селезенка и печень.

Диагностика и дифференциальная диагностика

В крови определяются стойкие изменения с детства: как правило, нетяжелая анемия, гипохромия, макроцитоз, может быть мишеневидность, пойкилоцитоз эритроцитов. Отмечаются признаки гемолиза: небольшая желтушность, непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз, при УЗИ определяется

спленомегалия как признак хронического гемолиза, с возрастом может развиваться желчекаменная и мочекаменная болезнь. Электрофоретически в эритроцитах обнаруживается Hb Барт (80–90 %) в сочетании с HbH. Дифференциальная диагностика с другими гемолитическими анемиями представлена в табл. 5.19.

Лечение

Больные редко требуют лечения. Для них очень важно соблюдение здорового образа жизни: сбалансированное питание, двигательная активность, отсутствие вредных привычек (курение, алкоголь, употребление токсичных веществ), что позволяет организму самостоятельно компенсировать генетический дефект. Для всех пациентов важна двигательная активность – занятия физкультурой и спортом (без участия в соревнованиях), что позволяет максимально поддержать минерализацию костей скелета. Пациенты с α-талассемией редко нуждаются в заместительных трансфузиях, но в некоторых случаях частота переливаний у них может учащаться: с возрастом, при развитии выраженного увеличения размеров селезенки (спленомегалии), при присоединении инфекций.

Прогноз

Легкие формы большинства α-талассемий позволяют пациентам доживать до взрослого состояния без серьезных проблем со здоровьем, часто проявляются только в пожилом возрасте, когда симптомы анемии становятся более выраженными.

β-талассемия

β-талассемия обусловлена рядом мутаций в локусе β-глобина на 11-й хромосоме, нарушающих синтез β-цепей.

Эти мутации могут вызывать нарушения экспрессии гена, отвечающего за синтез β-цепей, на разных стадиях: дефект ДНК, нарушение гена-регулятора цепей глобина или транспортной РНК.

β-талассемия широко распространена в странах Средиземного моря (Италия, Греция, Кипр, Турция и др.), Центральной и Восточной Африке, Ближнем и Среднем Востоке, Индии, Юго-Восточной Африке. Широкая распространенность заболевания предположительно является результатом лучшей переносимости малярии больными-гетерозиготами по β-талассемии, однако механизм этого остается неясным.

Этиология и патогенез

При ограничении транскрипции транспортной РНК обычно снижается синтез β-цепей – β^+-талассемия. При β^0-талассемии мутация происходит в зоне кодирования и вызывает полную остановку синтеза β-цепей. Всего описано более 100 различных мутаций локуса β-глобина, которые передаются доминантно, но иногда возникают в результате спонтанных мутаций.

Патогенез клинических проявлений при гомозиготной β-талассемии связан не только с недостаточной продукцией нормального гемоглобина, но и с относительной избыточной выработкой малорастворимых α-цепей, свободные α-цепи образуют тетрамеры. В количественном отношении α-цепи вырабатываются нормально. Избыточные α-цепи в виде внутриклеточных преципитатов выпадают в осадок, разрушая мембрану клеток-предшественников эритроцитов и вызывая их внутрикостномозговую гибель (неэффективный эритропоэз) и гемолиз уже образовавшихся эритроцитов. Все это приводит к развитию основного симптома гомозиготной талассемии – анемии.

Клиническая картина

Выраженность клинических проявлений при гомозиготной β-талассемии зависит от степени нарушения синтеза β-цепей.

Самая тяжелая форма, или болезнь Кули, обозначается как большая β^0-талассемия. При этой форме полностью отсутствует синтез β-цепей. При незначительной продукции β-цепей диагностируется форма β^+-талассемии, тип I, обозначается как среднетяжелая и по клинической картине приближается к болезни Кули. Больные с β+-талассемией, тип II, описываемой как промежуточная форма (*thalassemia intermedia*), имеют более выраженную продукцию β-цепей и менее выраженную анемию. Малая β-талассемия возникает у обычно бессимптомных гетерозигот с наличием микроцитарной анемии от легкой до умеренной степени.

Анемия при большой талассемии развивается уже к первому году жизни ребенка и сопровождается отставанием в психическом и физическом развитии. Со временем анемия прогрессирует, появляется желтушность кожи и склер, значительно увеличиваются селезенка и печень, нередко на коже ног образуются трофические язвы.

В ответ на развитие тканевой гипоксии, сопровождающей анемию, почки значительно повышают выработку эритропоэтина, который стимулирует формирование кроветворной ткани в костях, где она обычно отсутствует, вызывая деформацию костей, а также образование экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке с их выраженным увеличением. Характерен внешний вид больных детей с болезнью Кули: непропорционально большая деформированная голова (башенный череп), приплюснутый нос, суженные глазные щели и выпуклые скулы (признаки «монголоидности»). Дети резко отстают в развитии, отмечается повышенная восприимчивость к инфекциям, половое недоразвитие.

Диагностика и дифференциальная диагностика

При болезни Кули в анализах крови – глубокая анемия, концентрация гемоглобина – 30–50 г/л, выраженная гипохромия, анизоцитоз, значительная мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация. При электрофорезе гемоглобина эритроцитов 98 % составляет HbF, 2–3 % – HbA2 и большое количество свободных α-цепей. При среднетяжелой форме – HbF 60–80 %, HbA2 3–9 %, свободные α-цепи и появляется небольшое количество HbA.

Диагностика гомозиготной β-талассемии не вызывает больших трудностей:

– признаки гемолитической анемии с детства;

– отставание в развитии и деформация скелета (болезнь Кули и среднетяжелая форма);

– гепато-, спленомегалия;

– мишеневидность и гипохромия эритроцитов;

- преобладание при электрофорезе гемоглобина HbF и свободных α-цепей, увеличение HbA2;

- молекулярная диагностика (исследование мутаций генов, кодирующих цепи Hb).

При рентгенологическом исследовании трубчатых костей отмечается истончение кортикального слоя и расширение костномозгового канала. Для рентгенографической картины костей черепа характерно расширение диплоического пространства костей свода черепа и появление радиальной исчерченности – вид «ежика» или «щетки». Сходные изменения структуры наблюдаются в метафизах трубчатых костей, плоских костях таза, лопатках и ребрах. Дифференциальная диагностика гемолитических анемий у детей представлена в табл. 5.19.

Лечение

Большим достижением в лечении тяжелой и среднетяжелой форм β-талассемии стало применение алло-ТКМ (чаще от брата или сестры), позволившее в 80–90 % добиться выздоровления ранее некурабельных больных.

Больные с промежуточной формой β^+-талассемии, как и больные с тяжелой формой заболевания, не могут жить без периодических трансфузий эритроцитарной массы, частота которых регулируется уровнем концентрации гемоглобина.

Для нормального развития ребенка рекомендуется поддерживать концентрацию гемоглобина на уровне 100–110 г/л. Регулярные гемотрансфузии в сочетании с повышенным всасыванием железа в кишечнике у анемизированных больных создают опасность развития гемосидероза с поражением сердца (кардиомегалия), печени (фиброз), поджелудочной железы (сахарный диабет), почек (почечная недостаточность) и других органов. Поэтому гемотрансфузионная терапия должна сочетаться с применением хелатирующих лекарственных препаратов (дефероксамин – Десферал, деферазирокс – Эксиджад), которые способны связывать и выводить свободное сывороточное железо, не давая накапливаться внутриклеточному железу.

При массивной спленомегалии рекомендуется проведение спленэктомии. Показаниями для спленэктомии являются:

– прогрессирующее увеличение размеров селезенки (> 8 см из-под края реберной дуги);

– увеличение потребности в гемотрансфузиях более чем на 50 % от исходного уровня в течение 6 месяцев;

– повышение потребности в эритроцитарной массе более чем на 250 мл в течение года.

Прогноз

Талассемия тяжелой и среднетяжелой формы без проведения радикального лечения (трансплантация костного мозга) имеет неблагоприятный прогноз, часто больные зависимы от гемотрансфузий, что, в свою очередь, резко ограничивает качество жизни и вызывает большое количество осложнений. Такие пациенты, как правило, не доживают до взрослого состояния. Ранее прогноз при этой форме заболевания был крайне неблагоприятным, поскольку большинство детей погибало в возрасте 3–4 лет. В настоящее время выздоровление детей с этой тяжелой патологией возможно после проведения алло-ТКМ. При среднетяжелой форме заболевания без специализированного лечения больные доживают до школьного возраста. Больные с промежуточной формой и менее выраженной анемией доживают до зрелого возраста, при адекватной гемотрансфузионной терапии практически не отстают в развитии и способны заканчивать школы, колледжи и даже университеты. Легкие формы β-талассемий позволяют пациентам доживать до взрослого состояния без серьезных проблем со здоровьем, часто проявляются только в пожилом возрасте, когда симптомы анемии становятся более выраженными.

Рекомендуемая литература

1. Бокарев И.Н. Гематология для практического врача. – М.: МИА (Медицинское информационное агентство), 2018. – 344 с.

2. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.

3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. Т. 3: Механизмы развития болезней и синдромов. Кн. I: Патофизиологические основы гематологии и онкологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. – 507 с.

4. Козловская Л.В., Милованов Ю.С. Анемии: краткое руководство / под ред. Н.А. Мухина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 120 с.

5. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. – 434 с.

6. Один В.И., Демьяненко Н.Ю., Живописцева А.М. Клинический анализ гемограммы / под ред. В. В. Тыренко. – СПб.: ООО «Медиздат-СПб», 2020. – 152 с.

7. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: Литтерра, 2021. – 784 с.

8. Рукавицын О. А. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.

9. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний / под ред. Е.В. Крюкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 160 с.

10. Тэмл Х., Диам Х., Хаферлах Т. Атлас по гематологии / пер. с англ.; под общ. ред. В.С. Камышникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.

5.5. Иммунная тромбоцитопения

Определения и эпидемиология

Иммунная тромбоцитопения (***ИТП***, синоним: первичная иммунная тромбоцитопения) – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к гликопротеинам мембраны тромбоцитов, характеризующееся повышенной деструкцией тромбоцитов системой мононуклеарных

фагоцитов, изолированной тромбоцитопенией ниже 100×10^9/л и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности при отсутствии известных причин, вызывающих тромбоцитопению и/или нарушений, сопровождающихся тромбоцитопенией.

Болезнь была впервые описана в 1735 г. немецким врачом П. Верльгофом, наблюдавшим случаи спонтанного выздоровления от нее. Согласно консенсусу 2010 г., ранее используемый для названия заболевания термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» рекомендовано исключить из употребления, ибо этиология ИТП давно перестала быть загадкой, а наличие пурпуры не является обязательным ее симптомом.

Вторичная иммунная тромбоцитопения – иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС), ревматоидного артрита и др.

Общая заболеваемость ИТП 1,9–6,4 на 100 000 детей. Диагностируется пурпура чаще всего в детском возрасте, обычно у детей 2–7 лет, встречается также у грудных детей. В возрасте до 10 лет мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой, после 10 лет – девочки болеют в несколько раз чаще. Отмечаются сезонные вспышки заболевания в осенне-зимний период.

Этиология и патогенез

Факторами, провоцирующими развитие ИТП у детей, могут выступать вирусные (аденовирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) или бактериальные (*Helicobacter pylori*) инфекции, вакцинация (АКДС-, полиомиелитная или коревая вакцины), прием медикаментов (парацетамол, сульфаниламиды, диуретики).

В основе патогенеза ИТП лежит срыв иммунологической толерантности, приводящий к выработке аутоантител подкласса IgG1 к гликопротеинам IIb/IIIa (реже – к гликопротеинам Ib/IX, Ia/IIa и др.) мембраны тромбоцитов, с последующим формированием комплекса антиген–антитело. Гликопротеин IIb/IIIa (CD36) является рецептором для фибриногена, фактора Виллебранда, фибрина, фибронектина, витронектина, тромбоспондина. Присутствие специфических Т-хелперов стимулирует выработку аутоантител В-лимфоцитами. Иммунные комплексы «нагружают» мембрану тромбоцитов, что приводит к их быстрому фагоцитозу и деструкции макрофагами в селезенке (спленомегалия не характерна), реже – в печени и лимфатических узлах. Кроме того, показано, что тромбоциты пациентов с ИТП экспрессируют лиганд CD40, способствуя синтезу антитромбоцитарных аутоантител В-лимфоцитами. Иногда, особенно если ИТП вызвана антителами к гликопротеину Ib/IX, механизмом деструкции тромбоцитов является комплемент-зависимый лизис. Альтернативным механизмом тромбоцитопении может быть лизис тромбоцитов под воздействием цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом может отмечаться как повышенная костномозговая продукция тромбоцитов и их ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при нормальном или лишь незначительно сниженном времени жизни тромбоцитов. Специфические аутоантитела к гликопротеинам тромбоцитов также угнетают образование тромбоцитов в костном мозге (нарушают созревание мегакариоцитов и ускоряют их апоптоз). Присутствует также относительный дефицит тромбопоэтина.

Если в норме продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7–10 дней, то при ИТП продолжительность их жизни укорочена до нескольких часов. Тромбоцитопения приводит к исчезновению феномена краевого стояния тромбоцитов у мембраны эндотелия с последующим снижением их ангиотрофической функции. Также отмечается низкая концентрация

серотонина, который продуцируется в том числе тромбоцитами, вследствие чего снижается сократительная способность сосудов. Эти факторы приводят к тому, что повышается проницаемость сосудистой стенки и эритроциты проникают в окружающие ткани, где разрушаются. В результате образуются подкожные кровоизлияния различных величины и окраски (превращение билирубина в биливердин).

Классификация ИТП

1. По течению (от момента постановки диагноза, классификация Американского общества гематологов, 2019):

- впервые выявленная – длительность до 3 месяцев;
- персистирующая (затяжная) – длительность 3–12 месяцев;
- хроническая – длительность более 12 месяцев.

2. По выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ):

- 0-й степени – отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени – петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени – незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);
- 3-й степени – выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);
- 4-й степени – тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

3. По тяжести и ответу на терапию:

- тяжелая – сопровождается клинически значимой кровоточивостью независимо от уровня тромбоцитов (оценивается тяжесть геморрагического синдрома);
- рефрактерная – характеризуется отсутствием или потерей ответа на спленэктомию и последующую терапию, в основном встречается у взрослых.

4. При хроническом течении ИТП выделяют три периода заболевания:

1. Геморрагический криз – наличие геморрагического синдрома (кровотечения и кровоизлияния) и тромбоцитопении с изменениями функциональных тестов (удлинение времени кровотечения).

2. Клиническая ремиссия – геморрагический синдром отсутствует, но сохраняется тромбоцитопения и удлинение времени кровотечения, положительны пробы жгута, щипка, уменьшаются вторичные изменения в свертывающей системе крови.

3. Клинико-гематологическая ремиссия – отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания.

Клиническая картина

Заболевание у детей в большинстве случаев начинается остро, с выраженных клинических проявлений через 2–3 недели после воздействия провоцирующего фактора, хотя у части больных возможно постепенное начало.

Клиническая картина зависит от количества тромбоцитов:

- 50–100 × 10^9/л – относительно безопасное количество тромбоцитов, что обеспечивает хорошее качество жизни больного без спонтанной кровоточивости;
- ≥ 20–30 × 10^9/л – появление кровоточивости;
- ≤ 10 × 10^9/л – геморрагический инсульт/спонтанные кровотечения.

Для ИТП характерен петехиально-пятнистый (микроциркуляторный) тип кровоточивости по классификации З.С. Баркагана (см. табл. 5.8), представленный кровотечениями и кровоизлияниями, имеются положительные эндотелиальные пробы (жгута, щипка, молоточковая, уколочная). Пурпура может быть «сухая» (только кожный геморрагический синдром,

при количестве тромбоцитов более 30×10^9/л) и «влажная» (массивные кровоизлияния и кровотечения, обычно при количестве тромбоцитов менее 30×10^9/л).

Характерные черты геморрагического синдрома при ИТП:

1) *спонтанность* возникновения, преимущественно по ночам, и неадекватность их степени внешнего воздействия (при травмах);

2) *полиморфность* (возможно одновременное наличие кровоизлияний разной величины: петехии 2–3 мм, пурпура 4–5 мм, экхимозы > 5 мм);

3) *полихромность* (геморрагические высыпания разной давности имеют различную окраску – от красновато-синеватых до зеленых и желтых);

4) *несимметричность и появление геморрагических элементов в нетипичных местах* – излюбленной локализации кожного геморрагического синдрома нет (рис. 5.7, см. вклейку);

5) *безболезненность*.

Кровотечения: носовые (частота до 40 %), желудочно-кишечные (мелена), кровотечения из десен, гематурия, кровотечения из лунки удаленного зуба и после других малых хирургических вмешательств; у девочек пубертатного возраста – мено- и метроррагии (80–85 %).

Кровоизлияния: в слизистые оболочки – мягкое и твердое небо, склеру; во внутренние органы (редко) – возможные кровоизлияния в стекловидное тело и сетчатку глаз с потерей зрения, поджелудочную железу, яичники, внутреннее ухо, надпочечники, кровоизлияние в мозг (1–3 %) и др.

К жизнеугрожающим состояниям при ИТП относятся:

- кровоизлияние *в головной мозг* с клиникой геморрагического инсульта (общемозговая и очаговая симптоматика в зависимости от локализации кровоизлияния), неблагоприятный исход с остаточными неврологическими последствиями;

• кровоизлияние *в надпочечники* с развитием острой надпочечниковой недостаточности.

Часто достаточно трудно определить точное время начала заболевания, так же как невозможно точно предсказать его течение. Окончательная характеристика течения ИТП возможна только по прошествии не менее 12 месяцев от установления диагноза.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз ИТП является диагнозом исключения, для установления которого необходимо провести комплексное обследование, позволяющее исключить другие причины тромбоцитопении (иммунной и неиммунной природы). Также затрудняет диагностику отсутствие четких критериев диагноза ИТП. Диагноз ИТП формулируется как впервые выявленная, персистирующая или хроническая; степень тяжести определяется исключительно выраженностью геморрагического синдрома.

Методы обследования при ИТП, их результаты и показания

1. Клинико-анамнестические данные (семейный анамнез, анамнез заболевания – возможные триггеры, время манифестации заболевания, петехиально-синячковый геморрагический синдром).

2. Физикальное обследование (чаще всего нет патологии со стороны внутренних органов, спленомегалия не характерна).

3. Лабораторная диагностика:

• *общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов (по Фонио) и мазок периферической крови с определением морфологии тромбоцитов:*

– изолированная тромбоцитопения менее 100×10^9/л как минимум в двух последовательных анализах крови;

– отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов (тромбоцитопатий), средний объем тромбоцитов при ИТП находится в пределах нормы 7–11 фл, хотя при просмотре мазков нередко выявляются гигантские формы тромбоцитов;

– показатели числа лимфоцитов, эритроцитов, ретикулоцитов и гемоглобина в пределах возрастных норм (при массивной кровопотере – признаки постгеморрагической анемии);

- *определение количества сывороточных Ig* – для диагностики первичных или приобретенных иммунодефицитных заболеваний и состояний, при которых может измениться тактика лечения;
- *пункция костного мозга (цитологическое и гистологическое исследование костного мозга)* – с целью исключения злокачественной гемопатии; при ИТП в миелограмме отмечается нормальное или повышенное количество мегакариоцитов;
- *вирусологическое исследование на ВИЧ, парвовирус В19, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр (антитела и ПЦР)* – для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией;
- *диагностика инфекции, вызванной Helicobacter pylori,* – у больных с отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- *прямая проба Кумбса* проводится больным с анемией и ретикулоцитозом (для исключения аутоиммунной гемолитической анемии и синдрома Фишера–Эванса – сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с аутоиммунной тромбоцитопенией);
- *определение маркеров тромбофилии* – при отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении*;*

• *определение группы крови и резус-фактора* – при назначении антирезусного иммуноглобулина;

• *волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам (IgM и IgG) и антитела к β-2-гликопротеину 1 (IgM и IgG)* – для исключения АФС;

• *антитела к тиреоидной пероксидазе и оценка функции щитовидной железы* – для исключения аутоиммунного тиреоидита;

• *антинуклеарные антитела, антитела к нативной (двуспиральной) ДНК* – для исключения СКВ.

4. Инструментальная диагностика (для исключения лимфоидной гиперплазии, других объемных образований, опухолей и др.):

• *УЗИ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства*;

• *рентгенография или КТ органов грудной клетки*.

Дифференциальная диагностика проводится с другими тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями, с лейкозами, СКВ, гипо- и аплазией костного мозга и др. (табл. 2.38, 5.17, 5.20).

Таблица 5.20

Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении

Заболевание	**Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза, характеристика заболевания**
Острый лейкоз	В костном мозге выявляют бластную метаплазию, сужение всех кроветворных ростков; наряду с геморрагическим синдромом отмечаются гиперплазия лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки, анемический синдром
Гипо- и аплазия костного мозга	Панцитопения без бластной метаплазии, наблюдается угнетение костномозгового кроветворения по всем трем росткам, что сопровождается уменьшением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов

Окончание табл. 5.20

Заболевание	Симптомы и результаты обследований в пользу диагноза, характеристика заболевания
Системная красная волчанка	Тромбоцитопения может быть дебютом СКВ, у некоторых пациентов тромбоцитопения может предшествовать генерализации болезни в течение нескольких лет, поэтому необходимо определять уровень антител к ДНК
Антифосфолипидный синдром	Тромбоцитопению в сочетании с гемолитической анемией (синдром Эванса) встречают у больных с АФС; повышение уровня антител к кардиолипину и наличие волчаночного антикоагулянта при повторном определении с интервалом 12 нед. позволяют подтвердить диагноз АФС
Тромбоцитопатии	Нормальное количество тромбоцитов при наличии геморрагического синдрома у ребенка, возможно выявление микро- или макротромбоцитов в периферической крови, нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов
TAR-синдром (thrombocytopenia – absent radius syndrome, англ. – тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей)	Наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, дебютирует внутриутробно, характеризуется двусторонним отсутствием лучевых костей предплечья, неправильным развитием кистей и выраженной тромбоцитопенией
Синдром Вискотта–Олдрича	Редкое Х-сцепленное рецессивное заболевание, связанное с дефицитом белка WAS, обеспечивающего взаимодействие между клетками крови; проявляется триадой симптомов – экземой, первичным иммунодефицитом и тромбоцитопенией
Врожденный дискератоз	Редкое генетически гетерогенное заболевание с разными типами наследования, характеризуется триадой симптомов (дистрофия ногтей, закупорка слезных канальцев и лейкоплакия слизистых оболочек), которая проявляется в полном составе после развития апластической анемии (панцитопения, макроцитоз эритроцитов, повышение концентрации HbF), заболевание проявляется анемическим, геморрагическим синдромом, прогрессирующим иммунодефицитом

Лечение

Впервые выявленная ИТП. В подавляющем большинстве случаев ИТП в течение 2 месяцев наступает спонтанная ремиссия, тяжелые кровотечения возникают редко. При выборе тактики лечения необходимо руководствоваться только тяжестью геморрагического синдрома и индивидуальным риском тяжелого кровотечения, а не числом тромбоцитов. При минимальном геморрагическом синдроме, отсутствии кровотечений со слизистых оболочек и уровне тромбоцитов не менее 30×10^9/л рациональна выжидательная тактика под постоянным медицинским контролем без применения специфической терапии, однако необходимо помнить, что точно оценить риск внутричерепного кровоизлияния у ребенка трудно. Для облегчения принятия решения о лечении международной группой экспертов разработана шкала кровоточивости и рекомендации по подходам к терапии (табл. 5.21).

Больные с «сухой формой» заболевания подлежат плановой госпитализации и обследованию в специализированном лечебном учреждении, больные с «влажной формой» заболевания подлежат экстренной госпитализации. Показаниями к назначению терапии являются геморрагический синдром (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопения менее $30–50\times10^9$/л или при отсутствии геморрагического синдрома тромбоцитопения менее 20×10^9/л. Необходимо соблюдать постельный режим – в период геморрагического криза, принимать протертую, теплую пищу. Выделяют две линии терапии впервые выявленной ИТП (табл. 5.22).

Персистирующая и хроническая ИТП. У многих детей с ИТП количество тромбоцитов находится на уровне $> 30\times10^9$/л, и они не требуют лечения. Необходимо придерживаться принципа индивидуализации и минимизации медикаментозного лечения. Цель лечения – не столько достижение и поддержание нормального числа тромбоцитов, сколько предупреждение и лечение кровоточивости, улучшение

качества жизни пациента. Некоторым пациентам с хронической ИТП может потребоваться терапия «по требованию» (англ. – on demand), то есть когда необходимо повысить количество тромбоцитов перед какой-либо клинической ситуацией (перед оперативным вмешательством, при получении травмы, желанием пациента принять участие в спортивных соревнованиях и др.). В этих случаях методом выбора является курс ИГВВ или короткий курс повышенных доз ГКС.

Таблица 5.21

Шкала кровоточивости и рекомендации по подходам к терапии иммунной тромбоцитопении [Provan D., и др., 2019]

Кровоточивость/качество жизни	Лечебный подход
Степень 1 Минорная кровоточивость; < 100 петехий и/или < 5 мелких синяков (< 3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых оболочек	Наблюдение
Степень 2 Легкая кровоточивость, множественные петехии > 100 и/или > 5 крупных синяков (> 3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых оболочек	Наблюдение или, у некоторых пациентов, лечение
Степень 3 Умеренная кровоточивость, наличие кровоточивости слизистых оболочек, «опасный» стиль жизни	Лечение для некоторых пациентов
Степень 4 Кровоточивость слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровотечение	Лечение всех пациентов

Таблица 5.22

Терапия иммунной тромбоцитопении

Впервые выявленная ИТП	***Персистирующая и хроническая ИТП***
Терапия 1-й линии	
Глюкокортикостероиды. Повышение числа тромбоцитов при ИТП под влиянием ГКС происходит медленнее, чем при лечении иммуноглобулином для внутривенного введения (ИГВВ), однако общая частота достижения полной ремиссии одинакова, назначаются: • преднизолон – 1–2 мг/кг/сут в течение 2–3 недель с последующим постепенным снижением и отменой либо 4–5 мг/кг/сут – 4–7 дней с быстрой отменой;	

Окончание табл. 5.22

Впервые выявленная ИТП	***Персистирующая и хроническая ИТП***
• метилпреднизолон – при тяжелом течении и угрозе кровоизлияния в мозг назначают пульс-терапию 20–30 мг/кг 1 раз в день в/в, 3 дня с последующим пероральным приемом ГКС. **Иммуноглобулин для внутривенного введения** (курсовая доза) – 1000 мг/кг/курс однократно или 2000 мг/кг/курс в течение 2–5 дней. Механизм действия ИГВВ – ингибиция функции Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. **Антирезусный иммуноглобулин (анти-D-IgG)**, может быть использован у резус-позитивных не спленэктомированных пациентов без признаков аутоиммунного гемолиза. Назначается в дозе 75–50 мг/кг в/в с премедикацией парацетамолом и преднизолоном. Побочные явления редки, но могут быть достаточно серьезными в виде внутрисосудистого гемолиза, ДВС-синдрома, почечной недостаточности	
Терапия 2-й линии	
Спленэктомия, проводится крайне редко при впервые выявленной ИТП. Показаниями к спленэктомии являются – неэффективность или непереносимость медикаментозной терапии, потеря ответа после терапии 1-й линии, ургентные ситуации (желудочно-кишечные и маточные кровотечения, кровоизлияния в мозг)	**Спленэктомия,** проводится не ранее 12 месяцев от установления диагноза у детей старше 6 лет, у детей до 5 лет высок риск постспленэктомического сепсиса. Эффективность спленэктомии до 70 %. Остальные дети нуждаются в продолжении лечения и после удаления селезенки. **Агонисты рецепторов тромбопоэтина (миметики тромбопоэтина) –** ромиплостим (Энплейт) и элтромбопаг (Револейд). Стимулируют выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину на тромбоцитах и мегакариоцитах
Терапия 3-й линии	
-	**Ритуксимаб (Мабтера)** – моноклональные антитела (IgG_1) к CD20 антигену на поверхности В-лимфоцитов, при упорном течении заболевания. **Цитостатики** (азатиоприн, винкристин, циклофосфамид, циклоспорин А) – применяют при хроническом течении ИТП и отсутствии эффекта от стандартной терапии

Показаниями к назначению лечения (табл. 5.22) при персистирующей и хронической ИТП являются:

• геморрагический синдром (основной определяющий фактор) и тромбоцитопения менее 30–50 × 10^9/л;

• тромбоцитопения менее 20×10^9/л без геморрагического синдрома.

Неотложная и симптоматическая терапия. Неотложная терапия у детей с внутричерепными кровоизлияниями и профузными кровотечениями включает трансфузии тромбоцитов в сочетании с пульс-терапией ГКС и высокими дозами ИГВВ.

Симптоматическая терапия направлена на поддержание тонуса сосудов и включает транексамовую кислоту, аминокапроновую кислоту (нельзя при гематурии), этамзилат. При носовых, десневых кровотечениях применяются местнодействующие гемостатические препараты – фибриновая пленка, гемостатическая губка и вискоза, тромбин, биологический антисептический тампон, адреналин для орошения, аппликации и тампонады носа.

Прогноз

У 85–90 % детей с впервые выявленной ИТП количество тромбоцитов восстанавливается до нормальных цифр в течение 6–12 месяцев независимо от специфического лечения (у большинства – в течение 2 месяцев). У 10–15 % больных развивается хроническая ИТП. Частота летальных исходов на любом этапе от момента впервые выявленного заболевания составляет 0,1 %.

Рекомендуемая литература

1. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и

лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей. – М., 2015. – 23 с.

2. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых. – М., 2018. – 67 с.

3. Консультант за 5 минут. Неотложная педиатрия. Доказательная медицина / под ред. Р.Дж. Хоффмана, В.Дж. Ванга. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 710–712.

5.6. Наследственные коагулопатии

Коагулопатии – геморрагические заболевания в результате первичных нарушений в плазменной системе фибринообразования.

5.6.1. Гемофилия

Определение и эпидемиология

Гемофилия (от греч. αἷμα – «кровь» и φιλία – «склонность») – редкое, как правило, наследственное заболевание, связанное с нарушением процесса свертывания крови. Для гемофилии характерна патология коагуляционного гемостаза при нормальном сосудистом и тромбоцитарном гемостазе. Нарушение плазменного гемостаза обусловлено дефектом ряда ферментов (факторов свертывания) внутреннего пути свертывания. В зависимости от конкретного фактора выделяют гемофилии А и В.

Частота гемофилии А – 1 на 10 000 человек (7500 больных в России), гемофилии В – 1 на 50 000 человек. Таким образом, более 80–85 % всех гемофилий представлены гемофилией А.

Этиология и патогенез

Гемофилия А возникает в результате дефицита активности фактора свертывания крови VIII (FVIII). Она в большинстве случаев обуславливается наследственной аномалией гена (наследственная гемофилия А), гораздо реже возникает при появлении антител к фактору FVIII (приобретенная гемофилия А). Чаще встречается смешанная форма, которая связана с появлением ингибитора (антител к вводимому экзогенному фактору) при лечении наследственной формы.

Гемофилия В развивается в результате дефицита фактора свертывания крови IX (FIX), как правило – это наследственная форма, реже встречается смешанная ингибиторная форма.

В клинической практике также описано сочетанное снижение активности FVIII и FIX – сочетанная гемофилия.

Гемофилия имеет Х-сцепленный рецессивный путь наследования (подавляющее большинство больных гемофилией – мужского пола). Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В результате аномалий указанных генов происходит снижение синтеза факторов свертывания и их активности, вызывая нарушение коагуляционного гемостаза (гипокоагуляцию) по внутреннему пути свертывания крови.

Проявления геморрагического синдрома при гемофилии связаны с нарушением внутрисосудистого формирования тромба, что проявляется так называемым гематомным типом кровоточивости. При такой патологии первичный гемостаз не нарушен, время кровотечения и свертывания не удлинены, адгезия тромбоцитов и формирование первичного тромба происходят нормально. Но отсутствие роста тромба в просвете сосуда приводит к развитию крайне неустойчивого сгустка, который быстро разрушается и не способен сдерживать давление крови в крупных сосудах, быстро разрушается при повреждении сосудов извне, вызывая развитие спонтанных

гематом, кровоизлияний после травм, отсроченную кровоточивость после хирургических вмешательств.

Клиническая картина

Подавляющее большинство больных гемофилией – пациенты мужского пола. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена одновременно от отца (больного гемофилией) и от матери (носителя гена) либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме. Примерно у 70 % больных имеется семейный анамнез заболевания, реже выявляются спорадические случаи.

Для гемофилии вне зависимости от варианта заболевания характерен гематомный тип кровоточивости. При гематомном типе (патология внутреннего пути свертывания коагуляционного гемостаза) отмечается появление спонтанных мягкотканных гематом (межмышечных, забрюшинных), гемартрозов, реже экхимозов, носовых, десневых, желудочно-кишечных кровотечений. Характерны и наиболее опасны отсроченные кровотечения после инвазивных манипуляций.

Клинические проявления гемофилии А и В схожи, связаны с тяжестью заболевания. При тяжелой форме гемофилия дебютирует в интранатальном периоде, когда во время прохождения через естественные половые пути развивается кефалогематома. Яркая манифестация гемофилии наблюдается при увеличении подвижности ребенка в возрасте старше 6–12 месяцев, когда ребенок начинает сидеть, вставать, падать и ударяться.

Степень выраженности дефицита фактора свертывания и клинических проявлений при гемофилии взаимосвязаны, что позволяет использовать достаточно простую систему оценки степени тяжести заболевания (табл. 5.23).

В клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторными и клиническими проявлениями заболевания. Более половины выявленных случаев гемофилии

составляют тяжелые формы заболевания со спонтанными геморрагическими эпизодами (как правило, это гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций).

Таблица 5.23

Классификации гемофилии по степени тяжести

Степень тяжести	**Уровень фактора свертываемости крови, % активности (МЕ/мл)**	**Случаи кровотечения**
Тяжелая	1 % (< 0,01)	Спонтанное кровоизлияние, главным образом, в суставы и мышечные ткани
Средняя	1–5 % (0,01–0,05)	Периодическое спонтанное кровотечение, сильное кровотечение при травме, хирургическом вмешательстве
Легкая	5 – 50 % (0,05–0,50)	Сильное кровотечение при серьезной травме или хирургической операции

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика гемофилии основана на выявлении описанных выше анамнестических и клинических данных, соответствующих показателей коагулограммы (см. табл. 5.7, 5.8), результатах генетического анализа. Дифференциальный диагноз обычно проводится с другими геморрагическими заболеваниями (см. табл. 5.8).

Лечение

Современное лечение гемофилии – это терапия, направленная на устранение причины повышенной кровоточивости. Для этого используются вирусбезопасные донорские концентраты факторов или рекомбинантные факторы VIII, IX с клиническим и лабораторным контролем. В настоящее время в мировой практике используются два основных подхода к их введению: в режиме «по требованию» (англ. – on demand, при состоявшемся кровотечении) и профилактический. Режим

«по требованию» существенно экономит средства и время, однако при его использовании отсутствует профилактика развития тяжелых осложнений, что со временем приводит к инвалидизации больных и требует больших затрат на восстановление утерянных функций.

Профилактический подход (терапия выбора по рекомендации ВОЗ) бывает первичный, применяемый до появления симптомов (при тяжелой форме гемофилии), и вторичный – после частых осложнений (при уровне фактора более 3 %). Этот подход более трудоемкий и дорогой, требует постоянного наблюдения за пациентом, регулярного введения недостающего фактора. При этом сохраняется клинически эффективный минимальный уровень фактора, не развиваются кровотечения, что позволяет больным вести нормальный образ жизни, оставаться полноценными членами общества. В развитых странах, в том числе и в Российской Федерации, в настоящее время используется комплексный подход к ведению больных гемофилией, который сочетает профилактическое введение препарата и его экстренное использование при состоявшемся кровотечении.

Профилактическое лечение необходимо начинать до клинической манифестации гемофилии в возрасте от 6 до 30 месяцев (обычно в 1–2 года). В настоящее время наиболее часто предлагаемым протоколом профилактики является инфузия 25–40 МЕ/кг препарата недостающего фактора три раза в неделю пациентам с гемофилией А и два раза в неделю с гемофилией В.

Примерно у 10–30 % больных гемофилией А и у 1–5 % больных гемофилией В могут появиться ингибиторы к факторам свертывания крови. Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А и низкой активностью ингибитора должны получать высокодозную терапию концентратом фактора VIII (от 50 МЕ/кг три раза в неделю и до 200 МЕ/кг ежедневно), а при ее неэффективности – терапию препаратами шунтирующего действия, не содержащими FVIII. Пациенты с

ингибиторной формой гемофилии А и высокой активностью ингибитора, независимо от титра ингибитора на момент лечения, должны получать терапию препаратами шунтирующего действия. Пациенты с ингибиторной формой гемофилии В должны получать лечение препаратами шунтирующего действия, не содержащими FIX. Применение FIX у них может привести к анафилактическим реакциям.

При развитии острого кровотечения у пациентов с гемофилией, независимо от тяжести заболевания, препарат вводится до момента остановки кровотечения. При лечении геморрагического синдрома, при продолжающемся кровотечении в качестве экстренной помощи при отсутствии необходимых факторов свертывания возможно введение криопреципитата (при гемофилии А) и препаратов протромбинового комплекса (при гемофилии В) в расчетной дозе. Как дополнение к специфической заместительной терапии гемофилии можно рекомендовать ингибиторы фибринолиза: аминокапроновую кислоту и транексамовую кислоту. Аминокапроновая кислота применяется внутривенно капельно или перорально из расчета 50–100 мг/кг (не более 5 грамм) каждые 6–8 часов. Транексамовая кислота применяется с сопоставимой эффективностью внутривенно или перорально из расчета 25 мг/кг 1–3 раза в день.

Введение криопреципитата или свежезамороженной плазмы и препаратов протромбинового комплекса при плановой подготовке к оперативному вмешательству не оправдано в связи с низкой эффективностью, требующимися большими объемами, риском аллергических реакций и заражения трансмиссивными инфекциями. При необходимости хирургического лечения необходимо использовать только факторы свертывания, причем их дозировка и продолжительность применения зависит от типа выполняемой операции. При проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран показано использование местных гемостатических препаратов:

фибринового клея, гемостатической губки и др. Эти препараты применяются совместно с заместительной терапией и призваны оптимизировать местный гемостатический эффект. Применение этих препаратов не требует лабораторного контроля.

Прогноз

Все пациенты, независимо от тяжести заболевания, пожизненно находятся на диспансерном учете. Пациенты с гемофилией при условии адекватной заместительной терапии сохраняют работоспособность, социализированы, имеют благоприятный прогноз. Однако данная группа больных сохраняет высокие риски кровотечений, что приводит к ограничению их трудоспособности, исключению тяжелого физического труда, высокому риску любых инвазивных манипуляций. Отсутствие динамического контроля со стороны гематолога, несвоевременная и неполноценная профилактика осложнений может привести к развитию тяжелых нарушений опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и инвалидизации. Такие пациенты помимо физического неблагополучия и стойкой утраты трудоспособности подвержены тяжелым психологическим и психическим нарушениям.

5.6.2. Болезнь Виллебранда

Определение и эпидемиология

Болезнь Виллебранда (БВ) – редкое наследственное геморрагическое заболевание, возникающее вследствие количественного или (и) качественного дефекта фактора Виллебранда (vWF – англ. von Willebrand factor). Заболевание впервые описано шведским врачом Эриком фон Виллебрандом в 1924 г. у пятилетней девочки, проживавшей на Аландских островах.

Распространенность БВ составляет 1 случай на 800–1000 населения, частота клинически значимой формы – 1 на 10 000 человек, частота мутаций гена – 1–2 % населения. Наивысшая распространенность болезни наблюдается в Западной и Северной Европе.

Этиология и патогенез

Наследственные формы заболевания связана с нарушением функционирования генов, локализованных на хромосомах 12, 22. Фактор Виллебранда выполняет две основные функции в гемостазе: является молекулой адгезии, обеспечивающей надежную фиксацию тромбоцитов к коллагену субэндотелия; связывает FVIII, защищая его от преждевременной протеолитической инактивации, в результате чего в зоне повреждения создается высокая концентрация FVIII. При большинстве форм БВ нарушается адгезия тромбоцитов (ристомицин кофакторная активность и коллаген-связывающая активность), что приводит к удлинению процесса остановки кровотечений. Кроме того, при БВ может снижаться связывающая активность FVIII, при этом укорачивается период полувыведения FVIII, снижается его активность в крови и происходит нарушение процесса свертывания крови (гипокоагуляция).

Клиническая картина

Выделяют несколько клинических типов заболевания:

I тип – количественный дефект vWF (частота 75–80 %);

II тип (подразделяется на 4 подтипа) – качественный дефект vWF (частота 15 %), который может проявляться как нарушением адгезии тромбоцитов, так и снижением связывания FVIII;

III тип – полное отсутствие в крови vWF с резким снижением активности FVIII (самая тяжелая форма заболевания, протекающая подобно гемофилии).

Выделяют еще две особые формы БВ. Они встречаются реже и до сих пор не имеют окончательной клинической классификации.

Для БВ характерен геморрагический синдром, проявляющийся в зависимости от формы и тяжести заболевания. В любом случае такой геморрагический синдром имеет смешанный разнообразный характер, может напоминать таковой при тромбоцитопении, гемофилии или нарушении внешнего пути свертывания (см. табл. 5.8). Это связано с ролью vWF как фактора адгезии тромбоцитов и фактора, стабилизирующего FVIII. По частоте встречаемости можно выделить следующие характерные клинические проявления:

- кожный геморрагический синдром, десневые кровотечения;
- меноррагии;
- десневые кровотечения;
- носовые кровотечения;
- длительные кровотечения после ранений и операций;
- массивное кровотечение после экстракции зуба;
- желудочные кровотечения;
- послеродовые кровотечения.

Начало проявлений заболевания– в первые дни и недели жизни. Характерны длительные кровотечения из ран, особенно слизистых оболочек, выраженный кожный геморрагический синдром в виде экхимозов и гематом, позднее развиваются гематомы мягких тканей, рецидивирующие носовые кровотечения. Для I типа (тяжелой формы) и III типа болезни более характерны гемартрозы и гематомы, что может ошибочно навести на мысль о гемофилии.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Обследованию подлежат все дети, имеющие признаки геморрагического синдрома. В отличие от гемофилии в данном случае любая системная кровоточивость требует

исключения БВ. Первичная диагностика связана с выявлением БВ в семейном анамнезе.

Диагноз БВ устанавливается на основании следующих лабораторных данных:

- отсутствие данных о приобретенном геморрагическом заболевании;
- снижение специфической активности vWF: ристомицин кофакторной активности или (и) коллаген связывающей активности (при исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов) или FVIII связывающей активности (при исследовании коагулограммы);
- снижение концентрации антигена vWF.

При диагностике БВ необходимо помнить, что vWF реагирует повышением на множество воздействий, включая стресс, физические нагрузки, воспаление, уровень эстрогенов и др. Все эти события могут приводить к значительному повышению уровня активности vWF у больных БВ и маскировать заболевание при лабораторном анализе. Поэтому при подозрении на БВ необходимо проводить неоднократные исследования с учетом всех перечисленных факторов.

Лечение

При БВ заместительная терапия проводится препаратами, содержащими vWF: концентрат FVIII с vWF или изолированный концентрат vWF. Для остановки кровотечения при I типе БВ предпочтительнее первый вариант терапии. Рекомбинантный FVIII показан при ингибиторной форме.

Концентрат фактора VIII, содержащий vWF (1 МЕ 2 % фактора VIII, 1,5 % vWF), вводится по специальной схеме. Расчет дозы проводят по формуле $X = M \times (L - P) \times 0{,}5$, где X – доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M – масса тела пациента (кг); L – процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P – исходный уровень фактора у пациента до введения препарата.

У пациентов с нетяжелыми формами БВ возможно применение препаратов десмопрессина. Применение десмопрессина у детей до 3 лет не рекомендуется. Десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина), одним из эффектов которого является выброс FVIII свертывания и vWF из сосудистой стенки, вводят в дозе 0,3 мкг/кг внутривенно или подкожно медленно. Возможно использование специального назального спрея в разовой дозе – 300 мкг.

В качестве дополнительного лечения показано применение ингибиторов фибринолиза. Аминокапроновая кислота применяется внутривенно капельно, перорально или местно на область поражения (при кровотечениях со слизистой оболочки полости рта) из расчета 50–100 мг/кг (не более 5 грамм) каждые 6–8 часов; транексамовая кислота – внутривенно, перорально, или местно на область поражения (при кровотечениях со слизистой оболочки полости рта) из расчета 25 мг/кг 1–3 раза в день.

При проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран показано использование местных гемостатических препаратов – фибринового клея, гемостатической губки и др.

Прогноз

Наблюдение и лечение пациентов БВ должно проводиться группой специалистов различного профиля, в том числе гематологом, педиатром, ортопедом, стоматологом, физиотерапевтом, врачом ЛФК, гинекологом и психологом, имеющими опыт работы с этой категорией больных. Все пациенты, независимо от тяжести заболевания, пожизненно находятся на диспансерном учете. Легкие формы обычно протекают субклинически, не влияя на продолжительность жизни больных. Тяжелые формы болезни, как правило, мало совместимы с жизнью и требуют постоянной трансфузионной и лекарственной терапии.

Рекомендуемая литература

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. – М.: Ньюдиамед, 2020. – 232 с.

2. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 61–70.

3. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.

4. Стуклов Н.И. Физиология и патология гемостаза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 – 112 с.

5. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. – М.: Практическая медицина, 2018. – 336 с.

5.7. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Определения и эпидемиология

ДВС-синдром (синоним – тромбогеморрагический синдром) – типовой патологический процесс, связанный с поступлением в кровоток эндогенных или экзогенных активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, в результате чего в крови образуется множество микросгустков фибрина, что приводит к одновременному или последовательному возникновению множественных тромбозов и геморрагий, дисфункции или недостаточности жизненно важных органов.

Острый быстро прогрессирующий ДВС-синдром с быстрым развитием тромбоза сосудов мелкого диаметра, геморрагических некрозов, высокой летальностью вследствие

врожденного или приобретенного дефицита протеинов С или S, инфекций (менингококковая, стрептококковая, пневмококковая, стафилококковая, грамотрицательная, герпетическая, хантавирусная, малярия, вызванная *P. falciparum*) получил название ***фульминантная (молниеносная) пурпура.***

Неконтролируемое в ряде случаев воспаление приводит к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению процессов, контролирующих разрешение воспаления, а образование прокоагулянтных медиаторов (тромбин, тканевой тромбопластин и др.), активация тромбоцитов и эндотелиоцитов поддерживают прогрессирование воспаления. Все это, вместе взятое, составляет основу гетерогенного патологического процесса, получившего название «***тромбовоспаление***» (синоним – «иммунотромбоз»). В настоящее время тромбовоспаление рассматривается как универсальный патогенетический механизм многих широко распространенных острых и хронических болезней человека, в том числе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний, а также COVID-19.

ДВС-синдром всегда вторичен по отношению к основному заболеванию, с одной стороны, и универсальный компонент патогенеза любого критического состояния – с другой. Это наиболее часто встречающаяся в интенсивной терапии приобретенная патология системы гемостаза. У взрослых госпитализированных больных частота ДВС-синдрома составляет 1:1000. Особенно предрасположены к ДВС-синдрому новорожденные дети в силу возрастных особенностей гемостаза. У здоровых новорожденных отмечают снижение по сравнению с взрослыми содержания факторов свертывания II, VII, IX, X (витамин К-зависимых сериновых протеаз), протеинов С и S, выявляют снижение содержания плазминогена; более выраженные изменения гемостаза характерны для недоношенных новорожденных (см. параграф 2.2). ДВС-синдром –

неотъемлемый компонент синдрома системной воспалительной реакции как инфекционной, так и неинфекционной природы (см. параграф 2.11).

Этиология

Синдром может развиться в результате воздействия на организм человека целого ряда факторов (табл. 5.24). Наиболее частая причина ДВС-синдрома у детей – это сепсис.

Таблица 5.24

Этиология ДВС-синдрома
[по Алексеевой Л.А., Рагимову А.А., 2020]

ДВС-синдром новорожденных: вследствие инфекции, перинатальной асфиксии, РДС новорожденных, полицитемии, переохлаждения, тромбоза крупных сосудов, врожденного дефицита протеинов С и S, некротизирующего энтероколита, гигантских гемангиом
Тяжелые инфекции: бактериальные инфекции, малярия, бактериальный, грибковый сепсис, тяжелые вирусные инфекции (COVID-19)
Травмы, особенно политравмы: переломы трубчатых костей, проникающие ранения головного мозга, жировая эмболия, травматический шок, ожоги, отморожения, электротравма, обширные ожоги, синдром длительного сдавления (краш-синдром)
Шок любой этиологии: анафилактический, септический, травматический, кардиогенный, ожоговый
Острый внутрисосудистый гемолиз вследствие иногруппной гемотрансфузии, отравления гемокоагулирующими ядами
Онкологические заболевания: диссеминированные формы рака, солидные опухоли, острые лейкозы, особенно промиелоцитарный моноцитарный лейкоз, бластные кризы хронических лейкозов
Хирургическая травма: травматичные хирургические вмешательства, трансплантация органов, отторжение трансплантата, сосудистое и клапанное протезирование, использование искусственного, вспомогательного кровообращение и др.
Сердечно-сосудистые заболевания: врожденные и приобретенные пороки сердца, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, аневризмы аорты, опухоли сердца, сосудистые мальформации (синдром Казабаха–Мерритта, гигантские гемангиомы, телеангиоэктазии)

Окончание табл. 5.24

Акушерская патология: эмболия околоплодными водами, преждевременная отслойка плаценты, атонические маточные кровотечения, антенатальная гибель плода, плодоразрушающие операции, септический аборт, тяжелый гестоз, эклампсия **Иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания:** системная красная волчанка, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром **Терминальное состояние:** остановка сердца, асфиксия, гипоксия, постреанимационная болезнь

Патогенез и патоморфология

В патогенезе ДВС-синдрома можно выделить четыре стадии.

1. *Развитие гиперкоагуляции.* Она возникает в ответ на воздействие любых причин, приводящих к повышению проницаемости стенки капилляров кровеносных сосудов. В целях предупреждения развития кровотечения путем диапедеза пристеночно расположенные тромбоциты начинают закрывать образовавшиеся дефекты стенок капилляров. Повышенная потребность в тромбоцитах сопровождается активацией мегакариоцитарного ряда костного мозга с усилением продукции мегакариоцитов и активацией самих тромбоцитов фактором активации тромбоцитов. В связи с компенсаторными процессами, развивающимися на первой стадии ДВС-синдрома, в крови можно определить повышенное или нормальное содержание тромбоцитов. «Помощь» тромбоцитов с повышением их агрегации в борьбе с повышенной системной проницаемостью стенки капилляров является экстренной, но недостаточно эффективной. В связи с этим в процесс включается система свертывания крови: повышается уровень фибриногена, снижается фибринолитическая активность крови и начинается процесс микротромбообразования. Вместе с тем существуют и другие механизмы. Так, при гемолизе в основе развития ДВС лежит высвобождение из разрушенных

эритроцитов тромбопластических факторов, а при укусе змей, тяжелых заболеваниях печени, гипотермии, гипофункции системы мононуклеарных фагоцитов снижается удаление активированных факторов свертывания крови. ДВС-синдром на начальных этапах носит защитный характер, так как микротромбообразование ограничивает очаг повреждения или воспаления и создает барьер для распространения патогенных микроорганизмов, бактериальных токсинов или продуктов деструкции тканей по организму.

2. *Нарастание коагулопатии потребления и усиление фибринолитической активности*. На этой стадии в периферической крови наблюдается снижение количества тромбоцитов и уровня фибриногена. Развивается потребление факторов свертывания крови в формирующиеся тромбы; факторы свертывания крови также удерживаются в системе моноцитарных фагоцитов.

3. *Генерализация фибринолиза.* На этой стадии происходят дефибриногенезация, развивается патологический фибринолиз со снижением концентрации всех факторов свертывания крови и глубокая тромбоцитопения. В результате нарушения микроциркуляции на этой стадии возникает гипоксия, сопровождающаяся дистрофическими изменениями внутренних органов и нарушением их функции. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα) приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается вазодилатацией, гипотензией, тахикардией, периферическими отеками, отеком легких.

4. *Восстановительная стадия*. Ее следует расценивать как стадию остаточных тромбозов и блокад микроциркулярного русла.

Патоморфологические изменения, выявляемые на аутопсии при ДВС-синдроме, характеризуются прежде всего множественными геморрагиями. Наряду с этим в капиллярах и венулах выявляют микротромбы, иногда обнаруживают некрозы в различных органах.

Классификация

Согласно классификации ДВС-синдром подразделяют:

• по клинико-лабораторной характеристике – на неявный (лабораторный) и явный (клинический);

• по стадиям – гиперкоагуляция, коагулопатия потребления, генерализация фибринолиза, восстановление;

• по течению – на острый (преобладает кровотечение), подострый (дни и недели), хронический (гиперкоагуляционный синдром);

• по фенотипу – фибринолитический (с преобладанием фибринолиза, основное клиническое проявление – кровоточивость; наиболее характерен для акушерской патологии, гематоонкологических заболеваний), тромботический (с развитием полиорганной недостаточности; характерен для тяжелых инфекций, сепсиса);

• по распространенности – распространенный и локальный (при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, аневризмах, гемангиомах, при респираторном дистресс-синдроме и тромбоэмболии легочной артерии).

Клиническая картина

Складывается из симптомов основного заболевания, признаков полиорганной недостаточности и геморрагического синдрома. Ведущими клиническими проявлениями ДВС-синдрома являются геморрагические расстройства смешанного типа. У больных наблюдаются длительные кровотечения из мест инъекций, венепункций, травм, кожный геморрагический синдром (петехии, пурпура, экхимозы), спонтанные кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, легочные и др.). Могут появляться клинические признаки тромбоза сосудов, данные признаки всегда механистичны, отражая нарушения дистальнее места развития тромбоза: увеличение объема,

болезненность, цианоз конечностей; некрозы кожи; острая почечная недостаточность (признак тромбоза почечных сосудов); острая надпочечниковая недостаточность (проявление кровоизлияния в надпочечники или их некроза). У большинства детей на третьей стадии ДВС-синдрома развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия с наличием фрагментированных эритроцитов, анемия чаще нормохромная. Со стороны ЦНС отмечается общемозговая неврологическая симптоматика, со стороны органов дыхания – острое повреждение легких, со стороны ЖКТ – панкреонекроз, стрессовые язвы, кровотечения.

Подострые формы ДВС-синдрома, встречающиеся, например, при остром промиелоцитарном лейкозе, акушерской патологии (антенатальная гибель плода, пузырный занос), протекают волнообразно, проявляются тромбозами и эмболиями мелких органных сосудов с развитием дистрофических изменений внутренних органов. Только позднее присоединяются тромбозы крупных сосудов. Часто первым симптомом бывает мочевой синдром (протеинурия, цилиндрурия, гематурия) за счет поражения сосудов почек, позже присоединяется геморрагический синдром.

Хронический ДВС-синдром, встречающийся при злокачественных опухолях, миелопролиферативных заболеваниях, множественных гигантских ангиомах, иммунопатологических системных заболеваниях, проявляется тромбоэмболиями.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз острого ДВС-синдрома основан на клинических признаках, лабораторное исследование лишь подтверждает диагноз. Распознавание ДВС-синдрома и его стадий возможно только при проведении лабораторного исследования с

обязательным повторением лабораторных тестов в динамике (табл. 5.25).

Таблица 5.25

Дифференциальная диагностика стадий ДВС-синдрома [по Долгову В.В., и др., 2019]

Лабораторные признаки	**Норма**	**Фаза гиперкоагуляции**	**Фаза коагулопатии потребления**	**Фаза генерализации фибринолиза**
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$/л	150–400	300–400 и более	< 150	< 50–100
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	> 4,0	< 2,0	< 0,5–1,0
Тромбиновое время, секунд	15	Норма	Повышено	Повышено
Протромбиновое время, секунд	12–16	5–10	10–15	30–40
Время фибринолиза – лизис эуглобинов, минут	180-240	150–180	< 180	< 100
ПДФ, мкг/мл	0–3	> 3	> 3–5	> 5
Антитромбин, %	70–120	70–120	60–120	40–60
АЧТВ, секунд	45–55	Норма	Норма / повышено	Повышено

Примечания:
ПДФ – продукты деградации фибрина; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) был предложен следующий алгоритм диагностики явного ДВС-синдрома (табл. 5.26).

Необходимо помнить, что определение D-димера – чувствительный, но неспецифичный метод диагностики, поскольку концентрация данного маркера повышается при артериальных, венозных тромбозах, при эклампсии, после хирургических вмешательств, торакоцентеза, лапароцентеза,

при асците, обширных гематомах, воспалительных процессах в мягких тканях.

Таблица 5.26

Шкала Международного общества по тромбозам и гемостазу для диагностики явного ДВС-синдрома [по Wada H. и др., 2013]

Оценка риска развития ДВС: имеет ли больной заболевания или расстройства, которые могут явиться причиной развития ДВС? – Если «да», продолжите использование алгоритма. – Если «нет», откажитесь от оценки следующих параметров
Выполните основные тесты оценки системы гемостаза: количество тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, продукты, подтверждающие образование фибрина (продукты деградации фибрина, D-димер)
Оценка балла по результатам проведенных тестов: – количество тромбоцитов $\times 10^9$/л): > 100 – 0 баллов; < 100 – 1 балл; < 50 – 2 балла; – повышение продуктов, подтверждающих образование фибрина, например D-димеров: не повышены – 0 баллов; умеренно повышены – 2 балла; значительно повышены – 3 балла; – удлинение протромбинового времени: менее чем на 3 секунды – 0 баллов; на 3–5 секунд –1 балл; ≥ 6 секунд – 2 балла; – концентрация фибриногена в плазме: > 1,0 г/л – 0 баллов; < 1,0 г/л – 1 балл
Расчет индекса и заключение: – результат ≥ 5 баллов соответствует острому ДВС-синдрому: повторить исследования на следующий день; – результат < 5 баллов предполагает (но не утверждает), что ДВС-синдрома нет: повторить исследования в течение последующих 1–2 дней

ДВС-синдром дифференцируют с геморрагическими синдромами другого генеза (см. табл. 5.8).

Лечение

В основе терапии лежит лечение основного заболевания – при сепсисе назначается антибиотикотерапия, при травме удаляют некротизированные ткани и т.д. Первичное лечение

ДВС-синдрома – это лечение основного заболевания и его осложнений. Для коррекции состояния, обусловленного ДВС-синдромом, прибегают к инфузионной терапии для восстановления и поддержания объема циркулирующей крови, уровня артериального давления. Поддерживающая терапия должна при необходимости включать ИВЛ, адекватную инфузионную, инотропную и/или вазопрессорную терапию.

В критических ситуациях проводится восполнение компонентов крови:

– свежезамороженная плазма (15–20 мл/кг), которая повышает уровень всех факторов свертывания, применяется при коагулопатиях с подтвержденным дефицитом факторов коагуляции (удлинение протромбинового времени или увеличение международного нормализованного отношения), активном кровотечении;

– тромбоконцентрат при тромбоцитопении менее 20×10^9/л или менее 50×10^9/л при продолжающемся кровотечении;

– эритроцитарная масса (10–15 мл/кг) при значительной кровопотере, анемии для поддержания уровня гемоглобина 70–90 г/л;

– криопреципитат, содержащий фактор свертывания VIII, при снижении уровня фибриногена < 50 мг/дл или < 100 мг/дл при активном кровотечении.

Общим показанием для заместительной терапии препаратами крови являются выраженные симптомы кровотечения или высокий риск кровотечения из-за предстоящих инвазивных процедур.

Лекарственная терапия – терапия второй линии по отношению к гемотрансфузии при лечении ДВС-синдрома. Гепарин является кофактором антитромбина III, тормозит продукцию тромбина; используется при угрожающих жизни или симптоматических тромбозах без активного кровотечения (например, молниеносная или фульминантная пурпура,

гангрена дистальных отделов конечностей), так как гепаринотерапия ассоциируется с повышенным риском геморрагических осложнений; противопоказан при травмах ЦНС и печеночной недостаточности. В случае целесообразности (особенно при хроническом течении ДВС-синдрома) нефракционированный гепарин назначается из расчета 5–10 Ед/кг в час внутривенно в виде продленной инфузии без болюсных введений. Отмена гепарина проводится постепенно после улучшения общего состояния (доза снижается в течение 3–6 дней).

При врожденном дефиците дефиците протеина С или тяжелом сепсисе с молниеносной пурпурой может использоваться концентрат человеческого протеина С, восстанавливающий эндогенные антикоагулянтные белки.

Прогноз

Прогноз зависит от причины ДВС-синдрома, его тяжести, адекватности проводимой терапии. Всегда серьезен. Известным гемостазиологом J.A. Spero было дано красноречивое определение ДВС-синдрому как синдрому «приближения смерти» (англ. Death Is Coming от DIC – Disseminated Intravascular Coagulation).

Рекомендуемая литература

1. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. – М., 2020. – 102 с.

2. Тепаев Р.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей: диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 6. – С. 27–31.

5.8. Иммунодефициты

Физиологическое развитие и нормальное функционирование иммунной системы нарушается при первичных (врожденных) и вторичных (приобретенных) иммунодефицитах. Характерными клиническими проявлениями большинства иммунодефицитов являются инфекции.

Иммунодефицит-индикаторные инфекции

Пациенты с иммунодефицитами, имеющие дефекты разных компонентов иммунной системы, предрасположены к инфекциям, вызванным разными патогенами, часто оппортунистическими или условно-патогенными, то есть патогенными при определенных условиях (табл. 5.27). По образному выражению, пациенты с различными дефектами иммунитета наилучшим образом демонстрируют, за защиту от какого патогена ответственен тот или иной компонент иммунной системы.

Первичные иммунодефициты

Первичные иммунодефицитные состояния – это генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций. Их типичными проявлениями являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований. Тяжелые формы первичных иммунодефицитов приводят к летальному исходу в первые два года жизни. Менее тяжелые формы приводят к необратимым изменениям в организме, которые значительно снижают качество жизни человека. Большая часть первичных иммунодефицитных

Таблица 5.27

Инфекционные агенты, вызывающие заболевания у больных с иммунодефицитами [по Bergelson J.M., 2007]

Тип иммунодефицита	Клиническая ситуация	Типы патогенов	Отдельные возбудители/заболевания
Гуморальный	Агаммаглобулинемия Брутона Гипогаммаглобулинемия	Капсульные бактерии	*S. aureus, S. pneumoniae,* *H. influenzae* (респираторные инфекции, сепсис)
		Вирусы	Хронический энтеровирусный менингоэнцефалит
Клеточный	Тяжелый комбинированный иммунодефицит ВИЧ-инфекция Трансплантация костного мозга Кортикостероидная терапия	Вирусы	Вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (генерализованные инфекции)
		Внутриклеточные бактерии	*Listeria monocytogenes* *Mycobacterium spp.* *Nocardia spp.* *Legionella spp.*
		Грибы	*Histoplasma spp.* *Cryptococcus spp.* *Pneumocystis jierovici* *Candida spp.*
		Простейшие	*Toxoplasma gondii*
		Гельминты	*Strongyloides stercoralis*

Окончание табл. 5.27

Тип иммунодефицита	**Клиническая ситуация**	**Типы патогенов**	**Отдельные возбудители/заболевания**
Дисфункция фагоцитов	Нейтропения (врожденная, химиотерапия опухолей, лучевая болезнь) Снижение функции нейтрофилов (хроническая гранулематозная болезнь)	Бактерии	*S. aureus* *S. pneumoniae* *Pseudomonas spp.*
		Грибы	*Aspergillus fumigatus*
	Спленэктомия	Бактерии	*S. pneumoniae, H. influenzae,* *N. meningitides* (сепсис)
	Сахарный диабет	Бактерии	*Pseudomonas aurogenosa* (наружный отит) *S. aureus* *S. pneumoniae* *Escherichia coli* (мочевая инфекция)
		Грибы	*Candida spp.* (мочевая инфекция) *Mucor, Rhizopus* (мукормикоз)
Дефицит компонентов комплемента	Дефицит С3-компонента комплемента	Бактерии	*S. aureus, S. pneumoniae* (сепсис)
	Дефицит компонентов комплемента С6, 7, 8, 9	Бактерии	*N. meningitidis,* *N. gonorrhoeae* (сепсис)

состояний являются моногенными заболеваниями, некоторые из них имеют более сложное полигенное происхождение. За исключением селективного дефицита IgA, который встречается с частотой 1:500, все другие формы первичных иммунодефицитов обнаруживаются реже и имеют общую распространенность приблизительно 1:10 000. Среди населения с высоким уровнем близкородственных браков и генетически изолированных популяций частота первичных иммунодефицитных состояний значительно выше.

В настоящее время идентифицировано более 250 форм и 200 генов первичных иммунодефицитов. Экспертный комитет международного союза иммунологических обществ предложил универсальную классификацию первичных иммунодефицитных состояний 2015 г., в которой данные состояния сгруппированы в девять категорий по основному механизму каждого заболевания:

1) комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность);

2) нарушение выработки антител с полным отсутствием, пониженным или нормальным числом В-лимфоцитов (селективный дефицит IgA, общая вариабельная иммунная недостаточность, Х-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона, аутосомно-рецессивные формы агаммаглобулинемии и др.);

3) первичные иммунодефициты с другими крупными дефектами (например, синдром Вискотта–Олдрича);

4) первичные иммунодефициты с нарушением иммунной регуляции – наследственные синдромы активации макрофагов (гемофагоцитарные синдромы), аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, дефекты иммунной системы с поражением кишечника, интерферонопатии 1-го типа;

5) врожденные нейтропении и дефекты фагоцитоза (например, хроническая гранулематозная болезнь);

6) дефекты врожденного иммунитета и сигнальных путей – нарушение синтеза интерферонов и иммуноглобулинов, структуры Т-киллеров и др.;

7) аутовоспалительные синдромы (периодические лихорадки – семейная средиземноморская лихорадка, гипер-IgD-синдром, периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНОα; криопирин-ассоциированные синдромы; синдром Маршалла и др., подробнее – см. параграф 3.1);

8) нарушения системы комплемента (наиболее частое – наследственный ангионевротический отек вследствие дефицита С1-ингибитора, подробнее – см. параграф 4.5);

9) фенокопии первичных иммунодефицитов, связанные с соматическими мутациями или выработкой аутоантител.

Кроме инфекционных проявлений иммунодефициты, относящиеся к разным группам, различаются по возрасту и клиническим проявлениям манифестации, наличию сопутствующих проявлений, часто «маскирующих» данные заболевания (табл. 5.28, 5.29). «Маски» иммунодефицита могут быть гематологические, аутоиммунные, неврологические, эндокринологические и др. Врач любой специальности должен иметь диагностическую настороженность в отношении данных редких (орфанных) заболеваний, к которым в целом относится принцип: не бывает редких болезней – бывает редкое знание про них.

Таблица 5.28

Примеры и манифестация основных групп иммунодефицитов

Группа	Примеры заболеваний	Возраст манифестации	Общие клинические проявления
Гуморальные иммунодефициты	Агаммаглобулинемия Брутона, селективный дефицит IgA, гипер-IgM-синдром, общая вариабельная иммунная недостаточность	Старше 6–12 месяцев (после исчезновения материнских антител)	Повторные тяжелые инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, сепсис, менингит

Окончание табл. 5.28

Группа	Примеры заболеваний	Возраст манифестации	Общие клинические проявления
Комбинированные иммунодефициты	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	С 1–3 месяцев жизни	Отставание в физическом развитии, поражение легких и других внутренних органов, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек, БЦЖит
Иммунодефициты с другими крупными дефектами	Синдром Вискотта–Олдрича, синдром Луи–Бар (атаксия-телеангиоэктазия), гипер-IgE-синдром (сидром Иова), синдром Ниймеген, синдром Ди Джорджи	Первый год жизни (нередко – при рождении)	Иммунодефицит может быть вариабелен, нередко доминируют проявления со стороны других органов и систем
Дефекты фагоцитоза	Синдромы Костмана, Швахмана, Чедиака–Хигаси («ленивых лейкоцитов»), хроническая гранулематозная болезнь	Любой (как правило, первый год жизни)	Гнойные инфекции кожи, остеомиелит, гнойный лимфаденит, периодонтит, язвенный стоматит, абсцессы, позднее отпадение пуповины, длительное заживление ран
Дефекты комплемента	Дефицит компонентов комплемента, С1-ингибитора	Любой	Нейссериальные инфекции, повторные инфекции респираторного тракта, СКВ-подобный синдром, наследственный ангионевротический отек

Таблица 5.29

Неинфекционные проявления первичных иммунодефицитов

Проявления	Заболевания
Лимфатическая система	
Гипоплазия лимфоидной ткани	Агаммаглобулинемия, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Гиперплазия лимфоидной ткани	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гипер-IgM-синдром, общая вариабельная иммунная недостаточность
Тяжелый инфекционный мононуклеоз у мальчика	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром
Кожа	
Алопеция	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Атопический дерматит	Селективный дефицит IgA, синдром Вискотта–Олдрича
Дерматит	Гипер-IgE-синдром
Телеангиоэктазия	Атаксия-телеангиоэктазия
Реакция «трансплантат против хозяина»	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Наследственный ангионевротический отек	Наследственный ангионевротический отек (дефицит С1-ингибитора)
Рецидивирующие абсцессы	Гипер-IgE-синдром, хроническая гранулематозная болезнь, дефекты фагоцитоза
Склередема	Агаммаглобулинемия, гипер-IgM-синдром, общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Ниймеген
Костно-мышечная система	
Микроцефалия	Синдром Ниймеген
Диспластические черты лица	Синдром Ниймеген, гипер-IgE-синдром, синдром Ди Джорджи
Артрит	Агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, синдром Вискотта–Олдрича

Окончание табл. 5.29

Проявления	Заболевания
Повторные патологические переломы	Гипер-IgE-синдром
Кровь	
Лейкопения, лимфопения	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Нейтропения	Агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Тромбоцитопения	Синдром Вискотта–Олдрича, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Гемолитическая анемия	Общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Неврологические проявления	
Задержка психомоторного развития	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность и др.
Атаксия	Атаксия-телеангиэктазия
Эндокринологические проявления	
Гипопаратиреоз	Синдром Ди Джорджи
Аутоиммунные эндокринные заболевания	Синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (IPEX-синдром)
Аутоиммунные заболевания	
Гломерулонефрит, миозит, аутоиммунный гепатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, СКВ-подобный синдром и др.	Агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, синдром Вискотта–Олдрича, дефицит комплемента

Для диагностики первичных иммунодефицитов предложены настораживающие признаки (табл. 5.30). Подозрение на первичный иммунодефицит и показания для дальнейшего иммунологического, генетического обследования возникают при наличии двух и более признаков.

Таблица 5.30

Настораживающие признаки первичного иммунодефицита по версии ВОЗ и фонда Джеффри Моделла [Modell V. и др., 2017]

1. Четыре гнойных отита и более в течение года 2. Два тяжелых синусита и более в течение года 3. Антибактериальное лечение, не дающее эффекта в течение 2 месяцев и более 4. Две пневмонии и более в течение года 5. Отставание ребенка в росте и физическом развитии 6. Рецидивирующие глубокие абсцессы мягких тканей 7. Персистирующее грибковое поражение кожи и слизистых оболочек у детей старше 1 года 8. Две генерализованные инфекции и более в анамнезе (остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры и др.) 9. Потребность во внутривенном введении антибиотика 10. Отягощенный семейный анамнез по первичным иммунодефицитам
Дополнительные признаки у детей раннего возраста
1. Нарушения пищеварения, мальабсорбция 2. Развитие инфекционных осложнений после введения живых ослабленных вакцин (БЦЖ, против полиомиелита и др.) 3. Эритемы, папулезная сыпь либо гиперпигментация неясной этиологии

Существуют критерии исключения первичных иммунодефицитов – заболевания и состояния, которые могут симулировать иммунодефицит:

– нарушенные защитные барьеры (ожоги, экзема, буллезный эпидермолиз);

– хронические заболевания легких (бронхиальная астма, дефицит α1-антитрипсина, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз, хроническая аспирация);

– вторичные иммунодефициты (СПИД, злокачественные новообразования, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, голодание, аномальная потеря белка – нефротический синдром, амилоидоз, тяжелая мальабсорбция);

– врожденные пороки развития (например, трахеопищеводный свищ, стеноз уретры);

– инородные тела (катетеры, искусственные клапаны сердца, аспирация инородного тела).

При подозрении на первичный иммунодефицит предварительный диагноз подтверждается исследованием общего клинического анализа крови (выявляет лимфопению), иммунологическим обследованием (табл. 5.31). Окончательный диагноз устанавливается с помощью молекулярно-генетического исследования, определяющего мутацию в гене, ответственном за развитие конкретного заболевания.

Таблица 5.31

Иммунологическое обследование при подозрении на первичный иммунодефицит

Звено иммунной системы	Тесты
Гуморальный иммунитет	Определение концентраций сывороточных IgM, IgG, IgA Определение содержания субпопуляций лимфоцитов (иммунофенотипирование): В-лимфоциты (CD45+CD19+) Определение секреторного IgA Определение подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) Определение антительного ответа на антигены вакцин, вновь введенные антигены
Клеточный иммунитет	Определение содержания основных субпопуляций лимфоцитов (стандартное иммунофенотипирование): – Т-лимфоциты (CD3+), – Т-хелперы (CD3+CD4+), – Т-цитотоксические (CD3+CD8+), – соотношение CD4+/CD8+, – NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), – активированные Т-клетки (CD3+ HLA-DR+), – HLA-DR позитивные лимфоциты (HLA-DR+) Скрининговое определение наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов

Окончание табл. 5.31

Звено иммунной системы	**Тесты**
	Расширенный анализ субпопуляций лимфоцитов Исследование функциональной активности лимфоцитов, митогенного ответа Т-лимфоцитов Анализ продукции цитокинов Определение цитотоксичности NK-клеток
Фагоцитоз	Определение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа Определение бурст-теста и/или хемилюминесценции нейтрофилов (при подозрении на хроническую гранулематозную болезнь) Определение экспрессии CD11b, CD18, хемотаксиса
Система комплемента	Исследование гемолитической активности комплемента (CH50) Определение активности комплемента и его компонентов

Основные принципы терапии первичных иммунодефицитов, которая должна проводиться в специализированных центрах специалистами-иммунологами, включают в себя:

– трансплантацию костного мозга (например, при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности);

– заместительную терапию (например, ежемесячная трансфузия иммуноглобулинов в дозе 400–600 мг/кг массы тела при гипо-, агаммаглобулинемии, противопоказана при селективном дефиците IgA; заместительная терапия при дефиците С1-ингибитора; терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором при нейтропении);

– вакцинопрофилактика убитыми вакцинами, анатоксинами (живые вакцины противопоказаны);

– длительную антибиотикопрофилактику (например, амоксициллином/клавуланатом, ципрофлоксацином, бисептолом).

Таблица 5.32

Приобретенные (вторичные) иммунодефициты
[по Bradley J., McCluskey J., 1997]

Этиологический фактор	Условия возникновения	Основной иммунный дефект
Заболевания обмена веществ	Сахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, синдром Иценко-Кушинга	Снижение активности показателей теста трансформации лимфоцитов Нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий
Нарушения питания	Квашиоркор	Лимфопения, снижение количества Т-клеток, гиперчувствительности замедленного типа, положительной реакции Т-клеток на митоген, нарушение способности нейтрализации бактерий, снижение количества С3 компонента комплемента и уровня секреторного IgA
Инфекционные заболевания	Вирусные: ВИЧ-инфекция, корь, вирусный гепатит В, цитомегаловирусная инфекция, краснуха Бактериальные: туберкулез, лепра Грибковые: аспергиллез	Снижение функциональной активности Т-клеток
Поднаркозные хирургические вмешательства	Обширные хирургические вмешательства, спленэктомия	Снижение функциональной активности Т-клеток и выработки антител

Продолжение табл. 5.32

Этиологический фактор	Условия возникновения	Основной иммунный дефект
Недоношенность	Недоношенные новорожденные	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий, снижение уровня IgM и IgA, нарушения в системе комплемента
Онкологические заболевания	Лимфома, лейкоз	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий Вариабельные показатели уровня иммуноглобулинов и системы комплемента Снижение выработки поствакцинального иммунитета
Генетические дефекты	Синдром Дауна	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия
	Серповидно-клеточная анемия	Снижение выработки антител при первичном и вторичном иммунном ответе
Аутоиммунные заболевания	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов Повышение уровня иммуноглобулинов и показателей системы комплемента

Окончание табл. 5.32

Этиологический фактор	Условия возникновения	Основной иммунный дефект
Иммуносупрессивная терапия	Иммуносупрессивная терапия кортикостероидами	Лимфопения, транзиторное снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий, снижение уровня иммуноглобулинов
	Цитотоксическая терапия	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток, нейтропения
	Циклоспорин	Снижение функциональной активности Т- и В-клеток
	Лучевая терапия	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток
	Фенитоин	Снижение количества IgA и активности клеточного звена иммунитета

Вторичные иммунодефициты

Причины вторичных иммунодефицитов включают в себя ВИЧ-инфекцию, тяжелую белково-энергетическую недостаточность и голодание, потерю и дефицит белка вследствие ожогов, нефротического синдрома или цирроза печени, нейтропении и др. Вторичные иммунодефициты чаще клеточные. В табл. 5.32 приведена краткая информация о причинах и механизмах вторичных иммунодефицитов.

Коррекция вторичных иммунодефицитов основана на лечении основного заболевания, противоинфекционной терапии при развитии инфекций, профилактической иммунизации, симптоматической и поддерживающей терапии.

Рекомендуемая литература

1. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – М.: ИндексМед Медиа, 2020. – 792 с.

2. Маркданте К., Клигман Р. Основы педиатрии по Нельсону. – М.: Эксмо, 2021. – С. 313–334.

3. Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 832 с.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 4. Оториноларингология и пульмонология

4.1. Пропедевтика заболеваний органов дыхания у детей

Авдеев С.Н. Плевральные выпоты в интенсивной терапии // Интенсивная терапия в пульмонологии / под ред. С.Н. Авдеева. – Т. 2. – М.: Атмо, 2015. – С. 193–209 (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина).

Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. – М.: БИНОМ, 2012. – 103 с.

Банкалари Э. Легкие новорожденных / под ред. Р. Полина. – М.: Логосфера, 2015. – 672 с.

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгина Е.Н. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 20–31.

Белобородова Н.В., Тараканов В.А., Барова Н.К. Анализ причин деструктивных пневмоний у детей и возможности оптимизации антимикробной терапии // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 66–71.

Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 104–112.

Бэйкер Э., Лай Д. Респираторная медицина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 464 с. (Серия «Секреты клинических разборов»).

Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. – М.: Мед. лит., 2011. – 96 с.

Воронцов И.М., Мазурин А.В, Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – С. 376–429.

Детская анестезиология / под ред. А.Д. Кэя, Ч.Д. Фокса, Д.Х. Диаса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С.76-95.

Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 960 с.

Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю. Туберкулез у детей и подростков: учебное пособие. – М.: РУДН, 2013. – 160 с.

Лин Ю.К., Эскотт Э.Дж., Гарг К.Д. и др. Дифференциальный диагноз при КТ и МРТ – М.: Медицинская литература, 2017. – 368 с.

Линденбратен Л.Д., Наумов Л.Б. Рентгенологические синдромы и диагностика. М.: Медицина, 1972. – 472 с.

Манджони С. Секреты клинической диагностики. – М.: БИНОМ, 2014. – 864 с.

Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 24–32.

Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. № 3. – С. 74–98.

Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей. – М.: ВОЗ, 2013. – 452 с.

Педиатрия / под ред. Н.П. Шабалова. – СПб.: Спецлит, 2003. – 893 с.

Ревматические заболевания: в 3 т. – Т. II: Заболевания костей и суставов / под ред. Дж. Х. Клиппела, Дж. Х. Стоуна, Л. Дж. Кроффорд, П.Х Уайт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 520 с.

Респираторная медицина: руководство: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.

Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра, 2017. – Т. 1. – 640 с.

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.

Стома И.О. Микробиом в медицине. – М.: ГЭТАР-Медиа, 2020. – 320 с.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 480 с.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: Боргес, 2019. – 300 с.

Уорд Д., Уорд Д., Лич Р., Винер Ч. Наглядная пульмонология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 112 с.

Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. и др. Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом по материалам рекомендаций экспертной группы CHEST 2017 года // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 157–162.

Чучалин А.Г., Черняк А.В., Чикина С.Ю. и др. Функциональная диагностика в пульмонологии / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2009. – 192 с.

Шабалов Н.П. Детские болезни. – Т. 1. – СПб.: Питер, 2019. – 880 с.

Шамсиев С.Ш., Шабалов Н.П. Острые пневмонии у детей раннего возраста. – Л.: Медицина, 1986. – 318 с.

Шилдс М.Д., Доэрти Г.М. Хронический кашель у детей // Клиническая и неотложная педиатрия. Новости, мнение, обучение. – 2015. – № 1. – С. 11–20.

Штаац Г., Хоннеф Д., Пирот В., Радков Т. Лучевая диагностика. Детские болезни – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 400 с.

Юрьев В.В., Хомич М.М., Гуркина Е.Ю. и др. Пропедевтика детских болезней. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 720 с.

Abott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Rossi S.E., Suster S. Imaging of small airway diseases // J. Thorac. Imaging. – 2009. – N 24. – P. 285–298.

Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011 // Pulm. Circ. – 2011. – Vol. 1, N 2. – P. 286-298.

Dance D.R., Christofides S., Maidment A.D.A. et al. Diagnostic radiology physics. – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. – 682 p.

Deterding R.R., Brody A.S., Hagood J.S., Young L.R. Round table discussion: children's interstitial lung diseas // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2010. – Vol. 23, N 1. – P. 91–95.

Galie N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30, N20. – P. 2493–2537.

Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging // Radiology. – 2008. – Vol. 246, N 3. – P. 697–722.

Kazachkov M. Причины хронического кашля у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – Вып. 12. – М.: Медпрактика-М, 2012. – С. 39–50.

Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children / R.W. Wilmott, R. Deterding, A. Li, F. Ratjen, P. Sly, H.J. Zar, A. Bush (eds.). – 9 ed. – Elsevier, 2019.

Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. – Vol. 188, N 3. – P. 376–394.

Marcdante K.J., Kliegman R.M. Nelson Essentials of Pediatrics. – 7 ed. – Elsevier, 2015. – 754 p.

Marcus C.L. Sleep-disordered breathing in children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 164. – P. 16–30.

Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332, N 3. – P. 133–138.

Pediatric Respiratory Medicine. ERS Handbook / ed. by E. Eber, F. Midulla. – ERS, 2013. – 720 p.

Swischuk L.E. Imaging of the newborn infant, and young child. – Vol. 1. – Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004. – 435 p.

Verschakelen J.A., De Wever W. Computed tomography of the lung. A pattern approach. – Berlin: Springer, 2007. – 193 p.

Winningham P.J., Martinez-Jimenez S., Rosado-de-Christenson M.L., Betancourt S.L., Restrepo C.S., Eraso A. Bronchiolitis: a practical approach for the general radiologist // RadioGraphics. – 2017. – N 37. – P. 777–794.

Young L.R. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. URL: https://www.uptodate.com (accessed: 12.06.2021).

4.2. Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром

Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 1. – С. 21–26.

Интенсивная терапия в пульмонологии / под ред. С.А. Авдеева: в 2 т. – Т. 1. – М.: Атмосфера, 2014. – 304 с. (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина).

Литвицкий П.Ф. Патофизиология: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 422–452.

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – С. 25–112.

Хеннеси А.А.М., Джапп А.Дж. Анализ газов артериальной крови понятным языком. – М.: Практическая медицина, 2009. – 140 с.

Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7 ed. / V. Chernick, T.F. Boat, R.W. Wilmott, A. Bush (eds.). ELSEVIER, 2006. – 1111 p.

Khemari R.G., Smith L.S., Zimmerman J.J., Erickson S. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: defi nition, incidence and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group // Pediatr. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 16 (5 suppl. 1). – S23–S40.

Marcdante K.J., Kliegman R.M. Nelson Essentials of Pediatrics. – 7 ed. – Elsevier, 2015. – 754 p.

Pediatric Respiratory Medicine. ERS Handbook / ed. by E. Eber, F. Midulla. – ERS, 2013. – 720 p.

4.3. Небулайзерная терапия

Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Себекина О.В. Клиническая аллергология: избранные лекции. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 288 с.

Ингаляционная терапия / под ред. С.Н. Авдеева, В.В. Архипова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 400 с.

Интенсивная терапия в пульмонологии / под ред. С.А. Авдеева. – Т. 1. – М.: Атмосфера, 2014. – С. 115-152. (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина).

Ari A., Fink J.B. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy // Expert Rev. Respir. Med. – 2011. – Vol. 5, N 4. – P. 561–572.

4.4. Острый средний отит

Отит средний острый. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016.

Leung A.K., Wong A.H. Acute Otitis Media in Children // Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. – 2017. – Vol. 11, N. 1. – P. 32–40.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. – P. 1451–1465.

4.5. Вирусный и рецидивирующий круп

Абросимов В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс» // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 722–729.

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым обструктивным (стенозирующим) ларинготрахеитом, эпиглоттитом. – М., 2015. – 11 с.

Бродская О.Н. Дисфункция голосовых связок: концепции патогенеза и дифференциальный диагноз с бронхиальной астмой // Астма и аллергия. – 2015. – № 2. – С. 32–35.

Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Алексеева О.В. и др. Вирусный и рецидивирующий круп у детей // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 100–105.

Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей: карманный справочник. – М.: ВОЗ, 2013. – 412 с.

Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Синдром крупа у детей: предрассудки и доказательная медицина // Фарматека. – 2018. – № 1 (354). – С. 15–22.

Солдатский Ю.Л. Заболевания гортани // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 20–25.

Bell L.M. Middle respiratory tract infections // Jenson H.B., Baltimore R.S. Pediatric Infection Diseases. Principles and Practice. – Ed. 2. – Philadelphia, Saunders, 2002. – 702 p.

Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup in children // CVAJ. – 2013. – Vol. 185, N 15. – P. 1317–1323.

Westley C.R., Cotton E.K., Brooks J.G. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for thetreatment of croup // Am. J. Dis. Child. – 1978. – N 132. – P. 484–487.

4.6. Эпиглоттит (супраглоттит)

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым обструктивным (стенозирующим) ларинготрахеитом, эпиглоттитом. – М., 2015. – 11 с.

Консультант за 5 минут. Неотложная педиатрия. Доказательная медицина / под ред. Р.Дж. Хоффмана, В.Дж. Ванга. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 848 с.

Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии / под ред. В.В. Лазарева. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – С. 230–233.

4.7. Острый бронхиолит

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Современные подходы к ведению детей с острым бронхиолитом // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 339–348.

Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ковалев И.А., Солдатова И.Г. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врожденными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 101–108.

Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный

бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 67–80.

Лихорадящий ребенок: протоколы диагностики и лечения / под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. – М.: ПедиатрЪ, 2017. – С. 76–85.

Овсянников Д. Ю. Острый бронхиолит у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 75–84.

Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей. – М.: ВОЗ, 2013. – 452 с.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2012 – С. 188–196.

American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis // Pediatrics J. – 2014. – N 134. – P. 1474–1502.

4.8. Пневмонии

Внебольничная пневмония: клинические рекомендации. – М., 2018. – 98 с.

Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство. – М.: МедКом-Про, 2020 – 80 с.

Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 960 с.

Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenza в этиологии данных заболеваний // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 246–260.

Лихорадящий ребенок: протоколы диагностики и лечения / под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. – М.: ПедиатрЪ, 2017. – 320 с.

Мазур В.Г., Пестерова М.Л., Картавова В.А. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки. – СПб.: ГПМА, 2004. – 64 с.

Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей. – М.: ВОЗ, 2013. – 452 с.

Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра, 2017. – Т. 2. – С. 29–67.

Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра, 2017. – Т. 3. – С. 13–30.

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – С. 113–253.

Скугаревская И.О., Панкова Г.Ф. Клинические формы острой пневмонии у детей раннего возраста // Пневмонии у детей / под ред. С.Ю. Каганова, Ю.Е. Вельтищева. – М.: Медицина, 1995. – С. 130–154.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 480 с.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: Боргес, 2019. – 300 с.

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 461 с.

Шамсиев С.Ш., Шабалов Н.П. Острые пневмонии у детей раннего возраста. – Л.: Медицина, 1986. – 318 с.

Шройт И.Г., Василос Л.В., Козлюк А.С. Синдром заражения при респираторном микоплазмозе // Педиатрия. – 1981. – № 7. – С. 9–11.

Cocoros N.M., Kleinman K., Priebe G.P. et al. Ventilator-Associated Events in Neonates and Children-A New Paradigm // Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 44, N 1. – P. 14–22.

Cocoros N.M., Priebe G.P., Logan L.K. et al. A Pediatric Approach to Ventilator-Associated Events Surveillance // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2017. – Vol. 38, N 3. – P. 327–333.

Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C. et al. CAP in children // European respiratory monograph 63: Communityacquired pneumonia / ed. by J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. – 2014. – P. 130–139.

Vaughan D., Katkin J.P. Chronic and recurrent pneumonias in children // Semin. Respir. Infect. 2002. – Vol. 17, N 1. – P. 72–84.

4.9. Муковисцидоз

Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение системы пищеварения при муковисцидозе // Ремедиум. – 2009. – № 5. – С. 22-23.

Муковисцидоз: монография / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: Медпрактика-М, 2014. – 672 с.

Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». 2018 / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова – М.: БОРГЕС, 2018. – 356 с.

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год / под ред. Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой и др. – М.: Медпрактика-М, 2020. – 68 с.

Cystic fibrosis. Third ed. by M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. – London: Edward Arnold Ltd, 2007. – 477 p.

Dequeker E., Stuhrmann M., Morris M.A. et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders-updated European recommendations // Eur. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 17, N 1. – P. 51–65.

Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Issue 4. Art. No.: CD004197.

Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020 // Pulmonologiya. – 2021. – Vol. 31, N 2. – P. 135–146.

4.10. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит

Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Современные представления об облитерирующем бронхиолите // Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: БИНОМ, СПб.: Невский диалект, 1998. – С. 462–478.

Бойцова Е.В. Облитерирующий бронхиолит у детей // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 21–25.

Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхиолиты у детей и подростков // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 118–124.

Скворцов М.А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. – М.: Медгиз, 1946. – С. 89–121.

Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит. – М.: Научный мир, 2005. – 80 с.

Спичак Т.В. Облитерирующий бронхиолит в детском возрасте – это болезнь или синдром? // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 124–130.

Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Бронхиолиты: клиника, диагностика и лечение. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. – 68 с.

Li Y., Liu L., Qiao H. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases // BMC Pediatr. – 2014. – N 14. – P. 238.

Castro-Rodriguez J.A., Giubergia V., Fischer G.B. et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: The South American contribution // Acta Paediatrica. – 2014. – Vol. 103, N 9. – P. 913–921.

4.11. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К. и др. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы

и серия наблюдений // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 68–76.

Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Жесткова М.А. и др. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 78–87.

Deterding R.R., Pye C., Fan L.L., Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia // Pediatr Pulmonol. – 2005. – N 40. – P. 157–165.

Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T. et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy. Clinical Score and Comorbidities // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2020. – Vol. 17, N 6. – P. 724–728.

4.12. Бронхоэктазы

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: Боргес, 2019. – 300 с.

Bush A., Floto R.A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis // Respirology. – 2019. – Vol. 24, N 11. – P. 1053-1062.

Chalmers J.D., Chang A.B., Chotirmall S.H. et al. Bronchiectasis // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 45.

Chang A.B., Bell S.C., Byrnes C.A. et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand // Med. J. Aust. – 2010. – Vol. 193, N.6. – P. 356–365.

Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 866–879.

Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis // Eur Respir J. – 2021. – Vol. 58 (2): 2002990.

Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. CHEST Expert Cough Panel. Management of children with

chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. – 2017. – Vol. 151. – P. 884-890.

Coutinho D., Fernandes P., Guerra M. et al. Surgical treatment of bronchiectasis: A review of 20 years of experience // Rev. Port. Pneumol. – 2016. – Vol. 22, N 2. – P. 82–85.

Fakhoury K., Kanu A. (2021). Causes of bronchiectasis in children. UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-bronchiectasis-in-children (accessed: 20.11.2021).

Goyal V., Chang A.B. (2021). Clinical manifestations and evaluation of bronchiectasis in children. UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-bronchiectasis-in-children (accessed: 20.11.2021).

Goyal V., Grimwood K., Marchant J. et al. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease // Pediatr. Pulmonol. – 2016. – Vol. 51. – P. 450–569.

Hall-Stoodley L., Stoodley P., Kathju S. et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 65. – P. 127–145.

Kapur N., Grimwood K., Masters I.B. et al. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis // Pediatr Pulmonol. – 2012. – Vol. 47, N 3. – P. 300–307.

Lee E., Hong S.J. Pharmacotherapeutic strategies for treating bronchiectasis in pediatric patients // Expert. Opin. Pharmacother. – 2019. – Vol. 20, N 8. – P. 1025–1036.

McCallum G.B., Binks M.J. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents // Front. Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P. 27.

Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. On behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group. British Thoracic Society Guideline for non-CF bronchiectasis // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. i1–i58.

Tiddens H.A.W.M., Meerburg J.J., van der Eerden M.M., Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? // Eur. Respir. Rev. – 2020. – N 29 (156). – P. 190120.

Глава 5. Гематология и иммунология

5.1. Пропедевтика гематологических заболеваний у детей

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 1988. – 528 с.

Барычева Л.Ю., Быков В.О., Водовозова Э.В. и др. Руководство по практическим умениям педиатра / под ред. В.О. Быкова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2009. – 574 с.

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб: Фолиант, 2009. – С. 631-668.

Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. Т. 3: Механизмы развития болезней и синдромов. Кн. I: Патофизиологические основы гематологии и онкологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. – 507 с.

Интерпретация биопсий в педиатрии / под ред. А.Н. Хусейн; пер. с англ.; под ред. Ф.Г. Забозлаева. – М.: Практическая медицина, 2019. – С. 268–339.

Кисляк Н.С., Ленская Р.В. Клетки крови в норме и патологии. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.

Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.

Тейлор Р.Б. Трудный диагноз: в 2 т. – Т. 2. – М.: Медицина, 1995. – С. 533–556.

Шабалов Н.П., Неонатология: учебное пособие: в 2 т. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 220–245.

Cairo M.S., Brauho F. Blood and blood-forming tissues // Pediatrics / A.M. Randolph (ed.). – 21st ed. – New York: Graw-Hill, 2003.

Dallman P.R. Blood and blood-forming tissues // Pediatrics / A. Rudolph (ed.). – 16th ed. – New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. P. 1111.

Oski F.A., Naiman J.L. Hematological Problems in the Newborn Infant. – Philadelphia: WB Saunders, 1982.

Marcdante K.J., Kliegman R.M. Nelson Essentials of Pediatrics. – 7 ed. – Elsevier, 2015. – 754 p.

Matoth Y., Zaizor K., Varsano I. et al. Postnatal changes in some red cell parameters // Acta Paediatr Scand. – 1971. – N 60. – P. 317.

Nathan D., Oski F.A. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. – Geneva, World Health Organization, 2001. – URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html

Wintrobe M.M. Clinical Hematology. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.

5.2. Пропедевтика заболеваний лимфоидной системы у детей

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб: Фолиант, 2009. – С. 631-668.

Грачев Н.С., Новичкова Г.А., Ворожцов И.Н. и др. Клинический случай эктопии тимуса шейной локализации у ребенка 5 месяцев // Голова и шея. – 2014. – № 3. – С. 43–45.

Интерпретация биопсий в педиатрии / под ред. А.Н. Хусейн; пер. с англ.; под ред. Ф.Г. Забозлаева. – М.: Практическая медицина, 2019. – С. 268-339.

Кузьменко Л.Г., Иннам Х.С. Группировка системных спленомегалий у детей первых трех лет жизни // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 3. – С. 25–29.

Назаретян В.Г., Шашель В.А., Щеголеватая Н.Н. Анатомо-физиологические особенности системы крови и органов

кроветворения, методы обследования, семиотика изменений и нозологические формы заболеваний. – Краснодар, 2019. – 90 с.

Панферова Т.Р., Никулина А.Л., Серебрякова И.Н., Поляков В.Г. Ультразвуковая диагностика эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе у детей // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 109–114.

Роль тимуса в организме человека (физиология, патология, диагностика) / под ред. Л. Г. Кузьменко, Н. М. Киселевой. – М.: РУДН, 2018. – 156 с.

Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. – М., 2016. – 272 с.

Тейлор Р.Б. Трудный диагноз: в 2 т. – Т. 2. – М.: Медицина, 1995. – С. 452–464.

Штаанц Г., Хоннеф Д., Пирот В., Радков Т. Лучевая диагностика. Детские болезни. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 400 с.

Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. – Л.: Медицина, 1987. – 288 с.

5.3. Развитие, возрастные особенности иммунитета у детей и их клиническое значение

Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. – Т. 1: Общая патофизиология с основами иммунопатологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 656 с.

Иммунология детского возраста / под ред. А.Ю. Щербины, Е.Д. Пашанова. – М.: МЕДПРАТИКА-М., 2006. – 432 с.

Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р. Полина. – М.: Логосфера, 2013. – 408 с.

Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. – Т. 1 / под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. – М.: Медицина, 1989. – С. 6–21.

Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение // Педиатрия. – 2011. – № 90 (4). – С. 6–11.

Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – С. 7–31.

Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G. Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. – N.-Y., 1999.

Tosato F., Bucciol G., Pantano G. et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood // Cytometry. – 2015. – N 87 (1). – P. 81–85.

5.4. Анемии

Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков / под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. – М.: Конти принт, 2015. – 76 с.

Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.

Кувшинников В.А., Шенец С.Г. Апластические анемии у детей. – Минск: БГМУ, 2014. – 26 с.

Румянцев А.Г. Классификация и диагностика анемий у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 94–102.

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. – М.: Практическая медицина, 2018. – 336 с.

Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии: клиника, диагностика и лечение: учебное пособие для врачей. – М.: МИА. 2013. – 261 с.

5.5. Иммунная тробоцитопения

Масчан А.А., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей. М., 2015. – 23 с.

Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых. – 2018. – 67 с.

Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // The American Society of Hematology. Blood advances. – 2019. – N 3 (22). – P. 3780–3817.

McBride A., Nayak P., Kreychman Yu. et al. Fostamatinib disodium hexahydrate: a novel treatment for adult immune thrombocytopenia // The American journal of managed care supplement. – 2019. – N 25. – S347–S358.

5.6. Наследственные коагулопатии

Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 – 784 с.

Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.

Стуклов Н.И. Физиология и патология гемостаза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с.

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. – М.: Практическая медицина, 2018. – 336 с.

5.7. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. – М., 2020. – 102 с.

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.; Тверь: Триада, 2019. – 400 с.

Колтунов И.Е., Кешишян Р.А., Петров М.А. и др. Хирургическое лечение раневых дефектов при фульминантной пурпуре // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Костюченка. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 24–33.

Консультант за 5 минут. Неотложная педиатрия. Доказательная медицина / под ред. Р.Дж. Хоффмана, В.Дж. Ванга. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 848 с.

Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 4. – С. 353–367.

Тепаев Р.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей: диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 6. – С. 27–31.

Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Thromb // Haemost. – 1980. – N 43. – P. 28–33.

Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines // J. Thromb. Haemost. – 2013. – N 11. – P. 761–767.

5.8. Иммунодефициты

Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies // J. Clin. Immunol. – 2015. – N 35 (8). – P. 727–735.

Bradley J., McCluskey J. Clinical immunology. – Oxford, New York, Melbourne: Oxford University Press, 1997. – P. 572.

Modell V., Quinn J., Ginsberg G. et al. Modeling stratgy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement // Immunol. Res. – 2017. – N 65 (3). – P. 713–720.

ОПИСАНИЕ И ПРОГРАММА КУРСА «ПЕДИАТРИЯ»

Цель курса: получение профессиональных знаний и освоение базовых профессиональных навыков по педиатрии, неонатологии, инфекционным болезням у детей.

Для реализации данной цели в процессе изучения решаются следующие **задачи:**

1. Научить обучающихся работать с учебником, источниками информации, умению анализировать и применять на практике полученные знания для постановки диагноза и определения тактики лечения и ведения больных детей.
2. Ознакомить с современными представлениями об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, клинической и лабораторно-инструментальной диагностике, диагностических критериях, терапии и профилактике заболеваний у детей разного возраста.
3. Выработать у обучающихся практические навыки по обследованию больных, проведению дифференциального диагноза, формулировке диагноза, диагностической и терапевтической программы, интерпретации дополнительных методов обследования.

Инновационность курса:

1. Использование последних научных достижений в области педиатрии и неонатологии.
2. Ознакомление обучающихся с результатами научных исследований, выполненных авторами курса.
3. Включение подходов к диагностике и терапии заболеваний у детей, основанных на принципах доказательной медицины и персонифицированного подхода.
4. Реализация принципов интегрированного ведения болезней детского возраста ВОЗ.

5. Интерактивная форма обучения – клинические ситуационные задачи, основанные на историях болезней конкретных пациентов (case-метод).

Структура и содержание курса

4. Оториноларингология и пульмонология

4.1. Пропедевтика заболеваний органов дыхания у детей

4.1.1. Развитие, возрастные особенности органов дыхания у детей и их клиническое значение

4.1.2. Основные респираторные симптомы

4.1.3. Методика обследования и семиотика поражений органов дыхания

4.1.4. Лучевая диагностика заболеваний легких

4.1.5. Основные респираторные синдромы

4.2. Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром

4.3. Небулайзерная терапия

4.4. Острый средний отит

4.5. Вирусный и рецидивирующий круп

4.6. Эпиглоттит (супраглоттит)

4.7. Острый бронхиолит

4.8. Пневмонии

4.9. Муковисцидоз

4.10. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит

4.11. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

4.12. Бронхоэктазы

5. Гематология и иммунология

5.1. Пропедевтика гематологических заболеваний у детей

5.1.1. Развитие, возрастные особенности системы крови у детей и их клиническое значение

5.1.2. Методика обследования и семиотика поражений системы крови

5.1.3. Интерпретация общего клинического анализа крови

5.2. Пропедевтика заболеваний лимфоидной системы у детей

5.2.1. Костный мозг
5.2.2. Тимус
5.2.3. Селезенка
5.2.4. Лимфатические узлы
5.2.5. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
5.3. Развитие, возрастные особенности иммунитета у детей и их клиническое значение
5.4. Анемии
5.4.1. Классификация
5.4.2. Врожденные апластические анемии
5.4.3. Железодефицитная анемия
5.4.4. Анемия хронической болезни
5.4.5. Наследственный сфероцитоз
5.4.6. Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
5.4.7. Серповидно-клеточная анемия
5.4.8. Талассемии
5.5. Иммунная тромбоцитопения
5.6. Наследственные коагулопатии
5.6.1. Гемофилия
5.6.2. Болезнь Виллебранда
5.7. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
5.8. Иммунодефициты

Описание системы контроля знаний

Контроль знаний осуществляется с помощью балльно-рейтинговой системы. Оцениваются посещение лекции; посещение занятий и работа на занятиях (решение ситуационных задач, опрос, участие в клинических разборах больных); написание учебной истории болезни; контрольные тесты; подготовка доклада и презентаций по избранной теме и/или клиническому разбору больного.

Сведения об авторах курса

Алексеева Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Ахвердиева Фидан Этибар кызы – аспирант кафедры педиатрии РУДН.

Ашерова Ирина Карловна – доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии Центральной городской больницы г. Ярославля.

Бойцова Евгения Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней СПбГПМУ.

Гитинов Шамиль Абдулвахидович – ассистент кафедры педиатрии РУДН, заведующий отделением соматической патологии ДИКБ № 6 ДЗ г. Москвы.

Давыдова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья института подготовки медицинских кадров НМИЦ здоровья детей Минздрава России.

Даниэл-Абу Моджисола Ибитайо – ассистент кафедры педиатрии РУДН.

Дегтярева Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РУДН, заведующая кафедрой детской кардиологии ФНМО РУДН.

Жесткова Мария Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Кантемирова Марина Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Карнаушкина Мария Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева РУДН.

Карпенко Максим Александрович – ассистент кафедры педиатрии РУДН, врач-пульмонолог ДИКБ №6 ДЗ г. Москвы.

Константинова Анастасия Кирилловна – заведующая инфекционным отделением для хирургических больных Морозовской ДГКБ ДЗ г. Москвы/

Кршеминская Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Кузьменко Лариса Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РУДН.

Ларина Варвара Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Макаренко Елена Витальевна – ассистент кафедры педиатрии РУДН.

Назарова Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Новикова Юлия Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии РУДН.

Петрова Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, заведующая НИЛ физиологии и патологии новорожденных НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

Петряйкина Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии РУДН.

Поляков Антон Александрович – кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог Морозовской ДГКБ ДЗ г. Москвы.

Струтынская Анастасия Дмитриевна – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии РМАНПО.

Стуклов Николай Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН, руководитель курса гематологии;

главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России.

Фролов Павел Александрович – ассистент кафедры педиатрии РУДН, врач-пульмонолог Морозовской ДГКБ ДЗ г. Москвы.

Основные источники информации представлены в списке литературы после соответствующих разделов учебного пособия, **дополнительные источники информации** соответствуют списку использованной литературы.

Учебное издание

ПЕДИАТРИЯ

В пяти томах

ТОМ 2

Овсянников Дмитрий Юрьевич,
Бойцова Евгения Викторовна,
Стуклов Николай Игоревич и др.

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ

Тематический план изданий учебной и научной литературы 2020 г., № 32

Редактор *И.Л. Панкратова*
Технический редактор и компьютерная верстка *Н.А. Ясько*
Дизайн обложки *Ю.Н. Ефремова*

Подписано в печать 01.02.2022 г. Формат 60×84/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 34,65. Тираж 1000 экз. Заказ 1475.

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3.
Тел.: 8 (495) 955-08-74. E-mail: publishing@rudn.ru