

3

ПЕДИАТРИЯ

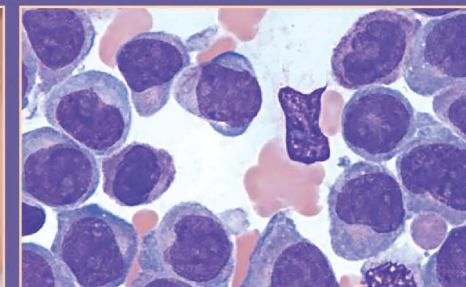
В пяти томах

Под редакцией
доктора медицинских наук Д.Ю. Овсянникова

ТОМ 3

Аллергология, онкогематология,
дерматология и неврология

ПЕДИАТРИЯ



Москва

Российский университет дружбы народов
2023

ПЕДИАТРИЯ

Учебник

В пяти томах

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

ТОМ 3

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ, ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ,
ДЕРМАТОЛОГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ**

Москва
Российский университет дружбы народов
2023

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, заведующая кафедрой педиатрии
имени академика М.Я. Студеникина лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России *С.С. Паунова*;
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии
лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова
Минздрава России *О.В. Зайцева*

Авторы:

Д.Ю. Овсянников (гл. 6, пп. 8.1, 8.2, 9.1–9.5), *О.А. Тиганова* (пп. 7.1, 7.2, 7.5),
А.В. Попа (пп. 7.3, 7.4), *Н.М. Ненашева* (п. 6.4), *О.Б. Тамразова* (гл. 8),
М.А. Абрамян (п. 9.6), *О.П. Артюков* (п. 9.1), *И.К. АшEROва* (п. 6.7),
В.В. Горев (п. 9.6), *Т.И. ЕлисеЕва* (п. 6.5), *Т.Ю. Илларионова* (п. 6.7),
М.А. Карпенко (пп. 6.2, 6.6), *Н.И. Колганова* (п. 8.1), *С.В. Красильникова* (п. 6.5),
И.В. Криеминская (пп. 9.1–9.5), *Е.В. Макаренко* (пп. 6.1, 6.2), *Р.Н. Макаренко* (п. 9.4),
Н.И. Петрук (п. 9.1), *Л.В. Пушко* (п. 6.3), *С.Е. Украинцев* (п. 6.1),
Л.А. Федорова (п. 9.1), *О.В. Халецкая* (п. 9.5), *И.О. Щедеркина* (п. 9.6)

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 3 : Аллергология, онкогематология, дерматология и невро-
логия / Д. Ю. Овсянников, О. А. Тиганова, А. В. Попа [и др.]. –
2023. – 522 с. : ил.

ISBN 978-5-209-11777-3

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. В третьем томе представлена информация по аллергологии, онкогематологии, дерматологии и неврологии. Рассмотрены современные методы диагностики и терапии аллергических заболеваний, общие вопросы их этиологии, патогенеза и профилактики. Глава по онкогематологии включает важнейшую информацию по лейкозам у детей. В главе по дерматологии описаны частые заболевания кожи и ее придатков, дифференциальная диагностика экзантем. Заключительная глава этого тома посвящена вопросам детской неврологии, в ней представлены сведения об особенностях перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей, их возможных осложнениях и последствиях, об острых нарушениях мозгового кровообращения у детей.

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

ISBN 978-5-209-11777-3 (т. 3)
ISBN 978-5-209-09652-8

© Коллектив авторов, 2023
© Овсянников Д.Ю., ред., 2023
© Оформление. Российский университет
дружбы народов, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Глава 6. Аллергология	12
6.1. Общие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, терапии и профилактики аллергических заболеваний (<i>Овсянников Д.Ю., Украинцев С.Е., Макаренко Е.В.</i>)	12
6.2. Анафилаксия (<i>Макаренко Е.В., Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю.</i>)	45
6.3. Крапивница и ангиоотек (<i>Пушко Л.В., Овсянников Д.Ю.</i>)	65
6.4. Атопический дерматит (<i>Ненашева Н.М., Овсянников Д.Ю.</i>)	86
6.5. Аллергический ринит (<i>Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Красильникова С.В.</i>)	121
6.6. Бронхиальная астма (<i>Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А.</i>)	146
6.7. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) (<i>Ашерова И.К., Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю.</i>)	190
Глава 7. Онкогематология	205
7.1. Общие вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и терапии лейкозов (<i>Тиганова О.А.</i>)	205
7.2. Острый лимфобластный лейкоз (<i>Тиганова О.А.</i>)....	237
7.3. Острые миелоидные лейкозы (<i>Попа А.В.</i>).....	251
7.4. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (<i>Попа А.В.</i>)	272
7.5. Хронический миелолейкоз (<i>Тиганова О.А.</i>).....	279
Глава 8. Дерматология	284
8.1. Пропедевтика заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки у детей.....	284

8.1.1. Развитие, возрастные особенности кожи и жировой клетчатки у детей и их клиническое значение (<i>Овсянников Д.Ю., Колганова Н.И.</i>).....	284
8.1.2. Методика обследования и семиотика поражений кожи и подкожной жировой клетчатки (<i>Овсянников Д.Ю., Колганова Н.И., Тамразова О.Б.</i>)	298
8.1.3. Дифференциальная диагностика экзантем (<i>Овсянников Д.Ю.</i>)	319
8.2. Заболевания кожи, подкожной жировой клетчатки и пупочной ранки у новорожденных и грудных детей (<i>Тамразова О.Б., Овсянников Д.Ю.</i>)	339
8.3. Заболевания сальных желез у новорожденных и грудных детей (<i>Тамразова О.Б.</i>)	353
8.4. Бактериальные инфекции кожи (пиодермии) (<i>Тамразова О.Б.</i>)	361
Глава 9. Неврология	376
9.1. Пропедевтика заболеваний нервной системы у детей (<i>Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Федорова Л.А., Кршеминская И.В., Артюков О.П.</i>)	376
9.1.1. Развитие нервной системы и органов чувств у детей	376
9.1.2. Возрастные особенности нервной системы и органов чувств у детей и их клиническое значение.....	383
9.1.3. Рефлексы новорожденных и детей первых двух лет жизни.....	390
9.1.4. Нервно-психическое развитие ребенка, особенности сна и овладение навыками.....	394
9.1.5. Оценка нервно-психического развития у детей и его задержка.....	402
9.1.6. Методика обследования и семиотика поражений нервной системы и органов чувств.....	410
9.1.7. Основные неврологические синдромы.....	439

9.2. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей (<i>Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю.</i>)	458
9.2.1. Внутрижелудочковые кровоизлияния.....	460
9.2.2. Перивентрикулярная лейкомаляция.....	463
9.3. Детский церебральный паралич (<i>Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю.</i>)	465
9.4. Гидроцефалия (<i>Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Макаренко Р.Н.</i>)	473
9.5. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (<i>Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Халецкая О.В.</i>)	477
9.6. Острые нарушения мозгового кровообращения (<i>Щедеркина И.О., Абрамян М.А., Горев В.В.</i>).....	484
Список основной использованной литературы	502
Описание и программа курса «Педиатрия»	518

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБКМ** – аллергия на белок коровьего молока
АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
АВМ – артериовенозная мальформация
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АР – аллергический ринит
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АСД – антисептик-стимулятор А.С. Дорогова
АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
АтД – атопический дерматит
АТФ – аденозинтрифосфат
АФ – анафилаксия
АФС – антифосфолипидный синдром
АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время
АШ – анафилактический шок
БА – бронхиальная астма
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ВГЧ – вирус герпеса человека
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПВ – верхняя полая вена
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПС – врожденный порок сердца
ВЧД – внутричерепное давление
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
ГИ – геморрагический инсульт

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГКС – глюкокортикостероиды
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГП – гиперсенситивный пневмонит
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДАХ – длительно действующий антихолинэргический препарат
ДДБА – длительно действующие β 2-агонисты
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСЛ – диффузионная способность легких
ДЦП – детский церебральный паралич
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗНО – злокачественные новообразования
ИГВВ – иммуноглобулин для внутривенного введения
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
ИИ – ишемический инсульт
ИЛ – интерлейкин
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
ИТБ – индекс талия/бедро
ИФА – иммуноферментный анализ
КДБА – коротко действующие β 2-агонисты
КОЕ – колониеобразующая единица
КОС – кислотно-основное состояние
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛФК – лечебная физкультура
МОБ – минимальная остаточная болезнь
МОС 25, 50 и 75 % – максимальные объемные скорости в точках 25, 50 и 75% от полного времени выдоха
МПО – миелопероксидаза

МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НФ-1 – нейрофиброматоз типа I
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы
ОЛТЭ – односторонняя латероторакальная экзантема
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОНЛЛ – острый нелимфобластный лейкоз
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОП – организирующая пневмония
ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПГГ – постгеморрагическая гидроцефалия
ПГДЖ – постгеморрагическая дилатация желудочков
ПЖК – подкожная жировая клетчатка
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
СКВ – системная красная волчанка
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ССОК – стафилококковый синдром обожженной кожи
ТГКС – топические глюкокортикостероиды
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТФРβ – трансформирующий фактор роста β
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФО – ультрафиолетовое облучение
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФЛГ – филлагрин
ФНО α – фактор некроза опухолей α
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХРС – хронический риносинусит
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЧГС – смесь на основе частично гидролизированных белков
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШИК (PAS) – реакция на гликоген
ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
АСТ – Asthma Control Test – Тест по контролю над астмой
AML – acute myeloid leukemia – острый миелоидный лейкоз
АТРА – all-trans-Retinoic acid – трансретиноевая кислота
В-ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз из В-клеток
ВФМ – Berlin – Frankfurt – Münster – Берлин – Франкфурт – Мюнстер
CD – cluster of differentiation – кластер дифференцировки
COVID-19 – COrona VIrus Disease 2019 – новая коронавирусная инфекция
DIHS – drug induced hypersensitivity syndrome – лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности
DRESS-синдром – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами
DSM – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (США)
ЕАССИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии

ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

ФАВ-классификация – Франко-американо-британская классификация лейкозов

Fc – постоянный фрагмент иммуноглобулина

FENO – fraction of exhaled nitric oxide – определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе

FISH – fluorescence in situ hybridization – флюоресцентная in situ гибридизация

GINA – Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы

HbF – фетальный гемоглобин

HEPA-фильтр – High Efficiency Particulate Air или High Efficiency Particulate Arrestance – фильтр с высокоэффективным удержанием частиц

HLA – Human Leukocyte Antigens – человеческий лейкоцитарный антиген

Ig – immunoglobulin – иммуноглобулин

IgH – immunoglobulin heavy chain – тяжелая цепь иммуноглобулина

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood – Международное исследование астмы и аллергии у детей

IQ – intelligence quotient – коэффициент интеллектуальности

KMT2A – лизин (K) – специфическая метилтрансфераза 2A

LIC – leukemia-initiating cell – клетка, инициирующая лейкемию

MART-терапия – maintenance and reliever therapy – поддерживающая и облегчающая симптомы терапия

MRSA – метициллин резистентные штаммы *S. aureus*

NARES – Non-allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome – неаллергический ринит с эозинофильным синдромом

НК-клетки – nature killer – клетки естественные киллеры

NGS – next generation sequencing – метод секвенирования нового поколения

NIAID/FAAN – National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network – Национальный институт аллергии и инфекционных болезней / Сообщество по борьбе с пищевой аллергией и анафилаксией

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

pH – pondus Hydrogenii – водородный показатель

PRACTALL – Practical Allergology Pediatric Asthma Group – практическая аллергологическая педиатрическая группа по астме

SpO₂ – peripheral saturation O₂ – периферическая сатурация (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови)

T-ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток

TCR – T-cell-receptor – Т-клеточный рецептор

Th – T-helper – Т-хелпер

TORCH-инфекции – toxoplasma, others, rubella, cytomegalovirus, herpes-инфекции – инфекции, вызванные токсоплазмой, другими инфекционными агентами, вирусом краснухи, цитомегаловирусом, герпесвирусом

Treg – регуляторные Т-лимфоциты

UAS7 – Urticaria Activity Score 7 – индекс активности крапивницы за 7 дней

WAO – World Allergy Organization – Всемирная организации по аллергии

ГЛАВА 6 АЛЛЕРГОЛОГИЯ

6.1. Общие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, терапии и профилактики аллергических заболеваний

Определения

Гиперчувствительность – нарушенная реактивность на обычные антигены окружающей среды.

Аллергия (от греч. *αλλος* – иной, *εργου* – действую) – иммунная гиперчувствительность с повреждением тканей, собирательное название группы типовых иммунопатологических процессов, развивающихся в сенсibilизированном организме генетически предрасположенных лиц в рамках вторичного иммунного ответа при контакте с антигеном, вызвавшим сенсibilизацию. Каждый из таких процессов чаще всего имеет своим итогом гиперергическое (избыточное) воспаление, сопровождающееся повреждением органов и тканей. Реакции гиперчувствительности подразделяются на реакции гиперчувствительности немедленного типа (опосредованы антителами, развиваются в срок до 30 минут) и замедленного типа (опосредованы клетками, срок развития обычно составляет 48–72 часа).

Антигены, провоцирующие аллергию, – это **аллергены**. Аллергические заболевания, связанные с гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам, называются **поллинозы**.

В соответствии с классической классификацией R. Gell и P. Coombs (1969) выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности (табл. 6.1), лежащих в основе патогенеза различных аллергических заболеваний (табл. 6.2).

Таблица 6.1

**Реакции гиперчувствительности по классификации
R. Gell и P. Coombs (1969)
[по Ярилину А.А., 2010]**

Показатели	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Название реакции	Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного типа)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Гиперчувствительность замедленного типа
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентуется антиген-презентирующими клетками
Антиген-распознающая структура	IgE-антитела	Антитела подклассов IgG1, IgG3	Обычно IgG-антитела	T-клеточный рецептор
Эффекторный механизм	Выброс активных субстанций тучными клетками	Комплементзависимый цитоллиз или активация комплемента	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточно-опосредованная реакция (эффекторы – макрофаги, T-хелперы 1-го типа)
Срок реакции на введение антигена	Ранняя фаза 10–30 минут, поздняя фаза 2 часа – 2 суток	–	3–8 часов	24–48 часов

Аллергические заболевания и лежащие в основе их патогенеза типы реакций гиперчувствительности по классификации R. Gell и P. Coombs (1969)

Реакция	Заболевания
I типа	Пищевая аллергия Атопический дерматит (острая фаза) Аллергический ринит Атопическая бронхиальная астма Крапивница Анафилаксия Аллергический бронхолегочный аспергиллез Оральный аллергический синдром Лекарственная аллергия Латексная аллергия
II типа	Хроническая аутоиммунная крапивница Лекарственная аллергия
III типа	Гемосидероз легких в результате аллергии на белок коровьего молока (синдром Хейнера, или болезнь молочных преципитатов) Сывороточная болезнь Реакция Артюса Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) Аллергический бронхолегочный аспергиллез Лекарственная аллергия
IV типа	Контактный аллергический дерматит Контактный аллергический стоматит Атопический дерматит (хроническая фаза) Мультиформная эритема Синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) Лекарственная аллергия

I тип реакций гиперчувствительности (*атопия*) характеризуется связыванием IgE с Fc-рецепторами тучных клеток. При контакте с аллергеном происходит перекрестное связывание IgE; оно вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение ими медиаторов аллергических реакций. Дегрануляция тучных клеток, помимо медиаторов аллергии,

приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Это особенно важно в случае пищевой аллергии, поскольку провоспалительные цитокины способны разрушать белки тесных соединений между эпителиоцитами ЖКТ, что приводит к повышению проницаемости эпителиального барьера, повышая риск проникновения крупных белковых молекул в подслизистый слой, инициируя или поддерживая аллергическую реакцию на эти белки. Три основных аллергических (атопических) заболевания, поэтому развивающихся у одного пациента последовательно (*«атопический марш»*), включают в себя атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР) и бронхиальную астму (БА). Данные заболевания часто сложны для диагностики, часто не распознаются своевременно. Не случайно термин «атопия», предложенный А.Ф. Кока и Р.А. Кук в 1923 г., буквально означает отсутствующее (а-) место (-top-), по-другому – «атопическая болезнь» – «странная болезнь».

Следует отметить, что концепция так называемого «атопического марша» в последние годы дополнена, поскольку стало очевидно, что далеко не у всех пациентов аллергические заболевания манифестируют в описанной выше последовательности. «Атопического марш» может включать и гастроинтестинальные проявления аллергии.

Этиология

Развитие указанных атопических заболеваний связано с комплексным воздействием эндогенных и экзогенных факторов, которые условно подразделяются на факторы риска возникновения заболевания (предрасполагающие к развитию болезни) и причинные, вызывающие заболевание у предрасположенных лиц и/или способствующие сохранению симптомов, обострению заболевания (триггеры, табл. 6.3).

Этиологические факторы atopических заболеваний у детей

Предрасполагающие (внутренние) факторы
<p>Предрасполагающие факторы для АтД, АР, БА</p> <p>Генетическая предрасположенность:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гены врожденного иммунитета и иммунорегуляции; – ген филаггрина; – гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа; – гены иммунитета кожи и слизистых оболочек <p>Роды кесаревым сечением, транзиторное тахипноэ новорожденных</p> <p>Родовая травма шейного отдела позвоночника</p> <p>Дефицит витаминов D и E</p> <p>Селективный дефицит IgA</p> <p>Вульгарный ихтиоз</p> <p>Ожирение</p> <p>Недостаточность глюкокортикостероидной функции надпочечников</p> <p>Отсутствие или малая продолжительность грудного вскармливания</p> <p>Перенесенная болезнь Кавасаки</p>
<p>Предрасполагающие факторы только для БА</p> <p>Гены, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью</p> <p>Мужской пол ребенка</p> <p>Недоношенность и малая масса (менее 2500 грамм) тела при рождении</p> <p>Новорожденный, маленький или большой для гестационного возраста</p> <p>Бронхолегочная дисплазия</p> <p>Большая прибавка массы тела в младенчестве</p> <p>Гастроэзофагеальный рефлюкс, эозинофильный эзофагит</p> <p>Целиакия</p> <p>Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев</p>
Причинные (внешние) факторы
<p>Аллергены вне жилища:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пыльца деревьев (береза, ольха, лещина, дуб, вяз, клен) – апрель-июнь; – злаковых (луговых) трав (тимофеевка, овсяница, костер, ежа, райграс, лихохвост, рожь) – июнь-июль; сорняков (лебеда, полынь, амброзия) – август-сентябрь*; – плесневые грибы (<i>Aspergillus spp.</i>, <i>Cladosporium spp.</i>) – сентябрь-октябрь* <p>Аллергены внутри жилища (бытовые):</p> <ul style="list-style-type: none"> – клещи домашней пыли (<i>Dermatophagoides farinae</i>, <i>pteronyssinus</i>); – теплокровные домашние животные (кошки, собаки и др.);

<ul style="list-style-type: none">– синантропные виды (мыши, крысы, тараканы);– плесневые грибы (<i>Aspergillus spp.</i>, <i>Penicillium spp.</i>);– сухой корм для аквариумных рыбок (рачки циклопы, дафнии);– перо/пух <p>Пищевые аллергены (коровье или козье молоко и молочные продукты; куриное яйцо, пшеница, соя, орехи, рыба; аллергены, ассоциированные с пылью, например, яблоки, орехи; аллергены, ассоциированные с природным латексом, например, бананы, авокадо, киви)</p> <p>Раннее (до 3 месяцев) искусственное или смешанное вскармливание смесями на основе цельных белков коровьего молока</p> <p>Респираторные инфекции (преимущественно вирусные)</p> <p>Курение (активное, пассивное)</p> <p>Загрязнение воздуха</p> <p>Озон</p> <p>Лекарства, в частности использование ацетаминофена (парацетамола) и антибиотиков в первые годы жизни, нестероидные противовоспалительные средства</p> <p>Вакцины</p> <p>Воздушные поллютанты (внутренние и внешние)**</p> <p>Ирританты (аэрозоли, краски)***</p> <p>Физическая нагрузка</p> <p>Изменение погоды</p> <p>Пищевые добавки</p> <p>Стресс и чрезмерные эмоциональные нагрузки</p> <p>Менструация</p>
--

* Причина сезонных обострений БА, АР, АтД, указана сезонность в средней полосе России.

** Поллютанты – антропогенные агенты, попадающие в окружающую природную среду в количествах, превышающих фоновые значения, и вызывающие ее загрязнение.

*** Ирританты – вещества, вызывающие раздражающее действие при попадании на слизистые оболочки или кожу.

Патогенез и клиническая патофизиология

Аллергический процесс последовательно проходит иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую

стадии. Данная периодизация была предложена основоположником отечественной аллергологии академиком А.Д. Адо. Результаты современных исследований позволили детализировать события аллергического ответа, происходящие на данных стадиях реакции гиперчувствительности I типа, и их участников.

Иммунологическая стадия охватывает все изменения в иммунной системе с момента первого поступления аллергена в организм до соединения эффекторов иммунного ответа (антител класса IgE) с повторно поступившим в организм аллергеном. Аэроаллергены, будучи очень мелкими частицами, преодолевают защитные барьеры дыхательных путей и взаимодействуют с клетками, пищевые аллергены поступают с пищей. Развитие различных аллергических респираторных заболеваний определяется размером аллергена (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Зависимость развития аллергических респираторных заболеваний от размеров аллергенов

Размер аллергена	Локализация воспаления	Заболевание
> 15 мкм	Слизистая оболочка носа	Аллергический ринит
5-15 мкм	Слизистая оболочка бронхов	Бронхиальная астма
< 5 мкм	Альвеолы	Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)

Антигенпрезентирующие клетки (преимущественно дендритные клетки, мигрирующие из крови в кожу и слизистые оболочки после предшествующей экспозиции аллергена) поглощают аллерген, «процессируют» его и презентуют фрагменты (эпитопы) Т-хелперам (Th) и Т-клеткам памяти. Для иммунологической регуляции течения аллергического заболевания определяющим представляется, какой тип иммунного ответа с преобладанием CD3+CD4+-лимфоцитов Th 1-го (Th1) или 2-го (Th2) типа доминирует у данного

пациента (подробнее см. параграф 5.3). Th2-девиация иммунного ответа – основная причина атопии. Цитокины (интерлейкины, ИЛ) Th2 вызывают следующие основные клеточные эффекты: пролиферацию и активацию тучных клеток (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-13); синтез IgE В-лимфоцитами (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), активацию базофилов и эозинофилов (ИЛ-5). Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют экспрессии молекулы клеточной адгезии сосудистого эндотелия 1-го класса VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) на эндотелиоцитах и приводят таким образом к миграции эозинофилов из кровеносного русла в ткани.

Кроме ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые продуцируются Th2 и регулируют эозинофильное воспаление, важным провоспалительным цитокином при атопических заболеваниях является также ИЛ-17 – продукт отдельной субпопуляции CD4+ Т-клеток Th17 (табл. 5.14, т. 2). Возможная патогенетическая роль ИЛ-17 в развитии БА включает участие в развитии бронхиальной гиперреактивности и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей. При хроническом АД участвующие в воспалении Th1 и Th17 ведут к утолщению кожи и патологической пролиферации кератиноцитов (лихенификация).

При атопических заболеваниях снижена функция регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), разновидностью которых являются Th3-лимфоциты, продуцирующие трансформирующий фактор роста β (ТФР β) и ИЛ-10, обладающие супрессорным воздействием как на Th1, так и на Th2 (рис. 5.5, т. 2). Дефицит витамина D приводит к нарушению иммунного ответа, в частности, оказывает ингибирующее действие на Treg-лимфоциты, одним из стимулов развития которых как раз и является холекальциферол. Доминирование в конце внутриутробной жизни выработки Th2 направлено на защиту плода от потенциальной токсичности Th1, поскольку ребенок несет в себе также гены отца, который иммунологически чужероден для организма женщины. Было установлено, что у женщин,

страдающих АР, легче и быстрее наступает беременность, по сравнению с женщинами, не имеющими данного заболевания. Соответственно у этих женщин чаще будут рождаться дети с АР. Высказывается предположение, что многие гены, принимающие участие в синтезе IgE и ремоделировании дыхательных путей, могут быть «законсервированными» фетальными генами, которые не были подавлены в раннем младенческом периоде. Согласно гигиенической теории, подтверждаемой эпидемиологическими данными, могут предупреждать развитие БА и других атопических заболеваний проживание в сельской местности, вагинальные роды, наличие в доме нескольких домашних животных (на первом году жизни), большие семьи, перенесенные ребенком детские инфекционные болезни, глистные инвазии, длительное грудное вскармливание, доминирование бифидо- и лактобактерий в составе микробиоты кишечника. Подавление роста эндогенной микробиоты антибиотиками, нередко назначаемых детям без показаний, может способствовать замедлению созревания Th1-ответа, повышая риск развития БА и АТД. Например, каждый курс антибактериальной терапии повышает относительный риск астмы на 15 %.

В настоящее время наряду с термином «гигиеническая гипотеза» используют термин «теория микробной депривации», что подчеркивает роль не только контакта ребенка с антигенами внешней среды, но и микробной колонизации ЖКТ. Этот взгляд можно считать вполне оправданным, поскольку ЖКТ – самый крупный иммунный орган, и от состава кишечной микробиоты в первые дни, месяцы и даже годы жизни ребенка во многом будет зависеть направленность иммунного ответа в целом. Грудное вскармливание обеспечивает адекватную колонизацию ЖКТ у младенцев благодаря наличию в составе грудного молока большого количества микробов (в том числе и тех, которые обладают способностью стимулировать пролиферацию Th1).

Дети рождаются с естественным преобладанием активности Th2, поскольку это являлось необходимым условием вынашивания беременности. После рождения иммунный ответ должен вовремя переключиться с преобладания Th2 в сторону активности Th1, осуществляющих антиинфекционную защиту. Однако у детей-аллергиков этого не происходит, что может быть связано с нарушением регуляции генов, ответственных за адекватную реакцию иммунной системы на бактериальные стимулы. Снижение активной реакции иммунитета новорожденного на бактерии внешней среды, в том числе и тех, которые колонизируют ЖКТ, способствует сохранению активности Th2 и увеличению риска развития аллергии.

Другим компонентом грудного молока, играющим важнейшую роль как в процессе колонизации ЖКТ, так и в модуляции иммунного ответа, являются олигосахариды грудного молока (не путать с отсутствующими в норме в грудном молоке галактоолигосахаридами, фруктоолигосахаридами). Помимо селективной стимуляции роста бифидобактерий олигосахариды грудного молока способны напрямую контактировать с рецепторами на поверхности иммунокомпетентных клеток, модулируя направленность их иммунологической активности. Так, в исследованиях показана отрицательная корреляция между содержанием в грудном молоке 2-фукозиллактозы и частотой развития аллергической патологии у детей. В последние годы появилась возможность введения в молочные смеси для искусственного вскармливания детей первого года жизни олигосахаридов, идентичных по структуре олигосахаридам грудного молока (2-фукозиллактозы и лакто-N-неотетразы).

Антагонизмом Th1 и Th2 объясняется низкая частота у больных с Th1-зависимыми заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания) такого Th2-зависимого заболевания, как БА или других атопических заболеваний.

Суть *патохимической стадии* заключается в образовании и выделении биологически активных медиаторов воспаления после связывания IgE с высоко аффинными рецепторами тучных клеток и базофилов. Медиаторы аллергии I типа включают в себя продукты тучных клеток, базофилов, эозинофилов (гистамин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, основной катионный протеин эозинофилов, арилсульфатаза, цитокины и др., табл. 6.5).

Таблица 6.5

Основные медиаторы анафилаксии и их функции	
Медиатор	Функция
<i>Внутригранулярные (преформированные)</i>	
Гистамин	H1-рецепторы – вазоконстрикция коронарных сосудов и кардиодепрессия; H2-рецепторы – системная вазодилатация и тахикардия; H3-рецепторы – подавление высвобождения норадреналина; H4-рецепторы – хемотаксис и высвобождение медиаторов клеток воспаления
Факторы хемотаксиса для эозинофилов и нейтрофилов	Привлечение эозинофилов и нейтрофилов
Гепарин	Активирует прекалликреин и контактную систему с последующим высвобождением брадикинина и активацией системы комплемента, образование комплекса с протеазами, предупреждение свертывания крови
Химаза	Повышение сосудистой проницаемости, усиление продукции ренина
Триптаза	Активирует систему комплемента напрямую и опосредованно через прекалликреин
<i>Вновь образующиеся из клеточных мембран</i>	
Лейкотриены (C ₄ , D ₄ , E ₄)	Увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм
Простагландины	Увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм

Медиатор	Функция
Тромбоксан А ₂	Сокращение гладких мышц, стимуляция агрегации тромбоцитов
Фактор активации тромбоцитов и ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов	Играет основную роль при анафилаксии, повышает фракцию выброса, привлекает клетки воспаления (нейтрофилы, эозинофилы), запускает локальную и системную агрегацию тромбоцитов наряду с периферической вазодилатацией и тяжелой гипотензией
Кинины	Расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров, продукции ренина

Медиаторы, участвующие в патогенезе atopических заболеваний, являются «мишенями» для терапии препаратами ингибиторами или антагонистами. Такими медиаторами являются гистамин; лейкотриены С₄, D₄, В₄; ацетилхолин; ИЛ-4; ИЛ-5; ИЛ-13; ИЛ-17; тимический стромальный лимфопоэтин. К лекарственным препаратам, активным в отношении перечисленных медиаторов, относятся соответственно антигистаминные препараты I и II поколения; антагонисты лейкотриеновых рецепторов, М-холинолитики и препараты моноклональных антител. Препараты моноклональных антител для терапии atopических заболеваний включают в себя следующие препараты:

- антагонист рецептора ИЛ-4/ИЛ-13 – дупилумаб;
- антагонисты ИЛ-5 – меполизумаб и реслизумаб;
- антагонист рецептора ИЛ-5 – бенрализумаб;
- антагонисты ИЛ-13 – лебрикизумаб, тралокинумаб;
- антагонист ИЛ-17А – секукинумаб;
- антагонист рецептора ИЛ-17А – бродалумаб;
- антагонист тимического стромального лимфопоэтина – тезепелумаб.

Патофизиологическая стадия, или стадия клинических проявлений, характеризуется патогенным действием медиаторов на клетки, ткани и органы организма. При АД это кожа, при БА это бронхи, при АР это слизистая оболочка носа.

В развитии аллергического ответа выделяют раннюю и позднюю фазы, различия клинических проявлений которых связывают с действием различных медиаторов (табл. 6.6).

Таблица 6.6

Характеристика ранней и поздней фазы аллергического ответа

Показатели	Ранняя фаза	Поздняя фаза
Начало реакции после контакта с аллергеном	Через 1–2 минуты	Через 4–6 часов
Максимум реакции	Через 15–20 минут	Через 6–8 часов
Длительность реакции	1–2 часа	8–12 часов
Участвующие в реакции клетки	Тучные клетки, базофилы	Тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, тромбоциты
Важнейшие медиаторы	Гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов	Хемотаксические медиаторы, эозинофильный катионный протеин, цитокины, адгезивные молекулы
Ведущий механизм и симптомы	Зуд при АтД, бронхоспазм при БА, зуд, чихание, ринорея при АР	Отек кожи, слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, при АР – заложенность носа, потеря обоняния
Форма заболевания (АР, БА)	Интермиттирующая	Персистирующая

Диагностика

Анамнез и оценка симптомов

Вероятность атопических заболеваний возрастает, если в анамнезе есть указания на отягощенный семейный аллергоанамнез. Атопия выявляется в высоком проценте (36 %) случаев у детей, страдающих храпом во время сна. При аспириновой астме обнаруживают полипозный риносинусит. Кроме

АтД, АР развитию БА может предшествовать коклюш, ветряная оспа, пневмония, вакцинация, рецидивирующий синдром крупа. Значимым фактором риска атопических заболеваний, особенно при неотягощенном семейном аллергоанамнезе, является кесарево сечение. При родах кесаревым сечением бактериальная колонизация новорожденного нарушается. Кроме того, при родах кесаревым сечением не происходит нормальных изменений гормонального статуса, что способствует задержке резорбции фетальной легочной жидкости, лежащей в основе транзиторного тахипноэ новорожденных – предиктора БА в последующей жизни.

При сборе анамнеза необходимо учитывать особенности течения аллергических заболеваний в зависимости от спектра сенсибилизации. Воздействие аллергенов клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* вызывает обострения во время пребывания ребенка дома, в ночное время суток. В то же время состояние ребенка может улучшиться при выезде за город или в другую квартиру.

Более тяжелое течение аллергического заболевания отмечается у детей с сенсибилизацией к плесневым грибам рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*. Аллергены их спор обнаруживаются в жилых помещениях с повышенной влажностью, иногда грибковая астма манифестирует после того, как в квартире произошло затопление. Сенсибилизация к грибам рода *Cladosporium*, *Alternaria* способствует приступам удушья, обострениям АР в сырую погоду, когда возрастает концентрация в воздухе спор плесневых грибов, или после прогулки по осеннему лесу.

Пыльцевая аллергия обостряется в период цветения деревьев и трав (табл. 6.3) и зависит от погодных условий. Так, в дождливые дни больные чувствуют себя лучше, а в сухие и жаркие дни обострения учащаются, что связано с изменением концентрации пыльцевых зерен в воздушной среде. В то же

время у больных пыльцевой астмой иногда отмечаются приступы затрудненного дыхания при употреблении в пищу продуктов, содержащих пыльцу или ее компоненты (мед, прополис и др.), также возможна перекрестная аллергия с пищевыми продуктами (синдром «пыльца–пища», табл. 6.7).

Таблица 6.7

**Перекрестная пищевая аллергия при пыльцевой сенсibilизации
[по: Клиническая аллергология и иммунология, 2009,
с дополнениями]**

Аллергия к пыльце	Виды растений	Пищевые продукты	Лекарственные растения
Деревьев	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Яблоки, груши, черешня, слива, персики, абрикосы, вишня, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, березовый сок	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковых трав	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Крупяные каши и макаронные изделия, хлеб и хлебобулочные изделия, продукты из злаков и муки	Все злаковые травы
Сорных трав	Полынь, лебеда, амброзия, подсолнечник, василек, ромашка и др.	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица, бахчевые, специи	Полынь, ромашка, календула, девясил, череда, мать-и-мачеха, подорожник и др.

Лабораторная диагностика

Маркером атопических заболеваний является эозинофилия в периферической крови, обычно умеренная (5–15 %, или $0,2-1,5 \times 10^9/\text{л}$). Во время обострения аллергического заболевания эозинофилы могут фиксироваться в органах-мишенях и в периферической крови не определяться в повышенном количестве. Повышение уровня общего IgE в сыворотке крови не

является маркером атопии. В детском возрасте различные патологические состояния, кроме атопии, могут сопровождаться повышением общего IgE (респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит, коклюш, гельминтозы и др.). Нормальный уровень общего IgE может сопровождаться повышенным уровнем специфических IgE. Определение специфических IgG-антител не имеет значения в диагностике атопических заболеваний.

Для специфической аллергологической диагностики, проводимой врачами-аллергологами, могут быть использованы как методы *in vivo* (кожное тестирование с аллергенами), так и *in vitro* (определение титра специфических IgE). Данные обследования помогают установить аллергическую (атопическую) этиологию заболевания, причинно значимые аллергены, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды (элиминационные мероприятия) и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Специфическую аллергодиагностику проводят и оценивают ее результаты на основании данных анамнеза, например связи обострения заболевания с определенным местом жительства или возникновения симптомов, сезоном года, контактом с животными и т.п.

Кожные пробы. Кожные пробы позволяют сделать немедленное диагностическое заключение, выявить специфическую сенсибилизацию организма путем введения аллергена через кожу и оценки величины и характера развивающегося при этом отека или воспалительной реакции; их диагностическая значимость сопоставима с определением специфического IgE *in vitro*. Пробы позволяют тестировать различные аллергены и безопасны, если есть полный анамнез и соблюдается инструкция по применению.

Существует ряд модификаций кожного тестирования: скарификационные пробы, пробы уколом (prick-тест), внутрикожные, аппликационные (patch-тест) пробы. При проведении кожных тестов реакция оценивается как отрицательная (–),

сомнительная (+/-), слабо положительная (+), положительная (++) , резко положительная (+++), очень резко положительная (++++). Высокой чувствительностью обладают prick-тесты. Скарификационные тесты, при которых диагностический аллерген наносится на царапины, являются до настоящего времени в РФ наиболее распространенными. Однако, отличаясь высокой специфичностью, они чаще могут давать ложно положительные реакции, в то время как отрицательные результаты тестов высоко информативны, обычно исключая возможность влияния данного аллергена на развитие заболевания. Внутрикожные тесты с неинфекционными аллергенами проводят только в случае, когда скарификационные или prick-тесты сомнительны или отрицательны.

На результаты кожных проб оказывают влияние антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты, поэтому перед постановкой кожных проб данные препараты необходимо отменить за 3–7 дней и 1 месяц соответственно.

Противопоказаниями для проведения кожных тестов являются следующие: обострение аллергического заболевания; острые интеркуррентные инфекционные заболевания; туберкулез и системные болезни соединительной ткани в периоде обострения; нервные и психические заболевания в периоде обострения; болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации; анафилактический шок на один из тестируемых аллергенов в анамнезе; беременность.

Определение аллерген-специфических антител класса IgE. Определение аллерген-специфических антител класса IgE – альтернатива кожным тестам. Исследования проводят независимо от возраста, даже у маленьких детей, на фоне терапии и при тяжелых кожных заболеваниях. Высокая концентрация специфических IgE-антител свидетельствует о клинической значимости в отношении аллергической реакции, низкие титры антител чаще всего не имеют клинического

значения. Из-за необходимости пересылки проб крови в лабораторию результаты иногда могут быть доступны только через несколько дней.

Уровень специфических IgE-антител определяется количественно (кЕ/л) или полуколичественно. В последнем случае результат оценивается в классах от 0 до 5, каждый класс имеет соответствующую клиническую трактовку:

– 0 и 1 – реакция отрицательная (классу 0 соответствует уровень специфических IgE-антител $< 0,35$ кЕ/л или МЕ/мл, классу 1 – $0,35-0,7$ кЕ/л);

– 2 – реакция сомнительная (уровень специфических IgE-антител $0,7-3,5$ кЕ/л);

– 3–5 – реакция положительная (уровень 3 – $3,5-17,5$ кЕ/л, уровень 4 – $17,5-50,0$ кЕ/л, уровень 5 – $50-100$ кЕ/л).

В настоящее время появляются тест-системы, позволяющие определять уровень специфических IgE, начиная с $0,1$ кЕ/л. В диапазоне $0,1-0,5$ кЕ/л уровень сенсибилизации очень низкий и симптомы возникают редко, однако необходимо помнить, что обнаружение аллерген-специфических антител всегда подразумевает под собой риск, который должен быть учтен. Можно предположить, что маленькие дети реагируют на низкие концентрации IgE-антител иначе, нежели взрослые.

При проведении аллергологического обследования необходимо учитывать возрастные особенности структуры сенсибилизации у детей. У детей первых лет жизни стартовой является пищевая сенсибилизация, в последующем повышается влияние ингаляционных аллергенов, а роль пищевых аллергенов снижается. Специфическая аллергодиагностика не должна проводиться во время обострения аллергического заболевания, поскольку в это время у больных в сыворотке крови часто определяются низкие значения IgE-специфических антител за счет фиксации на клетках-мишенях. После выхода больного из обострения у него, как правило, возрастает уровень IgE-антител.

Выраженность кожной реакции на аллерген или величина концентрации специфического IgE не отражают тяжесть аллергического заболевания. На основании только выявления специфического IgE назначать элиминационные мероприятия некорректно. Результаты специфической алергодиагностики всегда необходимо сопоставлять с клинико-anamnestическими данными; обнаружение аллерген-специфических IgE к какому-либо аллергену не доказывает, что именно этот аллерген ответственен за клиническую симптоматику, если нет анамнестических указаний на связь воздействия аллергена с соответствующими симптомами. В случае выявления специфических IgE-антител при отсутствии симптомов говорят о скрытой (латентной) сенсибилизации, которая в последующем может трансформироваться в клинически значимую.

Молекулярная алергодиагностика. Является третьим уровнем алергодиагностики после сбора анамнеза и определения специфических IgE или кожных проб. Молекулярная алергодиагностика – это подход, используемый для картирования аллергенной сенсибилизации пациента на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул (компонентов аллергенов) вместо экстрактов аллергенов. Она позволяет повысить точность диагноза и прогноза при аллергии и играет важную роль в трех ключевых аспектах алергодиагностики:

1) дифференциации истинной сенсибилизации и перекрестной реактивности у полисенсибилизированных пациентов;

2) в отдельных случаях оценке риска развития острых системных реакций вместо слабых и местных при пищевой аллергии, что уменьшает таким образом необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов;

3) выявлению у пациентов причинных аллергенов для АСИТ.

Технология чипов с иммобилизованными аллергенами на твердой фазе (англ. Immuno Solid-phase Allergen Chip,

ISAC) – это самая полноценная платформа, доступная на данном этапе, включающая в себя технологию биочипов для определения количества специфических IgE против более чем ста аллергенных молекул в одном исследовании.

Общие принципы терапии

В целом терапия аллергических заболеваний предусматривает:

- элиминационные мероприятия, направленные на прекращение/ограничение контакта с аллергеном (особенно важно при анафилаксии);
- терапию обострения/неотложную терапию;
- базисную противовоспалительную контролируемую симптомы хронического аллергического заболевания терапию;
- АСИТ;
- обучение родителей и пациентов.

Методом этиологического лечения пищевой аллергии является исключение из питания причинно значимых продуктов. Перечень данных продуктов должен быть подтвержден результатами специфической аллергодиагностики, пищевым провокационным тестированием, проводимыми аллергологом. Элиминационная диета должна сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка, так как ее осложнением может быть недостаточность питания.

Диетотерапия пищевой аллергии включает три этапа: диагностический, лечебную элиминационную диету (от 6 до 12 месяцев в зависимости от тяжести пищевой аллергии), расширение рациона. Для детей с пищевой аллергией, находящихся на грудном вскармливании, необходимо максимальное по продолжительности и объему сохранение грудного вскармливания. Детям с аллергией на белки коровьего молока (АБКМ) рекомендовано использовать в рационе специализированные смеси на основе высокогидролизованного

молочного белка или аминокислот (в зависимости от тяжести). При АБКМ не рекомендовано, не обосновано и не эффективно назначение смесей на основе частично (умеренно) гидролизованного белка, сои, смесей на основе козьего молока, молока других млекопитающих, безлактозных и низколактозных молочных смесей, напитков из сои, риса, кокоса, миндаля. Рекомендуемые сроки введения прикорма больным, страдающим пищевой аллергией, не отличаются от таковых у здоровых детей.

Важным решением в ходе планирования диетотерапии АБКМ у детей первого года жизни является выбор лечебной смеси. Источник гидролизованного белка (сывороточные белки или казеины) в целом не влияет на эффективность диетотерапии. Во многом процесс подбора лечебной смеси является индивидуальным, хотя существуют общие правила. В самых тяжелых случаях, в том числе с анафилактическими реакциями, стартовым продуктом для диетотерапии АБКМ являются аминокислотные смеси. Белковый компонент в них представлен набором изолированных аминокислот, которые не обладают аллергенным потенциалом.

На этапе диетодиагностики важно выбрать смесь, эффективность которой будет соответствовать современным требованиям, предъявляемым к лечебным гипоаллергенным смесям (переносимость как минимум у 90 % детей с подтвержденной АБКМ). На дальнейших этапах диетотерапии к значимости белкового компонента лечебной смеси добавляются функциональные преимущества других ее компонентов. Улучшают барьерную функцию ЖКТ нуклеотиды. К компонентам детских молочных смесей, обладающих доказанным противовоспалительным потенциалом, относят гамма-линоленовую жирную кислоту и докозагексаеновую кислоту – длинноцепочечную полиненасыщенную кислоту из семейства омега-6 жирных кислот. Было установлено, что обогащение рациона пациентов с АД данными жирными кислотами приводило к уменьшению выраженности симптомов.

Эффективное купирование симптомов аллергического заболевания является основной, но не единственной целью диетотерапии АБКМ. Пищевая аллергия, особенно при наличии гастроинтестинальных ее проявлений, является серьезным фактором риска развития симптомов нутритивной недостаточности. Важно помнить, что для детей первых месяцев и лет жизни важно обеспечивать адекватные темпы роста. Это является одной из основных причин, по которым для детей с пищевой аллергией, находящимся на грудном вскармливании, не рекомендуется отмена грудного молока – напротив, все согласительные документы настаивают на сохранении максимального объема грудного молока в рационе ребенка, при назначении диеты кормящей женщине, предполагающей исключение из ее рациона причинно значимых аллергенов (в первую очередь всех продуктов, содержащих белки коровьего молока).

С точки зрения белкового компонента грудное молоко представляет собой субстрат с преобладанием сывороточных белков, причем это справедливо для всех стадий лактации. Сывороточные белки по своему аминокислотному профилю ближе к аминокислотам мышечной ткани и, в сравнении с казеинами, содержат больше аминокислот с анаболическим потенциалом. Напротив, казеины способствуют накоплению жировой ткани, при этом негативно влияя на накопление тощей массы. Таким образом, выбор лечебного гидролизата с точки зрения белкового компонента должен, помимо соответствия критериям гипоаллергенности, учитывать и нутритивные особенности. Примером смеси, в состав которой входят нуклеотиды, гамма-линоленовая и докозагексаеновая кислоты, а белковый компонент представлен 100 % высокогидролизован-ными сывороточными белками, является смесь NAN EXPERTpro АНТИАЛЛЕРГИЯ (Nestle, Германия).

Важным вопросом диетотерапии АБКМ является определение объективных маркеров эффективности проводимой диетотерапии в дополнение к динамике клинических

проявлений. Для оценки состоятельности эпителиального барьера кишечника можно использовать измерение уровня фекального зонулина. Повышение уровня зонулина в кале может свидетельствовать о повышении проницаемости эпителиального барьера. Уровень воспаления в кишечнике также отражает активность текущего аллергического процесса и может использоваться для оценки степени тяжести заболевания, успешности проводимой диетотерапии АБКМ. Наиболее часто с этой целью используется определение уровня фекального кальпротектина. На начальных этапах диетотерапии стойкое уменьшение в динамике уровней зонулина и кальпротектина свидетельствует о правильной выбранной тактике диетотерапии. Определение зонулина и фекального кальпротектина в динамике диетотерапии может позволить объективизировать сроки элиминации, принять решение о возможности перевода ребенка на этап расширения рациона, при этом требование к минимальной продолжительности периода элиминации в течение 6 месяцев не изменяется.

Медикаментозная терапия аллергических заболеваний включает антимадиаторные (антигистаминные, антилейкотриеновые) препараты, глюкокортикостероиды (топические, системные), препараты биологической терапии (моноклональные антитела). Каждая из перечисленных групп препаратов используется при определенных заболеваниях (табл. 6.8).

Таблица 6.8

Медикаментозная терапия аллергических заболеваний

Препараты	Заболевания
Антимадиаторные препараты	
Антигистаминные	Атопический дерматит (антигистаминные препараты II поколения) Зуд при атопическом дерматите (антигистаминные препараты I поколения) Крапивница Аллергический ринит

Препараты	Заболевания
Глюкокортикостероиды	
Антагонисты рецепторов лейкотриенов	Аллергический ринит Бронхиальная астма, сочетание астмы с аллергическим ринитом Крапивница
Топические	Атопический дерматит Контактный аллергический дерматит Аллергический ринит Бронхиальная астма
Системные	Обострение бронхиальной астмы Аллергический бронхолегочный аспергиллез Бифазная анафилаксия Крапивница Аллергический ангионевротический отек Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) Синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)
Препараты биологической терапии	
Омализумаб	Бронхиальная астма Хроническая идиопатическая крапивница Аллергический ринит Полипоз носа
Меполизумаб	Бронхиальная астма Полипоз носа
Дупилумаб	Бронхиальная астма Хронический риносинусит с полипозом носа Атопический дерматит
Тезепелумаб	Бронхиальная астма

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия (синоним: аллерговакцинация) – основной метод патогенетического лечения атопии, направленный на IgE-опосредованный механизм аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена,

ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента. Для АСИТ применяются стандартизированные пыльцевые аллергены, аллергены клещей домашней пыли в виде растворов для кожного скарификационного нанесения, ргіск-теста и подкожного введения, капель для подъязычного (сублингвального) введения.

Эффективность АСИТ при аллергических заболеваниях выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов после экспозиции аллергена. После проведения АСИТ отмечается уменьшение продолжительности обострения АР, БА, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. АСИТ – единственный метод терапии, обладающий длительным профилактическим эффектом после завершения курса, позволяющий предупредить трансформацию АР в БА, остановив, таким образом, атопический марш, а также предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента (сенсibilизация).

Под действием АСИТ происходит изменение соотношения Т-хелперов в сторону Th1 и угнетение Th2, подавление продукции ИЛ-4 и IgE, увеличение продукции противовоспалительного ИЛ-10, продукта Th3, ответственного за индукцию иммунологической толерантности (рис. 5.5, т. 2). АСИТ действует как на раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышенной чувствительностью к медиаторам аллергии. Происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления.

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами-иммунологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара, в которых имеются необходимые средства не только для проведения АСИТ, но и купирования побочных реакций,

если они возникают (анафилактического шока). Врач-педиатр должен направить пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или подозрением на такой диагноз к врачу аллергологу-иммунологу для решения вопроса о проведении АСИТ. АСИТ у детей более эффективна, чем у взрослых. Врач должен объяснить родителям и ребенку характер течения заболевания, высокую эффективность АСИТ, ее безопасность и необходимость раннего начала, что позволяет изменить естественное течение АР и БА.

АСИТ назначают при выполнении следующих условий:

- доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше, результаты молекулярной аллергодиагностики);

- убедительно доказанная причинно-следственная связь контакта с выявленным при аллергологическом обследовании аллергеном с развитием клинических симптомов;

- до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;

- должны быть учтены и, при необходимости, купированы симптомы интеркуррентных болезней.

АСИТ показана:

- больным, имеющим риноконъюнктивальные симптомы (АР, аллергический конъюнктивит);

- детям старше 5 лет с контролируемым течением атопической БА, легкой и среднетяжелой степени тяжести, находящимся на 1–3-й ступенях терапии (по GINA), при показателях ОФV₁ более 80 % от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии;

- пациентам, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергена и фармакотерапии;

- пациентам с наличием сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пылевцевым аллергенам, контакт с

которыми вызывает обострение АтД и/или респираторные проявления в виде АР, БА;

– пациентам, отказывающимся от длительного приема фармакологических препаратов;

– пациентам, у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты.

Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) подразделяют клинические противопоказания для АСИТ при респираторной аллергии на абсолютные и относительные (табл. 6.9).

Таблица 6.9

**Клинические противопоказания для АСИТ
при респираторной аллергии
[Pitsios С. с соавт., 2015]**

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Детский возраст до 2-х лет Беременность (противопоказано начинать АСИТ) Плохо контролируемая или неконтролируемая БА Аутоиммунные заболевания в активной форме СПИД Злокачественные новообразования	Детский возраст (2–5 лет) Частично контролируемая БА Аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии Терапия β-блокаторами Сердечно-сосудистые заболевания ВИЧ-инфекция

Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ включают в себя повреждения слизистой оболочки ротовой полости.

Профилактика

У детей «окно возможностей» по профилактике аллергических заболеваний существует в утробе матери и в начале жизни, но исследования, касающиеся вмешательств в этих

периодах, ограничены. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику аллергических заболеваний.

Первичная профилактика. Направлена на предотвращение развития аллергических заболеваний. Текущие рекомендации по первичной профилактике аллергических заболеваний у детей с доказанной эффективностью следующие:

- избегать воздействия табачного дыма во время беременности и после рождения;
- исключить оперативное родоразрешение «по желанию женщины», без медицинских показаний;
- рекомендовать длительное грудное вскармливание при условии своевременного введения прикорма;
- при объективно обоснованной необходимости докорма, особенно детей из группы риска, использовать только смеси на основе частично-гидролизированных белков с доказанной клинической эффективностью;
- в случаях, когда это возможно, избегать частого использования ацетаминофена (парацетамола) и антибиотиков, особенно в течение первого года жизни.

Прикорм необходимо начать вводить в возрасте между 17 и 26 неделями жизни. Согласно рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) 2014 г. в отношении влияния введения прикорма на развитие аллергии:

- нет необходимости избегать введения прикорма после 4 месяцев;
- нет свидетельств в пользу рекомендаций об избегании или поощрении введения потенциально аллергенных продуктов после 4 месяцев вне зависимости от наследственной отягощенности анамнеза по аллергии;
- позднее введение прикорма (после 6 месяцев) не снижает риск атопии, даже может его повысить.

Такие мероприятия, как гипоаллергенная диета матери во время беременности или кормления грудью, прием витамина

D (что не исключает необходимость дотации витамина D всем детям первого года жизни в соответствии с утвержденными рекомендациями), не имеют доказательств в отношении снижения частоты аллергических заболеваний у детей и не рекомендуются.

Учитывая, что для детей первого года жизни наиболее частым аллергеном являются белки коровьего молока, первичная профилактика аллергии должна включать в себя мероприятия по предупреждению развития сенсибилизации к белкам коровьего молока. Необходимость смешанного или искусственного вскармливания, особенно в первые месяцы жизни ребенка, требует взвешенного подхода к выбору детской молочной смеси, особенно у детей с наследственной отягощенностью по формированию аллергического фенотипа. Использование с этой целью смесей на основе частично гидролизованных белков (ЧГС) основано на концепции формирования физиологического феномена оральной толерантности. Принципиальная возможность формирования оральной толерантности к белкам коровьего молока с помощью частично гидролизованных белков коровьего молока описана еще в научных исследованиях прошлого века.

В современных условиях на рынке представлено большое количество ЧГС, позиционируемых как продукты для «профилактики аллергии». Тем не менее некоторые исследования последних лет не поддерживают идею использования гидролизованных смесей для снижения риска формирования аллергии у детей, что базируется на результатах систематических обзоров и метаанализов. Следует, однако, отметить, что в эти работы были включены исследования смесей разных производителей, отличающиеся источником белка и методикой гидролиза, а также смеси с разной степенью гидролиза белка, что не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности конкретной ЧГС. Эта особенность упомянутых метаанализов легла в основу критической их оценки со стороны некоторых международных экспертов. При этом необходимость оценки

профилактической эффективности каждой конкретной ЧГС отражена в современных Европейских регуляторных документах, вступивших в силу в феврале 2020 г. Согласно этим документам, характеристика смеси, основанная лишь на степени гидролиза белка, не является достаточным основанием для констатации клинической эффективности продукта в части снижения риска развития аллергии. Для подтверждения профилактической эффективности смеси необходимо проведение клинических исследований, подтверждающих, способна ли та или иная смесь, и до какой степени, снижать риск развития симптомов аллергии как в краткосрочном, так и в отдаленном катамнезе у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, не получающих исключительно грудное вскармливание. В этом же документе подробно прописаны и требования, предъявляемые к белковому компоненту ЧГС, предназначенных для профилактики аллергии, поскольку клиническая эффективность ЧГС зависит от источника белка, степени и методики его гидролиза.

Следует отметить, что одна из ЧГС, представленных на рынке, обладает серьезной клинической доказательной базой, заслуживающей отдельного упоминания. Детская молочная смесь NAN[®] HA 1 (Nestle) объективно обладает самым большим арсеналом клинических исследований, в которых была продемонстрирована ее эффективность в снижении риска развития АД у детей из группы риска по формированию аллергической патологии. Доказательная база для этой смеси включает в себя клинические исследования как с участием детей из группы риска, так и у детей из общей популяции, 3 метаанализа, а также результаты крупнейшего в мире исследования GINI с катамнезом продолжительностью более 20 лет.

Раннее добавление в рацион наиболее значимых пищевых аллергенов может обладать протективным эффектом в отношении пищевой аллергии. Доказательства были получены в отношении арахиса, рекомендуются мягкое арахисовое масло

или арахисовая мука из расчета 6–7 грамм белка арахиса в неделю в 3 введения детям в возрасте старше 4 месяцев из групп риска при отрицательных или слабо положительных результатах аллерготестирования под наблюдением аллерголога.

Средиземноморская диета в детском возрасте с высоким содержанием антиоксидантов, клетчатки, цельного зерна, мононенасыщенных и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот ассоциируется с низким уровнем Th2-воспаления и также может обладать протективным эффектом в отношении атопических заболеваний.

Изучается применение отдельных штаммов бифидо- и лактобактерий у беременных, кормящих женщин и новорожденных с целью уменьшения риска аллергических заболеваний.

Снижению частоты развития БА может способствовать иммунопрофилактика инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, с помощью паливизумаба.

Вторичная профилактика. Направлена на предотвращение манифестации более тяжелой аллергической болезни или ее более тяжелого течения у сенсibilизированных лиц и включает следующие мероприятия:

- ранняя идентификация сенсibilизации, контроль за состоянием окружающей среды, элиминационные мероприятия, элиминационная диета;

- АСИТ;

- профилактика ОРЗ как триггеров аллергии, например, с помощью бактериальных лизатов;

- образовательные программы.

У пациента необходимо идентифицировать (доказать) конкретные специфические (аллергены) и неспецифические триггеры (например, табачный дым), чтобы в последующем больной избегал контакта с ними. Аллергологическое тестирование необходимо осуществлять до начала каких-либо элиминационных мероприятий, связанных с окружающей средой. Все элиминационные мероприятия должны иметь

персонифицированный характер и проводится на основании результатов аллергологического обследования с учетом данных анамнеза. Врачам, родителям и пациентам следует применять решительные меры, направленные на предотвращение контакта детей с табачным дымом, а также следует попытаться снизить воздействие других домашних и уличных поллютантов.

Элиминационные мероприятия по уменьшению воздействия клещей домашней пыли с доказанной эффективностью:

- использование чехлов из непроницаемых для клещей домашней пыли тканей;
- замена ковров и ковровых покрытий на линолеум или паркет, занавесок в спальне на моющиеся жалюзи, мебели с тканевым покрытием на моющуюся кожаную или виниловую, снятие настенных ковров в спальне;
- применение акарицидов, использование пылесосов с HEPA-фильтром (англ. – High Efficiency Particulate Air или High Efficiency Particulate Arrestance – высокоэффективное удержание частиц) и двойным пылесборником.

Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с пылью:

- проветривание помещений в часы, когда концентрация пыльцы в воздухе наименьшая (например, вечером) и закрытие окон днем в пик поллинии;
- ношение обычных или солнцезащитных очков, маски или фильтра, защищающих нос и рот;
- исключение контактов с травой;
- исключение из питания пищевых продуктов с перекрестной аллергенной реактивностью, отказ от использования для лечения фитопрепаратов, от применения косметических средств на растительной основе.

Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с аллергенами грибов:

- использовать обогреватели, кондиционеры, вентиляторы для создания влажности 50 % и ниже;

- использовать противогрибковые средства для обработки поверхностей в ванной комнате и других помещениях для уничтожения грибов;
- устранять любые протечки воды в доме для предотвращения высокой влажности и появления пятен плесени;
- не принимать участие в садовых работах осенью и весной, так как лежалые листья и трава служат источником плесневых грибов в воздухе, воздерживаться от посещения леса в этот период;
- отказ от комнатных растений, так как в горшках растут плесневые грибы.

При аллергии на домашних животных рекомендуется удаление животного, ограничение контактов, частое мытье, использование HEPA-фильтров.

В щадящем образе жизни больного с аллергическим заболеванием имеет значение исключение из диеты ряда продуктов, содержащих раздражающие компоненты, способные за счет неспецифических механизмов спровоцировать приступ удушья, в частности содержащих пищевые консерванты E220, E221, E222, E102. Вместе с тем в целом данные об эффективности элиминационных мероприятий у больных с аллергическими заболеваниями противоречивы.

Третичная профилактика. Основная цель третичной профилактики – предупреждение тяжелого рецидивирующего течения АгД, АР, БА. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается у хорошо обученного пациента с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов базисной терапии и терапии при обострении заболевания, элиминацией аллергенов, уменьшением воздействия других триггеров.

Рекомендуемая литература

1. Аллергология и иммунология: практические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хайтова. – М.: ПедиатрЪ, 2020. – 512 с.

2. Бронхиальная астма, аллергические и иммунологические заболевания во время беременности: клиническое руководство / под ред. Дж.А. Намази, М. Шатла. – М.: Атмосфера, 2020. – 248 с.

3. Клиническая аллергология: руководство / под ред. П.К. Ведантана, Г.С. Нельсона, Ш.Н. Агаше, П.А. Махеша, Р. Катизля; пер. с англ.; под ред. Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 7–592, 609–669.

4. Мачарадзе Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 392 с.

5. Приходченко Н.Г., Самаль Т.Н., Украинцев С.Е., Доготарь О.С. Ступенчатая диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока: новая стратегия безопасной смены этапов // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 14–22.

6. Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 227–314.

6.2. Анафилаксия

Определения

Анафилаксия (АФ) – это тяжелая, потенциально летальная системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым возникновением жизнеугрожающих симптомов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем и обычно сопровождается поражениями кожи и слизистых оболочек. АФ часто скрывается под «масками» других патологических состояний, поэтому крайне важна настороженность относительно данного диагноза.

Впервые АФ была описана в 1901 г. французскими физиологами Ш. Рише и П. Портье, которые изучали свойства экстракта яда морской анемоны на собаках. В результате

исследования было обнаружено, что при повторном введении у животных отмечается повышенная чувствительность к яду, приводящая к смерти. Данный феномен получил название «анафилаксия» (греч. *ἀνά* – против и *φύλαξις* – защита, беззащитность). В 1913 г. Ш. Рише получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие данного феномена.

Самым тяжелым вариантом течения АФ является ***анафилактический шок (АШ)***. Это патологическое состояние, обусловленное острой аллергической реакцией немедленного типа в ответ на введение аллергена, которая сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями (снижение систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт. ст. у подростков и взрослых, или на 30 % от исходного уровня), а также поражением других органов и систем. В педиатрической практике выделение степени тяжести АШ, характера течения и варианта по доминирующей клинической симптоматике проблематично. Как правило, у детей ориентируются на быстро нарастающую тахикардию, являющуюся первым признаком гипотонии, и уровень снижения систолического АД в соответствии с возрастом ребенка.

Эпидемиология

За последние годы отмечается увеличение роста аллергических заболеваний, в том числе и АФ. Показатели распространенности АФ у детей варьируют в достаточно широких пределах – от 1 до 761 случаев на 100 000 человек в год, частота АФ колеблется от 0,04 до 1,8 %. Одной из причин такого разброса является возраст пациентов, включенных в исследование. По данным большинства наблюдений, чем меньше возраст пациентов, тем более высоки показатели частоты АФ. Вариабельность этого показателя у детей может быть связана и с другими факторами: полом ребенка (до 10 лет мальчики страдают АФ чаще девочек, после 10 лет показатели выравниваются), этническими характеристиками и местом

проживания пациентов (азиаты, живущие в Европе более предрасположены к АФ), особенностями возраст-зависимых триггеров анафилактических реакций (пищевая аллергия наиболее характерна для детей раннего возраста, а для подростков – лекарственная аллергия).

Этиология и патогенез

Наиболее распространенной и значимой причиной АФ у детей является пищевая аллергия (до 81 % случаев), реже причинами АФ в детском возрасте являются лекарственные препараты, укусы и укусы насекомых, в 24–26 % случаев причину установить не удастся (идиопатическая АФ).

В основе патогенеза всех проявлений АФ лежат два пути активации эффекторных клеток (тучные клетки, базофилы, моноциты, макрофаги, тромбоциты, нейтрофилы и др.): иммунный (IgE- и не-IgE-опосредованный) и неиммунный (табл. 6.10). За счет данных механизмов происходит высвобождение преформированных медиаторов, таких как гистамин, гепарин, триптаза, химаза. К вновь образующимся медиаторам относятся фактор активации тромбоцитов (ФАТ), ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, возможна активация калликреин-кининовой системы.

Важную роль в развитии симптомов и тяжести АФ играет ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). Снижение уровня АПФ в сыворотке крови повышает риск развития тяжелого течения АФ. Установлена взаимосвязь клинической картины и тяжести анафилактических реакций с транскрипционной активностью гена ацетилгидролазы ФАТ *PLA2G7* и гена АПФ *ACE* в клетках крови пациентов с пищевой АФ (вне эпизода анафилактической реакции). Доказано, что снижение или отсутствие экспрессии данных генов вне анафилактической реакции является биомаркером тяжелой АФ. В табл. 6.11 приведены основные триггеры АФ с учетом патофизиологических механизмов.

Таблица 6.10

**Характеристика различных механизмов патогенеза анафилактики
[по Пампуре А.Н. с соавт., 2020, с дополнениями]**

Вид АФ	Механизм
Иммунная («аллергическая»)	IgE – опосредованная (вовлечение IgE с развитием аллергической реакции немедленного типа)
	Не-IgE – опосредованная (IgG-опосредованная реакция – аллерген связывается с IgG, образуются иммунные комплексы, которые взаимодействуют с Fc-рецепторами моноцитов/макрофагов)
Неиммунная («неаллергическая»)	Прямая активация тучных клеток (непосредственное воздействие аллергена на тучную клетку и базофилы путем различных механизмов – блокада циклооксигеназы, FcεRI – опосредованная активация и др.) Комплемент-зависимая АФ – индукция аллергеном выработки анафилатоксинов (C3a, C4a, C5a), которые активируют соответствующие рецепторы на эффекторных клетках (базофилы, тучные клетки, моноциты и др.)
Идиопатическая	Механизм не известен

Примечания: C3a, C4a, C5a – компоненты комплемента, FcεRI – высокоаффинный рецептор на тучных клетках и базофилах, отвечает за проведение сигнала внутрь клетки.

Таблица 6.11

Триггеры анафилактики

Триггер	Патофизиологический механизм
Продукты питания Коровье и козье молоко, яйца, куриное мясо, говядина, орехи (кедровые орехи, кешью, грецкие орехи), бобовые (арахис, соя), рыба, морепродукты (моллюски, креветки), зерновые (пшеница, ячмень, гречиха), фрукты (косточковые)	IgE-опосредованный механизм
Лекарственные препараты Антибиотики (особенно при в/в введении): пенициллин, ванкомицин, фторхинолоны, сульфаты, НПВС, аспирин, нейромышечные миорелаксанты, кортикостероиды, рентгеноконтрастные вещества,	IgE-опосредованный механизм, IgG-опосредованный механизм, активация системы комплемента,

Триггер	Патофизиологический механизм
высокомолекулярный декстран, амфифильные липиды, полиэтиленгликоль, опиоиды, таксаны, платина и другие представители химиопрепаратов, сульфатированный гепарин	прямая активация тучных клеток
Биологические препараты и жидкости Сыворотки (против яда змеи, антирабическая, противостолбнячная), ИГВВ, антилимфоцитарный глобулин, вакцины, аллергены для АСИТ, моноклональные антитела (ритуксимаб, инфликсимаб, сетуксимаб, предположительно омализумаб), ботулотоксин, слюна скорпионов и змей, гормоны (прогестерон, эстроген), посткоитальная АФ (семенная жидкость); препараты крови, натуральный латекс	IgE-опосредованный механизм, IgG-опосредованный механизм
Яды и укусы насекомых Перепончатокрылые (<i>Hymenoptera</i> – огненные муравьи, пчелы, осы, шершни и др.), комары, мошка	IgE-опосредованный механизм
Физическая нагрузка , которая осуществляется через 2-4 часа после употребления возможного аллергенного продукта (ко-триггера – пшеница, орехи, бобовые, морепродукты, молоко, рыба и др.), может спровоцировать пищузависимую АФ, индуцированную физической нагрузкой, либо физическая нагрузка без ко-триггера	IgE-опосредованный механизм
Физические факторы Холод, жара, ультрафиолетовое излучение	IgE-опосредованный механизм

Воздействие медиаторов АФ (табл. 6.5) приводит к повышению сосудистой проницаемости, артериальной и венозной вазодилатации, снижению преднагрузки (количество крови в желудочке перед сокращением) и, как следствие, недостаточной перфузии органов и тканей. С точки зрения патогенеза, АШ, как и септический, является распределительным (дистрибутивным).

Классификация

В соответствии с современной номенклатурой аллергических реакций Всемирной организации аллергии (World Allergy Organization, WAO) предлагается выделять следующие виды АФ.

1. *В зависимости от патогенеза анафилактических реакций:*

- иммунная (IgE-опосредованная и не-IgE-опосредованная);
- неиммунная;
- идиопатическая (причина и патогенез не известны).

2. *В зависимости от этиологического триггера:*

- пищевая, лекарственная, латекс-индуцированная, инсектная;
- индуцированная физической нагрузкой или физическими факторами;
- идиопатическая.

3. *В зависимости от тяжести течения выделяют три степени тяжести АФ* (табл. 6.12).

4. *В зависимости от особенностей характера течения АФ* выделяют:

- Затяжной характер течения (продленная АФ) – выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект, при этом анафилактическая реакция продолжается в течение длительного времени (от часов до нескольких суток и, в исключительных случаях, недель). Данное течение характерно для АФ вследствие введения лекарственных средств пролонгированного действия.

- Рецидивирующее течение (бифазная АФ) характеризуется повторным развитием симптомов АФ, после их исчезновения, без повторного воздействия аллергена. Время между

начальной реакцией и второй волной может составлять от 1 до 72 часов.

- Рефрактерная АФ характеризуется резистентностью к терапии катехоламинами (перенасыщение и потеря чувствительности адренергических рецепторов), необходимо использовать другие вазоконстрикторы (вазопрессин и др.), требует срочного перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

- Возвратная АФ – проявляется множественными эпизодами анафилактических реакций, возникающих в определенное время с положительным эффектом на терапию эпинефрином.

Таблица 6.12

Критерии тяжести анафилаксии

Локализация симптомов	Степень тяжести		
	1	2	3
Кожа	Внезапный зуд глаз и носа. Генерализованный зуд, эритема, крапивница, ангиоотек		
Желудочно-кишечный тракт	Оральный зуд, чувство покалывания во рту, незначительный отек губ, тошнота и/или рвота, умеренные боли в животе	+ выраженные приступообразные боли в животе, диарея, повторяющаяся рвота	+ непроизвольная дефекация
Респираторный тракт	Заложенность носа и/или ринорея, чувство зуда в горле или удушье, стеснение в груди	+ дисфония, «лающий» кашель, нарушение глотания, стридор, одышка, приглушенный голос, хрипы	+ цианоз или SpO ₂ < 92 %, остановка дыхания
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия (повышение числа сердечных сокращений более чем на 15 ударов/мин)		Гипотензия и/или коллапс, аритмия, выраженная брадикардия и/или остановка сердца
ЦНС	Изменение активности, чувство тревоги, усталость	Спутанность сознания, страх смерти, сонливость	Потеря сознания

Клиническая картина

Клиническая картина АФ различна, имеет множество «масок», а ее манифестация, тяжесть и длительность течения могут варьировать, вплоть до спонтанного разрешения. АФ может проявлять себя различными комбинациями симптомов, представленных в табл. 6.13.

Таблица 6.13

Симптомы и признаки анафилаксии
[Фомина Д.С. с соавт., 2017, с дополнениями]

Кожные покровы
Ощущение тепла, жара, покраснение, зуд (может появиться в определенных зонах – наружный слуховой проход, ладони, стопы, паховые области), крапивница, ангионевротический отек, полиморфная сыпь, эрекция волосяных луковиц («волосы дыбом»)
Ротовая полость
Зуд и покалывание губ, языка и неба
Отек губ, языка, небного язычка, металлический привкус во рту
Органы дыхания
Нос: зуд, заложенность, обильное отделяемое и чихание
Гортань: зуд, онемение и чувство першения в глотке, дисфагия, осиплость голоса (дисфония), чувство удушья, стрidor
Нижние дыхательные пути: диспноэ, повышенная ригидность грудной клетки, глубокий навязчивый кашель, одышка и цианоз
Желудочно-кишечный тракт
Тошнота, боли в животе (схватки и колики), рвота (с большим количеством вязкой слизи)
Диарея и дисфагия (трудности при глотании)
Сердечно-сосудистая система
Чувство дурноты и головокружения, обморок, дезориентация, боль в груди, экстрасистолия, тахикардия, брадикардия, другие нарушения ритма, гипотония, туннельное зрение, нарушения слуха, остановка сердца
Центральная нервная система
Тревожность, страх, чувство обреченности, судороги, головная боль, смущение, у детей может появиться возбуждение, потеря интереса к игре или другие внезапные изменения поведения

Глазные симптомы
Периорбитальный зуд, эритема и отек, слезотечение, инъекция склер
Другие
Сокращение матки и кровотечения у женщин и девочек

АФ может протекать легко и спонтанно разрешаться благодаря компенсаторным эндогенным механизмам (эпинефрин, ангиотензин II, эндотелин и др.) или может проявляться крайне тяжело и стремительно, приводя к декомпенсации дыхательной и сердечно-сосудистой систем с летальным исходом. Скорость возникновения АФ колеблется от нескольких секунд или минут до 2 часов от начала контакта с триггером (аллергеном). В развитии анафилактической реакции у больных с высокой степенью сенсибилизации ни доза, ни способ введения аллергена не играют решающей роли. Острое злокачественное течение АШ характеризуется острым началом с быстрым падением АД (диастолическое – до 0 мм рт. ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма. Данная форма резистентна к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД и глубокого коматозного состояния, для нее характерен неблагоприятный исход.

Диагностика и диагностические критерии

Диагностика АФ базируется на физикальном обследовании (клинические критерии и оценка тяжести симптомов), тщательно собранном анамнезе, анализе медицинской документации и лабораторных показателей. Согласно международным рекомендациям, предложенным на симпозиуме National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) в 2005 г., выделяют три основных диагностических критерия АФ, включающие весь спектр ее симптомов и признаков (табл. 6.14).

Диагностические критерии анафилаксии [NIAID/FAAN, 2005]

Критерии
<p>1. Острое начало заболевания (от минут до нескольких часов) с поражением кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия кожи, отек губ, языка, мягкого неба) в сочетании с одним из нижеперечисленных признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • респираторные симптомы (бронхоспазм, диспноэ, свистящие хрипы, стридор, сниженный объем выдоха, гипоксемия); • снижение артериального давления или связанные с этим симптомы и синдромы дисфункции органов-мишеней (гипотония, коллапс, обморок, потеря сознания). <p><i>Примечание:</i> кожные симптомы встречаются в 90 % случаев анафилаксии.</p>
<p>2. Сочетание двух и более перечисленных признаков, быстро появляющихся после воздействия предполагаемого триггера (в интервале от минут до нескольких часов):</p> <ul style="list-style-type: none"> • поражение кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия кожи, отек губ, языка и мягкого неба); • респираторные симптомы (бронхоспазм, диспноэ, свистящие хрипы, стридор, сниженный объем выдоха, гипоксемия); • снижение артериального давления или связанные с этим симптомы и синдромы дисфункции органов-мишеней (гипотония, коллапс, обморок, потеря сознания); • персистирующие гастроинтестинальные симптомы (приступы схваткообразных болей в животе и/или тошнота, рвота). <p><i>Примечание:</i> в 20 % случаев симптомы, связанные с поражением кожи и слизистых, не определяются или отсутствуют, данный критерий включает в себя симптомы и признаки поражения органов и систем при условии наличия воздействия предполагаемого триггера.</p>
<p>3. Снижение артериального давления* или связанные с этим симптомы после воздействия известного триггера в течение нескольких минут или часов.</p> <p><i>Примечание:</i> данный критерий разработан для определения анафилаксии в том случае, когда только одна система органов вовлечена в процесс, и применим у пациентов с известным триггером в анамнезе (например, гипотензия или шок после укуса насекомого).</p>

* Критерии снижения АД у взрослых и детей:

Взрослые: систолическое давление ниже 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30 % от исходного систолического АД.

Дети: от 1 месяца до 1 года – менее 70 мм рт. ст. (нарастающая тахикардия); от 1 года до 10 лет – менее 70 мм рт. ст. + (2 x возраст в годах) или снижение более чем на 30% от систолического давления; от 11 до 17 лет – как у взрослых.

Наличие хотя бы одного из трех критериев обуславливает высокую вероятность АФ. Однако следует заметить, что нет ни одного критерия, который обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью, но вышеописанные критерии позволяют охватить до 95 % случаев анафилактической реакции.

Несмотря на простые диагностические критерии, установление диагноза АФ у детей может быть затруднительным, наиболее частые причины этого:

- неспецифичность и субъективность симптомов, сложность в их описании и интерпретации – дети грудного и раннего возраста не могут описать симптомы и активно предъявить жалобы, поэтому ряд субъективных проявлений (зуд, боль, ощущения и т.д.) невозможно оценить;

- отсутствие мониторинга АД у детей грудного и раннего возраста;

- часто манифестация пищевой АФ у детей происходит в виде гастроинтестинальных симптомов с минимальным участием других органов и систем;

- необходимо учитывать возможность развития шока, возникающего при тяжелом течении ряда инфекционных заболеваний;

- распространенность у детей вирусных экзантем;

- ряд обстоятельств затрудняет установление диагноза АФ, индуцированной вакцинацией у детей (прием блокаторов H₁-гистаминорецепторов перед вакциной, вегетативные реакции вследствие страха перед инъекцией и др.).

В табл. 6.15 представлены современные диагностические тесты, которые можно использовать (в большинстве случаев после эпизода АФ) для выявления возможного триггера или проведения дифференциальной диагностики.

К факторам тяжелого течения АФ относятся неконтролируемая БА, заболевания сердечно-сосудистой системы, мастоцитоз, интерстициальные заболевания легких, острые инфекции верхних дыхательных путей, прием лекарственных

препаратов (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы).

Таблица 6.15

**Тесты, используемые для диагностики анафилаксии
[по Пампуре А.Н. с соавт., 2020, с дополнениями]**

Виды тестов	Тесты
Специфические	<ul style="list-style-type: none"> • Определение специфических IgE <i>in vitro</i> • Тест активации базофилов <i>in vitro</i> • Кожные аллерготесты • Провокационные тесты (проводится лишь с целью определения развития возможной толерантности)
Неспецифические	<ul style="list-style-type: none"> • Триптаза • Гистамин и его метаболиты • Другие маркеры анафилаксии: ФАТ, ацетилгидролаза ФАТ, АПФ, главный фактор хемотаксиса базофилов ССL-2, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-1 и др.
Дополнительные (для проведения дифференциальной диагностики)	<ul style="list-style-type: none"> • Генетические исследования • Биохимические маркеры и др.

Примечание. ФАТ-АГ – ацетилгидролаза, расщепляющая ФАТ.

Дифференциальная диагностика

Учитывая разнообразие симптоматики при АФ, дифференциальная диагностика проводится со многими заболеваниями и состояниями:

- генерализованная крапивница и/или ангионевротический отек (синоним: ангиоотек, не характерна гипотензия);
- острые приступы астмы (не характерно появление крапивницы, ангиоотека, болей в животе, гипотензии);
- обморочные состояния – потеря сознания при вазогангальных обмороках после болезненных инъекций, отмечается появление бледности и потливости, нервно-психического напряжения, что не сопровождается падением АД, также

отмечается брадикардия (отсутствие крапивницы, эритемы, респираторных симптомов и симптомов со стороны ЖКТ);

- паническая атака – необъяснимый и мучительный для больного приступ тяжелой тревоги, сопровождаемый страхом, в сочетании с различными вегетативными и соматическими симптомами (не характерно появление крапивницы, ангиотека, свистящего дыхания, гипотензии);

- «синдром ресторана» – употребление пищи с усилителем вкуса глутаматом натрия, вызывающим появление головной боли, миалгии, эозинофилии; возможно употребление в пищу сульфитов, провоцирующих бронхоспазм вследствие образования такого раздражителя, как оксид серы;

- гистаминовое отравление рыбой – употребление в пищу некоторых рыб семейства скумбриевых, например, тунца, макрели, скумбрии, хранящихся при повышенной температуре; рыбопродукты в этом случае накапливают гистамин, образующийся из мышечного гистидина; гистаминовое отравление рыбой, в отличие от АФ, наиболее часто характеризуется наличием более одного пострадавшего после употребления рыбы;

- повышение концентрации эндогенного гистамина при системном мастоцитозе, базофильной лейкемии, эхинококкозе;

- синдромы с «приливами» (перименопаузальные, карциноидные, вегетативная эпилепсия, тиреоидная медуллярная карцинома).

Лечение

При лечении АФ скорость оказания помощи является критическим фактором. В 1903 г. хирург Дж. Крайл обнаружил уникальные свойства эпинефрина в отношении АФ. На сегодняшний момент 0,1 % раствор адреналина (эпинефрина) остается препаратом выбора, все остальные лекарственные

средства и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия. Купирование АФ предусматривает четыре линии терапии, представленные ниже.

Первая линия терапии. Тактика первой линии (доврачебной) неотложной помощи у детей при АФ (выполнять все манипуляции следует максимально быстро).

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм (остановить введение лекарственного средства, удалить жало, пищевой аллерген, прекратить физическую нагрузку).

В случае развития АФ вследствие воздействия пищевого аллергена не стоит вызывать рвоту или проводить промывание желудка. При введении лекарства или ужалении насекомого – выше места инъекции или укуса необходимо наложить венозный жгут для уменьшения поступления препарата или яда в системный кровоток, приложить лед к месту введения лекарства или укуса (при возможности удалить жало).

2. Оценить кровообращение, дыхание, проходимость дыхательных путей, сознание, состояние кожи и вес пациента.

Если первичную оценку состояния ребенка проводит врач, то необходимо следовать алгоритму «ABCDE» (англ.):

A – проходимость дыхательных путей (Airway);

B – дыхание (Breathing);

C – кровообращение (Circulation);

D – неврологическое обследование (Disability);

E – тщательный осмотр полностью раздетого пациента (Exposure).

3. Срочно вызвать реанимационную бригаду (в условиях стационара) или скорую медицинскую помощь.

Если возможно, лучше просить об этом помощника (медсестра, прохожий, работник полиции и др.), счет идет на минуты, врач должен оказывать помощь больному.

4. Максимально быстро ввести в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра или дельтовидную мышцу

адреналин в дозе 0,01 мг/кг в концентрации 1 мг/мл (0,1 % раствор, разведение 1:1000), максимальная доза для детей 0,3 мг.

Аутоинъекторы доступны в дозах (не зарегистрированы в РФ):

- 0,1 мг для детей с массой тела 5–15 кг;
- 0,15 мг для детей с массой тела 16–30 кг;
- 0,3 мг для детей с массой тела > 30 кг.

При развитии АШ и бифазной АФ показано парентеральное (в/м, в/в) введение глюкокортикостероидов (ГКС, гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон) в сочетании с адреналином.

Не нужно тратить время на раздевание больного, адреналин вводится через одежду! Допускается повторное введение адреналина каждые 5–10–15 минут при отсутствии эффекта. **Противопоказаний для введения адреналина (эпинефрина) в данной ситуации нет!**

5. Уложить больного на спину, приподнять нижние конечности, повернуть голову пациента в сторону, обеспечить поступление кислорода.

В случае, если ребенок находится в стабильном состоянии, целесообразно обеспечить удобное для него положение (например, на руках у матери – для детей грудного, раннего возраста) с целью уменьшения беспокойства во время оценки состояния.

Вертикализация ребенка противопоказана как до инъекции эпинефрина, так и после! Это связано с возможным развитием синдрома малого сердечного выброса и внезапной смерти.

Вторая линия терапии. Это оказание неотложной помощи на врачебном уровне. Алгоритм действий врача на второй линии терапии включает в себя следующие вмешательства.

- Повторная оценка правильности положения больного.

- Оценка состояния верхних дыхательных путей, функции дыхания и кровообращения, степени нарушения сознания и осмотр кожных покровов больного (алгоритм «ABCDE»).

- Повторное введение адреналина целесообразно при неэффективности предыдущих доз. При тяжелом течении АФ – обеспечение венозного доступа с помощью катетера с широкими иглами (желательно 2 катетера) либо показан ранний внутрикостный доступ, в условиях ОРИТ – центральный венозный доступ. Опытным врачом возможно в/в введение адреналина в разведении 1:10 000 раствором 0,9 % NaCl (соответствует 1/10 в/м дозы препарата), при этом возможны побочные явления (аритмия, инфаркт миокарда).

- Обеспечить для больного дыхание кислородом (с концентрацией до 100 %) через маску в объеме от 8 до 10 литров.

- Инфузионная терапия начинается незамедлительно после осуществления одного из перечисленных доступов! В качестве инфузионной терапии используют раствор 0,9 % NaCl из расчета 20 мл/кг, болюсами каждые 5–10 минут (можно повторять введение больших объемов жидкости – до 100 мл на 1 кг массы тела, по мере необходимости).

- В случае обнаружения выраженного стридора или остановки дыхания немедленно должна быть проведена интубация.

- У пациентов с признаками бронхообструктивного синдрома целесообразно проведение ингаляции с β_2 -агонистами (сальбутамол в дозе 2,5 мг через небулайзер либо 100 мкг с помощью дозированного аэрозольного ингалятора) и ингаляционными глюкокортикостероидами в высоких дозах (будесонид в дозе не менее 1000 мкг) через небулайзер для облегчения симптомов обструкции верхних дыхательных путей.

- Всегда быть готовым к проведению сердечно-легочной реанимации.

- Постоянный электронный мониторинг сердечной и дыхательной систем в течение всего эпизода АФ, включая АД,

частоту дыхательных движений, а также частоту сердечных сокращений, SpO₂ (с помощью пульсоксиметра).

Третья линия терапии (комплексная терапия). Дополнительная терапия при АФ включает применение антигистаминных препаратов, бронходилататоров, ГКС, вазоконстрикторов.

H1-антигистаминные препараты. Данная группа препаратов эффективна при кожных симптомах АФ, таких как крапивница и зуд. Терапевтический эффект развивается медленно. Основным преимуществом антигистаминных препаратов 1-го поколения является наличие лекарственных форм для парентерального введения (хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин), но необходимо помнить, что в/в введение может усугубить гипотонию. При возможности приема *per os* предпочтение стоит отдавать антигистаминным препаратам 2-го поколения. Эти препараты более селективны к H1-рецептору гистамина, имеют большее сродство и более продолжительное действие, а также минимальный спектр противопоказаний и побочных эффектов.

H2-антигистаминные препараты. Большинство официальных протоколов не содержит информацию о применении этой группы при АФ. По данным литературы, отмечен эффект синергизма при комбинированном использовании H1- и H2-блокаторов гистамина (ранитидин, фамотидин, циметидин). При быстром в/в введении данных препаратов может также развиваться артериальная гипотензия.

Бронхорасширяющие препараты используются в посиндромной терапии АФ для купирования бронхоспазма (β_2 -агонисты, ингаляционные ГКС).

Глюкокортикостероиды. Из-за отсроченного эффекта назначение ГКС (парентерально) оправдано для профилактики двухфазных или затяжных реакций.

Глюкагон для пациентов, принимающих β -блокаторы. Пациенты, принимающие β -блокаторы, могут быть резистентны к эпинефрину и страдать устойчивой гипотонией и

брадикардией. В такой ситуации показано применение глюкагона, так как его инотропные и хронотропные эффекты не реализуются через β -рецепторы. При состоянии сонливости или сопора пациенту необходимо быстрое введение глюкагона для уменьшения интенсивности рвоты (в положении лежа на боку для защиты дыхательных путей).

Метиленовый синий. Используется для лечения рефрактерной гипотензии при АШ. При болюсном или инфузионном введении в дозе от 0,5 до 2 мг/кг отмечается быстрое повышение АД.

На рис. 6.1 схематично изображены первые три линии неотложной терапии АФ.

Клинические признаки, указывающие на нормализацию гемодинамики, тканевой перфузии, клеточного гомеостаза:

- нормализация частоты сердечных сокращений и АД;
- нормализация характеристики пульса (отсутствие различий между центральным и периферическим пульсом);
- время наполнения капилляров менее 2 секунд;
- теплые конечности;
- восстановление сознания;
- диурез более 1 мл/кг в час;
- снижение уровня лактата в сыворотке;
- уменьшение дефицита оснований;
- насыщение кислородом центральной венозной крови ($ScvO_2$) более 70 %.

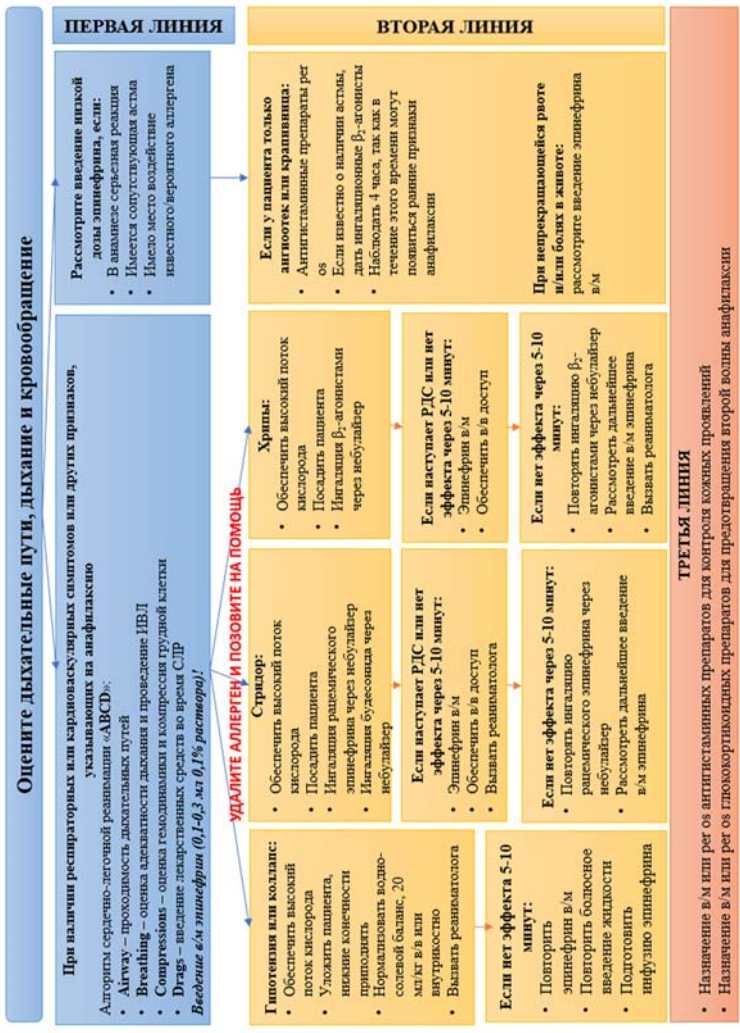


Рис. 6.1. Алгоритм оказания неотложной помощи при анафилаксии:
 СЛР – сердечно-легочная реанимация; РДС – респираторный дистресс-синдром
 [Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014]

Четвертая линия терапии (ведение пациента после разрешения эпизода анафилаксии). В настоящее время не существует единого мнения относительно оптимального периода наблюдения за пациентом после успешного лечения АФ. Пациенты с обструкцией верхних и нижних дыхательных путей должны наблюдаться минимум 6–8 часов, в комбинации с артериальной гипотензией – 12–24 часа, при более тяжелом течении – после нормализации состояния наблюдать за больным необходимо не менее 3 дней.

При выписке пациент должен быть обеспечен письменным персональным планом мероприятий неотложной помощи при АФ, который включает в себя краткое описание симптомов заболевания и инструкцию по мерам профилактики. Ребенок, родители, воспитатели и т.д. должны быть информированы о рисках контакта с триггером, важности раннего начала лечения и ознакомлены с алгоритмом оказания незамедлительной помощи.

В дальнейшем пациенту необходимо рекомендовать наблюдение у аллерголога-иммунолога, для выявления причинно-значимого триггера и профилактики новых эпизодов АФ. Аллергообследование необходимо выполнять не ранее чем через 6 недель после эпизода острой анафилактической реакции. К сожалению, в 20 % случаев окончательный диагноз звучит как «идиопатическая АФ».

Пациент с АФ в анамнезе должен иметь при себе паспорт аллергологического больного с указанием всех аллергенов, на которые у него есть реакция, домашнего адреса и телефона, а также четкий алгоритм действий при подозрении на АФ. Следует рекомендовать больному всегда иметь при себе противошоковый набор и обучить методике в/м введения адреналина. Так как в России в настоящее время не зарегистрированы аутоинъекторы с эпинефрином, необходимо обеспечить наличие у пациента ампул адреналина и одноразовых шприцов, оптимально объемом 2 мл и инструкции по правилам введения препарата.

Прогноз

При достаточной осведомленности врачей различных специальностей по поводу АФ, есть вероятность предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний. Обучение родителей и их детей, перенесших АФ, позволяет улучшить качество жизни и обеспечить благополучие пациентов, дает возможность жить полноценной жизнью без страха развития тяжелых осложнений.

Рекомендуемая литература

1. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. – М.: Медпрактика-М, 2020. – 368 с.

2. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Анафилаксия – диагностика и лечение. – М.: РМАНПО, 2017. – 95 с.

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии. – М., 2018. – URL: http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/KR_po_anafilaksii (дата обращения: 03.06.2020).

4. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г. и др. Анафилактический шок: клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 15–26.

6.3. Крапивница и ангиоотек

Определения и эпидемиология

Среди аллергических заболеваний кожи и слизистых оболочек особое место занимает крапивница. 3 % дошкольников и 2 % школьников страдают острой крапивницей. Примерно у

15 % населения хотя бы раз в жизни встречался эпизод крапивницы.

Крапивница (от лат. *urtica* – крапива) проявляется ограниченным внутрикожным отеком в виде волдыря, покраснением периферии очагов и кожным зудом. Волдыри существуют в течение от нескольких минут до 24–36 часов, размеры их колеблются от нескольких миллиметров до 10–20 см. Крапивница может сочетаться с аллергическим **ангиоотек** (**отеком Квинке**). Патогенетические механизмы крапивницы и аллергического ангиоотека аналогичны. При ангиоотеке патологический процесс развивается в глубоких слоях дермы и подкожной клетчатке, на слизистых оболочках. Название «ангионевротический отек» в настоящее время изменено на «ангиоотек» в связи с отсутствием доказательств значимого участия неврогенной или психогенной составляющей в патогенезе отека.

Основным в диагностике крапивницы является определение ее течения, которое может быть **острым** (длительность заболевания менее 6 недель) или **хроническим** (более 6 недель). Хроническая крапивница может быть непрерывной, когда уртикарные высыпания появляются ежедневно, или рецидивирующей с частыми обострениями, перемежающимися с короткими светлыми промежутками в течение 1–3 дней, при общей длительности заболевания более 6 недель. Распространенность острой крапивницы зависит от возраста пациента, общего состояния здоровья, сопутствующих заболеваний и региона проживания. В грудном и раннем детском возрасте преобладают острые крапивницы. У детей грудного возраста острая крапивница часто сопровождается ургентным состоянием и госпитализацией. У детей до 2 лет встречаются, как правило, только острые формы крапивницы, в возрасте от 2 до 12 лет – острые и хронические, но с преобладанием острых форм, а у детей старше 12 лет – чаще хронические формы крапивницы. Достаточно часто острая крапивница возникает у детей с АД и/или другими аллергическими

заболеваниями. Хроническая крапивница оказывает значительное влияние на качество жизни детей, что выражается в слабости, нарушениях сна, социальной изоляции, эмоциональных нарушениях.

Этиология

Причинами развития острой крапивницы могут быть:

- экзогенные раздражители (укусы насекомых, контакт с листьями крапивы и др.);
- физические факторы (солнечные лучи, холод, вибрация, трение);
- пищевые продукты (земляника, мед, шоколад, цитрусовые, яйца и др.);
- пищевые добавки (красители, консерванты, стабилизаторы);
- лекарственные препараты (витамины, вакцины, лечебные сыворотки, антибиотики, аспирин и другие НПВС);
- ингаляционные аллергены (пыльца растений, бытовая пыль, шерсть животных и др.);
- очаги хронической инфекции, хронические болезни ЖКТ (хронический гастрит и язвенная болезнь желудка, хронический колит и др.);
- паразитозы (гельминтозы, амебиаз, лямблиоз);
- эндокринные заболевания, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани;
- психическая травма.

У детей грудного возраста, как правило, причинно значимой является сенсibilизация к аллергенам коровьего молока, куриного яйца. У детей первых 6 месяцев жизни острая крапивница обусловлена пищевой аллергией на коровье молоко. Причиной IgE-опосредованной острой крапивницы у детей первых двух лет жизни в 75 % случаев также является пищевая аллергия. У детей старше двух лет на долю инфекционных

заболеваний и лекарственных препаратов приходится приблизительно половина всех случаев острой крапивницы. Крапивницу могут провоцировать вирусы (вирусы гепатита В и С, вирус простого герпеса I типа, цитомегаловирус, вирусы Коксаки А и В). Бактериальные инфекции являются причиной острой крапивницы значительно реже, чем вирусные. Бактериальные инфекционные агенты, вызывающие крапивницу, включают *Streptococcus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*. Грибковые инфекции, такие как онихомикоз, трихофития и кандидоз, рассматриваются на предмет возможной ассоциации с крапивницей. Хроническая крапивница может быть связана с паразитарными заражениями, такими как стронгилоидоз, лямблиоз и амебиаз. Полагают, что в целом до 80 % случаев крапивницы у детей связано с инфекциями.

Острая крапивница, обусловленная аэроаллергенами (пыльцевыми, бытовыми, эпидермальными), более характерна для подростков. Острая крапивница, обусловленная сенсibilизацией к пыльце растений, обычно имеет сезонный характер (см. табл. 6.3), и, как правило, сочетается с другими проявлениями поллиноза. При приеме продуктов, имеющих перекрестную реакцию с пыльцой (например, при употреблении яблок или моркови при наличии сенсibilизации к пыльце березы, см. табл. 6.7) возникает острая крапивница. Ряд пищевых добавок способен вызывать IgE-опосредованные (например, растительные масла, лецитин, белковые ароматизаторы, желатин, гидролизованные белки) и не-IgE-опосредованные (в частности сульфиты, тартразин, бензоаты) реакции. Некоторые продукты (например, ананас, выдержанные сыры, рыба), содержащие гистамин или другие вазоактивные амины, могут индуцировать развитие крапивницы. Кроме того, ряд продуктов (клубника, помидоры и др.) вызывает прямое высвобождение гистамина из тучных клеток без участия IgE, что может приводить к острой крапивнице за счет дозозависимых псевдоаллергических механизмов. Среди

лекарственных препаратов наиболее часто острую крапивницу вызывают β -лактамные антибиотики, сульфаниламиды, НПВС, поливитамины, противосудорожные препараты, опиоиды, ингибиторы АПФ.

Хроническая крапивница классифицируется на спонтанную (идиопатическую) и индуцируемую. Причиной развития спонтанной хронической крапивницы являются неизвестные внешние факторы, в то время как индуцируемая крапивница развивается при воздействии определенных внешних физических стимулов (холод, тепло, вибрация, давление и т.д.). Возможно сочетание различных форм хронических крапивниц.

Причиной хронической крапивницы могут быть анти-IgE-антитела. В настоящее время точно установлено, что около 30–50 % пациентов с хронической крапивницей имеют циркулирующие функциональные аутоантитела против высокоаффинного IgE-рецептора или против IgE.

Контактная крапивница возникает в течение 30–60 минут после контакта с триггером. Поражения могут быть локализованными или генерализованными. Хроническая крапивница может являться следствием фибромиалгии – нейрогенного воспаления кожи.

Психологические факторы играют роль у ряда пациентов. Снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата, наблюдаемое у пациентов с хронической крапивницей, связано с психологическим стрессом. Депрессия также может вызывать или усугублять данное заболевание.

У части пациентов с хронической крапивницей имеет место псевдоаллергия к пищевым ингредиентам (консерванты, подсластители, искусственные пищевые красители, ароматические летучие вещества в томатах, травах, салициловой кислоте).

Патогенез и патоморфология

Различают крапивницу неаллергическую и аллергическую, в том числе IgE-обусловленную и не IgE-обусловленную. В основе патогенеза острой крапивницы лежит аллергическая реакция немедленного типа I типа по классификации R. Gell и P. Coombs (см. параграф 6.1). Острая аллергическая крапивница является опосредуемой IgE аллергической реакцией, которая может ассоциироваться с системной анафилаксией. Центральную роль в развитии крапивницы занимает тучная клетка. Тучные клетки могут быть активированы к высвобождению медиаторов различными стимулами (аллерген, гистаминолибераторы, медикаменты и т.д.). Наиболее изученным медиатором крапивницы является гистамин, который при внутрикожной инъекции или ионофорезе вызывает зуд, начинающийся через 30–45 секунд, с максимальным пиком приблизительно после 2 минут, затем происходит медленное снижение выраженности зуда (через 10–15 минут), и отек, который развивается более чем через 8 минут, и гиперемию по периферии. Отек является ответом на возбуждение H₁-рецептора, тогда как гиперемия – результат вторичного высвобождения вазоактивных веществ, прежде всего пептида, связанного с геном кальцитонина, и, в меньшей степени, субстанции P из коллатеральных аксонов.

Безусловно, важное место в патогенезе определенных форм крапивниц занимают эйкозаноиды, кинины и другие медиаторы аллергического воспаления. Стимуляция дермальных тучных клеток приводит к высвобождению как предварительно сформированных (гистамин), так и вновь образованных (простагландины) медиаторов, а также цитокинов (ИЛ-1, ФНО α), которые вызывают образование волдырей, расширение сосудов и эритему. Тучные клетки также выделяют хемоаттрактанты для других клеток (например, нейтрофилов), участвующих в образовании волдырей. В результате развивается сложное взаимодействие различных провоспалительных

цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, которые регулируют вазоактивность и динамику реакции гиперчувствительности. Этот ответ может быть дополнен активацией комплемента с повышенной продукцией компонента комплемента C5a. В отличие от легочных тучных клеток кожные тучные клетки имеют рецепторы C5a. C5a не только вызывает активацию тучных клеток, но также является хемоаттрактантом для нейтрофилов и эозинофилов, что приводит к накоплению этих клеток в поврежденной коже. В эпидермисе пациентов с хронической крапивницей повышается содержание урокановой кислоты, что усиливает дегрануляцию тучных клеток.

Сложная природа патогенеза крапивницы помимо выделения гистамина из тучных клеток кожи может объяснить, почему только одни антигистаминные препараты не всегда являются эффективной терапией. Разнообразные триггеры, которые активируют тучные клетки при крапивнице, могут вызвать дегрануляцию тучных клеток и инициировать каскад, приводящий к образованию уртикарных элементов.

Аутоиммунный механизм также может приводить к активации тучных клеток. IgE- и IgG-зависимые механизмы включают в себя аутоантитела – либо аутоантитела IgG к альфа-субъединице Fc-рецептора молекулы IgE (выявляют у 35–40 % пациентов с хронической крапивницей), либо анти-IgE аутоантитела (у 5–10 % пациентов с хронической крапивницей). Оба варианта антител могут активировать тучные клетки или базофилы с выделением гистамина.

Тучные клетки также могут дегранулировать за счет IgE- и IgG-независимого механизма при хронической крапивнице. Не-IgE-опосредованные дегрануляторы тучных клеток включают радиоконтрастные препараты, морфин, кодеин и ванкомицин. Приблизительно у трети пациентов с хронической крапивницей может развиваться ангиоотек после приема аспирина или других НПВС.

Около 85 % гистаминовых рецепторов в коже являются H1-рецепторами, а оставшиеся 15 % – H2-рецепторами. Добавление антагониста H2-рецептора к антагонисту H1-рецептора усиливает ингибирование индуцированной гистамином реакции в виде волдырей, когда достигается максимальная блокада гистаминовых рецепторов. Комбинация антагонистов H2-рецепторов с антагонистом H1-рецепторов может обеспечивать небольшое дополнительное преимущество, важное для некоторых пациентов.

Повышенная концентрация ФНО α отмечается у пациентов с хронической идиопатической крапивницей в отличие от острой крапивницы, при которой ФНО α , по-видимому, не играет важной роли в воспалительной реакции. Поэтому пациенты с хронической идиопатической крапивницей часто не отвечают на обычные методы лечения острой крапивницы. Существует предположение, что данная форма крапивницы является реакцией гиперчувствительности немедленного типа, возникающей сразу после воздействия антигена, но тем не менее при этой патологии наблюдается задержка воспалительной фазы.

Общим в патогенезе различных клинических форм крапивницы являются функциональные сосудистые нарушения в виде повышенной проницаемости сосудов микроциркуляторного русла с выходом плазмы и развитием отека вокруг них. Основными участниками формирования сосудистых нарушений являются медиаторы воспаления: гистамин, серотонин, брадикинин, ацетилхолин, а также интерлейкины и простагландины. В развитии крапивницы от физических воздействий участвует ацетилхолин (холинергическая крапивница). Известны и другие формы крапивницы: контактная, физическая (солнечная, холодовая, тепловая, от давления, аквагенная).

Морфологически уртикарные высыпания при острой крапивнице представляют ограниченный отек сосочкового слоя

дермы, раздвигающий коллагеновые волокна, вследствие повышения проницаемости сосудов, прежде всего посткапиллярных венул. Основным отличительным гистологическим признаком хронической крапивницы от острой является периваскулярный клеточный (лимфоцитарный, нейтрофильный или эозинофильный) инфильтрат.

По патогенезу ангиоотек подразделяется на аллергический, обусловленный высвобождением гистамина (этиология, патогенез и подходы к терапии аналогичны таковым при острой крапивнице), и обусловленный высвобождением брадикинина. Патогенез брадикининовых отеков связан с отсутствием или снижением уровня либо функциональной активности С1-ингибитора, как наследственного (наследственный ангионевротический отек, см. табл. 4.57, т. 2), так и приобретенного генеза (одна из причин – прием пероральных контрацептивов), что приводит к неконтролируемой активации системы комплемента.

Клиническая картина

Крапивница. Клиническая картина может быть разнообразной. Главным признаком крапивницы является появление волдырей. Волдырь имеет три типичных признака: 1) центральный отек различного размера; 2) зуд или (реже) жжение; 3) небольшая продолжительность обычно от 1 до 24 часов. Важной характеристикой уртикарных поражений является их преходящая природа. Отдельный волдырь обычно существует менее 24 часов. Зуд является наиболее распространенным ассоциированным симптомом. Если поражения длятся дольше и связаны с пигментными изменениями или симптомами (например, боль или жжение), показано проведение биопсии, чтобы исключить уртикарный васкулит. У детей с физической крапивницей отдельный волдырь существует менее 1 часа.

Исключением из этого правила является крапивница с отсроченным давлением, при которой отдельные волдыри длятся не менее 8–48 часов, особенно на ладонях и подошвах.

Волдыри имеют бледно-розовую окраску, округлую или удлиненную форму, склонны к слиянию с образованием обширных очагов с неровными полициклическими краями (рис. 6.2 на вклейке). Волдыри могут появляться на любом участке тела, включая слизистые оболочки полости рта. У некоторых пациентов нарушается общее состояние: появляется озноб, недомогание, повышение температуры тела, возможны боли в суставах. При острой крапивнице волдыри существуют несколько часов и исчезают бесследно, а общая длительность острой крапивницы обычно несколько дней. В 90 % случаев она спонтанно исчезает в течение 4–6 недель.

Ангиоотек. Ангиоотек определяется как внезапный, выраженный отек нижних слоев дермы и подкожно-жировой клетчатки. Может сопровождаться болевыми ощущениями, отеком слизистых оболочек. Зуд не характерен. Разрешение происходит медленнее, чем у волдырей (до 72 часов). В 40–50 % случаев крапивница протекает с ангиоотеком. Ангиоотек развивается чаще всего в ответ на прием лекарственных препаратов. Характерно внезапное начало в виде ограниченного отека кожи или слизистых оболочек, чаще в области лица, носоглотки и половых органов. Может страдать общее состояние: повышается температура тела, беспокоит головная боль. Поражение губ и языка сопровождается асимметричным их увеличением, у больного появляется чувство распирания, язык с трудом помещается во рту, нарушается речь. Признаками поражения слизистой оболочки ЖКТ являются боли в животе и приступы рвоты. При поражении дыхательных путей возникают затруднения дыхания, приступы кашля, иногда появляются отек гортани и угроза асфиксии.

Диагностика

Диагностика острой крапивницы визуальная. Обследование следует начинать с детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также основных лабораторных методов, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания. Анамнез у пациента с крапивницей включает обязательную оценку следующих показателей.

1. Описание элементов пациентом и/или родителями ребенка.

2. Наличие или отсутствие ангиоотечек и их локализация.

3. Начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы.

4. Эффективность H1-антигистаминных лекарственных средств, характер предшествующего лечения.

5. Цикличность появления элементов (время суток, время года).

6. Связь обострения с приемом аспирина или других НПВС, ингибиторов АПФ или других лекарственных средств.

7. Наличие атопических заболеваний, крапивницы в семейном анамнезе.

8. Наличие физических стимулов обострения крапивницы.

9. Выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов, выезда в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, стресса.

10. Связь обострений с приемом пищи.

11. Результаты проведенного обследования.

Физикальное обследование помимо оценки морфологических элементов (уртикарии изолированно или в сочетании с ангиоотеком) должно включать выявление клинических признаков атопии (бронхоспазм, аллергические ринит и конъюнктивит); измерение АД, ЧСС, температуры тела; определение

размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки; аускультацию легких, сердца; пальпаторное исследование брюшной полости.

Для оценки выраженности симптомов при острой и хронической крапивнице используется простая балльная система – UAS7 (Urticaria Activity Score 7) или индекс активности крапивницы за 7 дней. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания самим пациентом/родителем каждые 24 часа за 7 последовательных дней. Каждый симптом оценивается в баллах от 0 до 3. Сумма баллов за сутки – от 0 до 6, за неделю максимальное количество – 42 балла (табл. 6.16).

Таблица 6.16

Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени тяжести ее течения по шкале UAS7 [Zuberbier T. с соавт., 2018]

Балл	Волдыри (степень проявлений)	Зуд (степень проявлений)
0	Нет	Нет
1	Легкая (< 20 волдырей / 24 часа)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя (20–50 волдырей / 24 часа)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность или сон)
3	Интенсивная (> 50 волдырей / 24 часа или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и/или сон)

Сумма баллов активности крапивницы за 7 дней может отражать тяжесть болезни:

- 1) отсутствие волдырей и зуда (0 баллов);
- 2) хорошо контролируемое заболевание (1–6 баллов);
- 3) легкое течение (7–15 баллов);
- 4) средней тяжести (16–27 баллов);
- 5) тяжелое течение (28–42 балла).

Данный индекс также позволяет объективно оценить индивидуальный ответ на назначенную врачом терапию. Эта

балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотеков.

Поражения могут появляться в любом месте на теле, включая кожу головы, ладони и подошвы. Крапивница сопровождается сильным зудом. Головная боль, головокружение, хриплый голос, одышка, тошнота, рвота и боль в животе могут возникать как сопутствующие системные проявления тяжелых эпизодов крапивницы. Хотя пациенты с аутоиммунными антителами не имеют отличительных диагностических клинических признаков, диагноз хронической аутоиммунной крапивницы часто можно заподозрить по анамнезу пациента или семейному анамнезу аутоиммунных заболеваний, особенно при тиреоидите. Лабораторного подтверждения требуют причины крапивницы, например, физической.

Вместе с тем, несмотря на обширные лабораторные исследования, 50 % случаев хронической крапивницы остаются идиопатическими. Повышенная СОЭ предполагает возможность наличия основного системного заболевания, а эозинофилия должна стать поводом для поиска паразитарных заболеваний. Скрининг-тест для определения функции щитовидной железы и антител к пероксидазе и анти tiroглобулину щитовидной железы может проводиться у ряда пациентов. Положительный аутологичный сывороточный кожный тест указывает на основной аутоиммунный механизм крапивницы, проводится аллергологом-иммунологом (внутрикожное введение аутологичной сыворотки больного приводит к образованию гиперемии и волдырей). Требуется подтверждение путем тестирования сыворотки пациента на наличие антител против альфа-субъединиц Fc-рецептора молекулы IgE или антител против IgE *in vitro*. *In vitro* анализ высвобождения гистамина базофилом в настоящее время является золотым стандартом для определения функциональных аутоантител.

Холодовая крапивница. При холодовой крапивнице наблюдается накопление в крови криоглобулинов. Проявления болезни – волдыри – появляются во время пребывания на холоде, при контакте с холодными предметами; с переходом в теплые помещения происходит постепенный регресс уртикарной сыпи. Возникновение волдыря в результате соприкосновения со льдом получило название диагностического контактного холодового теста.

Солнечная крапивница. В сыворотке больных с данным видом крапивницы присутствуют фотоаллергены, образующиеся под действием хромофоров – веществ, способных поглощать энергию солнечного излучения. Может возникать у детей с заболеваниями печени, на фоне которых имеются нарушения порфиринового обмена. Известно, что порфирины являются фотосенсибилизаторами, поэтому у данной группы пациентов после пребывания на солнце в весенне-летний период отмечается высыпание волдырей на открытых участках тела. Клинически болезнь проявляется появлением кожного зуда, эритемы, волдырей или ангиоотека спустя несколько минут после воздействия солнечных лучей или искусственного источника света и сопровождается головной болью, головокружением, тошнотой, иногда свистящим дыханием.

Контактная крапивница. Чаще встречается у больных с atopическими заболеваниями и проявляется появлением волдырей на месте непосредственного контакта кожи с аллергеном растительного, животного или лекарственного происхождения. У здоровых детей контактную крапивницу могут вызвать прикосновения к крапиве, листьям примулы, контакте с медузами, укусы насекомых.

Холинергическая крапивница. Появляется после перегревания, тяжелых физических или психических нагрузок, у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилхолину. Клинически на верхней половине туловища появляются волдыри в форме колпачков, окруженные рефлекторной эритемой, волдыри склонны к слиянию.

Механическая (фактициальная) крапивница (синоним: уртикарный дермографизм). Ее причинными факторами могут быть дермографизм, давление, вибрация и др. Характеризуется линейным расположением волдырей на месте механического раздражения кожи. Чаще регистрируется у людей с повышенной возбудимостью нервной системы. Сливные безболезненные волдыри в виде полосы держатся до 30 минут. При уртикарном васкулите, в отличие от уртикарного дермографизма, волдыри сохраняются до 24 часов, одновременно может наблюдаться и геморрагическая сыпь, оставляющая гиперпигментацию, что обусловлено отложением гемосидерина.

Таким образом, для отдельных форм крапивницы с диагностической целью могут использоваться провокационные пробы. Так, для диагностики уртикарного дермографизма применяется штриховое раздражение кожи твердым предметом, что приводит к появлению сливного волдыря в виде отечной полосы. Для диагностики холодовой крапивницы на кожу на 10 минут прикладывают кубик льда, в течение 15 минут на этом месте появляются волдыри. Если облучение участка кожи в течение 1–2 минут лампой мощностью 2,5 кВт приводит к появлению волдырей в течение 30 минут, это подтверждает диагноз солнечной крапивницы.

Диагностика

Крапивницу следует отличать от следующих заболеваний: аллергического и наследственного (см. табл. 4.57, т. 2) ангионевротического отека, лекарственной экзантемы (дерматита, вызванного приемом лекарственных препаратов внутрь или парентерально), чесотки, дерматита Дюринга, уртикарного васкулита, острого контактного дерматита, строфулюса, полиморфной (многоморфной экссудативной) эритемы, болезни Лайма.

Для лекарственной токсидермии характерно появление полиморфных высыпаний, включая папулы и пузыри, на коже туловища и конечностей после приема того или иного лекарственного препарата. Наиболее часто лекарственную кореподобную экзантему можно наблюдать после лечения аминопенициллинами или цефалоспоридами инфекционного мононуклеоза. При инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, наблюдаются тяжелые реакции гиперчувствительности на карбамазепин и ряд других лекарственных препаратов. Данный синдром получил название DRESS-синдром (англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами).

Чесотка характеризуется наличием парных папуловезикулезных высыпаний, чесоточных ходов, выраженным вечерним и ночным зудом, диагноз подтверждается обнаружением чесоточного клеща.

Герпетиформный дерматит Дюринга проявляется сгруппированными полиморфными высыпаниями (папулы, везикулы, волдыри, пузыри, эрозии) на коже туловища и конечностей. Слизистые оболочки поражаются редко. Течение болезни длительное, циклическое, ухудшение заболевания связано с психоэмоциональным стрессом, нарушением диеты, солнечным облучением. Больные не переносят галогены, в содержимом пузыря обилие эозинофилов. Методом прямой иммунофлюоресценции выявляются отложения IgA в области сосочков дермы.

Волдырями или ангиоотекотом может сопровождаться уртикарный васкулит, пигментная крапивница (кожный мастоцитоз), в настоящее время расцениваемые как отдельные от крапивницы заболевания. Для уртикарного васкулита характерно наличие множественных четко очерченных волдырей на коже туловища и конечностей, которые держатся дольше 24–48 часов, волдыри плотные, бледнеют при диаскопии. По мере разрешения волдырей на их месте нередко

появляется геморрагическая сыпь, не исчезающая при диаскопии, а затем гиперпигментированные пятна вследствие отложения гемосидерина. Субъективно отмечаются зуд, жжение, покалывание. Подтверждается диагноз при биопсии кожи.

Острый контактный дерматит развивается при действии на участки кожи облигатных и факультативных раздражителей физической или химической природы. Даже однократное воздействие таких облигатных раздражителей, как концентрированные растворы кислот, едких щелочей, солей тяжелых металлов, приводит к появлению выраженной эритемы, жжения, отека, нередко и пузырей с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Границы поражений четкие. В очагах поражения возможно развитие некроза.

Строфулюс (синоним: папулезная крапивница) проявляется у детей дошкольного и младшего школьного возраста в виде сильно зудящих уртикарных красновато-коричневых папул и папуловезикул (диаметром 3–10 мм), возникающих как реакция гиперчувствительности на укусы насекомых (комаров, мух, кошачьих и собачьих блох и др.), чаще летом. Элементы локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, иногда сохраняются неделями. Для терапии используют цетиризин, дезлоратадин.

Крапивница может быть связана с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, криоглобулинемия, новообразования, ювенильный ревматоидный артрит и аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая болезнь Грейвса. Крапивница является признаком синдрома Макла–Уэллса (амилоидоз, глухота и крапивница) и других аутовоспалительных синдромов, синдрома Шницлера (лихорадка, боль в суставах/костях, моноклональная гаммапатия и крапивница).

Резидуальная гиперпигментация, особенно на голених, указывает на уртикарный васкулит, буллезные элементы заставляют думать о буллезном пемфигоиде и герпетиформном дерматите. Красновато-коричневые пятна, превращающиеся в

волдыри после расчесывания, указывают на пигментную крапивницу. Пальпируемая пурпура на нижних конечностях часто сопровождается васкулит.

Наследственная (семейная) холодовая крапивница, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, считается разновидностью аутовоспалительных синдромов, связанных с мутацией гена *CIAS1*, кодирующего криопирин. Клиническими проявлениями холодовой крапивницы являются эритематозные пятна, реже волдыри, сыпь сопровождается жжением и зудом. При этом при семейной холодовой крапивнице появляются лихорадка, головные боли, конъюнктивит, артралгии и нейтрофильный лейкоцитоз. Эти симптомы возникают обычно через 2,5 часа после воздействия холода и продолжаются в течение 12 часов.

Дифференциальную диагностику ангиоотека проводят с отеками при гипотиреозе, нефротическом синдроме, анасаркой, отеками другого генеза.

Лечение

Лечение крапивницы включает: 1) идентификацию и элиминацию возможных причинно-значимых факторов; 2) фармакотерапию, направленную на предотвращение дегрануляции и/или воздействия медиаторов тучных клеток.

Различные элиминационные диеты обычно редко помогают, исключать из питания нужно лишь те продукты, причинная связь которых с появлением крапивницы доказана.

Основной принцип лечения – применение лекарственных средств в минимально необходимом объеме. Согласно международному консенсусу 2018 г., подходы к терапии крапивницы у детей аналогичны таковым у взрослых. Лечение крапивницы можно разделить на несколько ступеней.

Первая линия терапии. В качестве препаратов первой линии рекомендовано использовать следующие неседативные H1-антигистаминные средства II поколения.

Дезлоратадин: у детей в возрасте с 6 месяцев до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет – 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.

Левосетиризин: детям в возрасте от 2 до 6 лет – 2,5 мг/сут в форме капель детям старше 6 лет – в суточной дозе 5 мг (1 таблетка).

Лоратадин: применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг – по 10 мг 1 раз в сутки.

Рупатадина фумарат применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Фексофенадин применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет – 120–180 мг 1 раз в сутки.

Цетиризин: детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет – по 10 мг (1 таблетка) однократно или по 5 мг 2 раза в день.

При отсутствии особых показаний у детей с крапивницей не рекомендовано применение седативных H₁-антигистаминных препаратов I поколения

Вторая линия терапии. При сохранении симптомов более 2–4 недель или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу H₁-антигистаминного препарата II поколения рекомендуется увеличить в 2 раза. Не рекомендовано одновременное применение нескольких H₁-антигистаминных препаратов II поколения.

Третья линия терапии. При хронической идиопатической крапивнице в случае, если симптомы сохраняются более 2–4 недель на фоне лечения H₁-антигистаминными препаратами II поколения в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), рекомендуется перейти к третьей линии терапии, которая предусматривает добавление к данным препаратам омализумаба.

Четвертая линия терапии. При неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H1-антигистаминными препаратами II поколения и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 месяцев или ранее, если симптомы нестерпимы, либо – в отсутствие омализумаба) возможно назначение циклоспорина А в дополнение к H1-антигистаминным препаратам II поколения. Диапазон начальной дозы циклоспорина А – 2,5–5 мг/кг/сут в 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, суточную дозу увеличивают до максимальной – 5 мг/кг. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. При возникновении рецидива проводят повторный курс. Терапия продолжительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится, при условии обязательного мониторингования концентрации мочевины, магния, креатинина сыворотки крови и АД. Согласно инструкции к препарату, в показаниях к применению отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации.

Другая терапия. При тяжелом течении крапивницы, распространенном уртикарном поражении, особенно в сочетании с ангиоотекотом, для купирования острых проявлений рекомендовано назначение кратковременного курса системных ГКС на любой ступени терапии. В случае тяжелого течения крапивницы при развитии ангиоотека возможно назначение преднизолона 1–2 мг/кг/сут (не более 50 мг/сут) обычно длительностью 3–7 сут. Постепенной отмены ГКС при коротком курсе терапии не требуется.

При развитии симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности рекомендовано незамедлительное введение эпинефрина (подкожно или внутримышечно) – по 10 мкг/кг (максимально – до 0,3 мг), при необходимости введение этих доз повторяют через каждые 15 минут (до 3 раз).

В качестве альтернативной терапии в индивидуальных случаях рекомендуется рассмотреть назначение препаратов, используемых в клинической практике, но не имеющих достаточной доказательной базы. Монтелукаст назначают детям с 2 до 5 лет в дозе 4 мг/сут, от 6 до 14 лет – 5 мг/сут, старше 15 лет – 10 мг/сут.

В случае выраженного, интенсивного зуда, влияющего на активность и сон, рекомендовано назначение анксиолитической терапии: гидроксизина в дозе 1–2 мг/кг, разделенных на несколько приемов, на несколько (3–5) дней.

Не рекомендовано рутинное назначение топических ГКС. Топические ГКС, как правило, неэффективны при крапивнице, в связи с чем их, а также другие местные препараты следует назначать только по решению врача-аллерголога.

Рекомендовано рассмотреть вопрос об эрадикации инфекционных агентов и инвазий, лечении хронического воспалительного процесса в случае исключения других возможных причин крапивницы и наличия вероятности связи инфекций и инвазий с крапивницей.

Терапия тяжелых приступов наследственного ангионевротического отека проводится рекомбинантным С1-ингибитором (Беринерт), при отсутствии – свежезамороженной плазмой; применяется антагонист рецептора брадикинина икатибант (Фиразир). С профилактической целью могут применяться модифицированные андрогены (даназол) или антифибринолитические препараты (транексамовая кислота). Ни ГКС, ни антигистаминные препараты не оказывают никакого эффекта при наследственном ангиоотеке.

Рекомендуемая литература

1. Аллергология: федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.М. Ильиной. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.

2. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. – М.: Практическая медицина, 2012. – 364 с.

3. Крапивница у детей / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: ПедиатрЪ, 2019. – 52 с.

4. Хегер П.Г. Детская дерматология. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – С. 430–451.

6.4. Атопический дерматит

Определение и эпидемиология

Атопический дерматит (АтД, синоним – атопическая экзема, одно из прежних многочисленных названий – нейро-дермит) – мультифакторальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Атопический дерматит в типичных случаях начинается в грудном возрасте, может продолжаться или рецидивировать у взрослых, значительно нарушает качество жизни пациента и членов его семьи.

В большинстве случаев АтД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии и часто сочетается с другими атопическими заболеваниями. Атопический дерматит часто является первым шагом в «атопическом марше» (последовательное развитие клинических проявлений аллергического заболевания в детстве), приводя в дальнейшем к развитию бронхиальной астмы и/или аллергического ринита у большинства пациентов. Ранний АтД чаще всего является проявлением пищевой аллергии (рис. 6.3).

Распространенность АтД увеличилась за последние 40 лет. В настоящее время 10–20 % детей и 1–3 % взрослых в развитых странах страдают АтД. Примерно 45 % всех случаев заболевания начинаются в течение первых 6 месяцев жизни,

60 % в течение первого года и 85 % в возрасте до 5 лет, еще у 10 % пациентов АтД развивается в возрасте от 6 до 20 лет. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что АтД чаще встречается среди городских жителей, симптомы ухудшаются в холодном или умеренном климате, дети страдают АтД значительно чаще, чем взрослые. Глобализация приводит к выравниванию распространенности АтД не только между странами, но и внутри одной и той же страны. Например, после воссоединения Германии в Восточной Германии в течение короткого промежутка времени наблюдалось увеличение частоты АтД с 16 % в 1991 г. до 23,4 % в 1997 г. Появились аналогичные наблюдения, связанные с урбанизацией в развивающихся странах и миграцией населения.

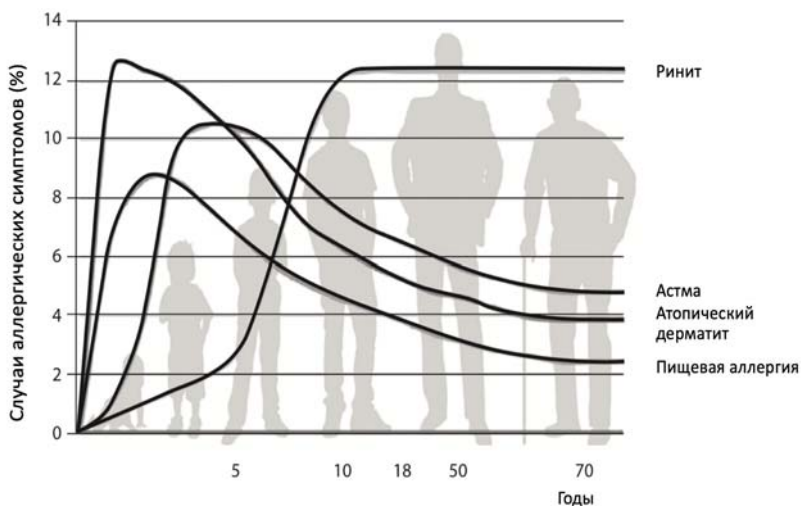


Рис. 6.3. Атопический марш [по: Czarnowicki T. с соавт., 2017]

Этиология, патогенез и патоморфология

Факторы риска АД можно разделить на внутренние и внешние (см. табл. 6.3). В табл. 6.17 представлен вклад различных провоцирующих факторов АД у детей в зависимости от возраста.

Таблица 6.17

Факторы, вызывающие обострение атопического дерматита у детей, в зависимости от возраста [по Хегеру П., 2013]

Критерии	Грудной возраст	Ранний детский возраст	Старше 3 лет
Потенциальные пищевые ал-лергены	Коровье молоко, яйцо	Дополнительно пшеница, соя, орехи	Дополнительно морепродукты
Аэроаллергены	-	Клещи домашней пыли, шерсть жи-вотных	Пыльца
Инфекции	+	+++	++
Стресс	±	++	+++
Климатические факторы, пото-отделение	±	+ / ++	++
Раздражители (шерсть, мыло, сухость)	±	+ / ++	++

Примечания: – не влияет; ± влияет незначительно; + слабо влияет; ++ сильно влияет; +++ очень сильно влияет.

Диета – крайне важный фактор в развитии и предотвращении АД. Учитывая тот факт, что АД все еще не очень распространен в развивающихся странах, очевидно, что так называемая «западная диета» с высоким потреблением рафинированных злаков, красного и консервированного мяса, жиров, вероятно, приводит к увеличению заболеваемости АД. Показан значительный защитный эффект в отношении АД употребления свежих фруктов (1–2 раза в неделю) и усугубляющее действие частого (≥ 3 раза в неделю) быстрого

питания (fast-food). Высокое потребление рыбы во время беременности снижает риск развития АТД в первые 5 лет жизни на 25–43 %. Подобное снижение риска также отмечалось у детей с высоким потреблением рыбы в раннем детстве. Защитный эффект рыбы можно объяснить высоким содержанием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, что положительно коррелирует с противовоспалительной активностью. Вместе с тем строгое соблюдение диеты в целом неэффективно при лечении АТД.

Между симптомами АТД и географической широтой наблюдается положительная корреляция, тогда как между АТД и средней годовой температурой окружающего воздуха – отрицательная. Низкие температуры наружного воздуха, особенно в сочетании с раздражителями кожи, ответственны за обострение АТД. Ультрафиолетовый свет обладает иммуносупрессивным эффектом, повышает сывороточный уровень витамина D, снижая частоту и тяжесть АТД. Напротив, дефицит витамина D связан с наличием более серьезных проявлений АТД на участках кожи, не подверженных воздействию света.

Большинство исследований, касающихся взаимосвязи АТД и детских инфекций (ветряная оспа, эпидемический паротит, корь и коклюш), показывают их провоцирующее влияние на АТД или отсутствие корреляции. Антибиотики, используемые при респираторных, желудочно-кишечных инфекциях, а не сами инфекции ответственны за риск развития АТД. Риск развития АТД увеличивается на 41 % у тех детей, кто получал хотя бы один курс антибактериальной терапии в первые годы жизни. Каждый дополнительный курс антибактериального лечения повышает риск развития АТД на 7 %. Возможно это связано с изменениями микробиома хозяина и функционирования иммунной системы и/или повышенным иммунологическим ответом на аллергены окружающей среды.

Микробиота кишечника детей первых лет жизни, у которых впоследствии развивается АТД, характеризуется повышенным присутствием золотистого стафилококка (*S. aureus*)

и кишечных бактерий и меньшим присутствием лакто- и бифидобактерий. Лица с АтД имеют другой микробиом по сравнению со здоровыми людьми. Частота носительства *S. aureus* в коже пациентов с АтД достигает 30–100 %, что выше по сравнению со здоровыми людьми (20–30 %). *S. aureus* продуцирует множество вирулентных факторов, которые определяют его патогенность, включая секретируемые цитотоксины, ферменты и адгезины. Специфическую роль в воспалительном ответе играют суперантигены, например стафилококковые энтеротоксины и токсин синдрома токсического шока, представляющие собой белки с высокими митогенными свойствами, что приводит к массивной продукции цитокинов. В связи с этим *S. aureus* может действовать и как обычный антиген, и как суперантиген для активации Т-клеток. В отличие от обычных антигенов суперантигены не требуют обработки и процессинга и могут связываться непосредственно с поверхностными молекулами антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II и с Т-клеточным рецептором, вызывая поликлональную стимуляцию Т-клеток. Маркером такой поликлональной стимуляции будет обнаружение специфических IgE к множеству антигенов, в том числе к тем антигенам, с которыми ребенок никогда не сталкивался. Кроме того, стафилококковые токсины ингибируют апоптоз эозинофилов.

В основе патогенеза АтД лежат дефекты барьерной функции эпидермиса в сочетании с атопией, АтД в раннем детстве способствует развитию пищевой и респираторной аллергии посредством системной сенсibilизации, возникающей в результате нарушения барьерной функции кожи. Наиболее изученной причиной нарушения кожного барьера эпидермиса при АтД, как инициатора атопического марша, является недостаток филаггрина (ФЛГ). Генетически или приобретенная потеря ФЛГ с нарушением структуры эпидермиса приводит к значительным изменениям гидратации кожи и повышению pH кожи. Филаггрин (от англ. FILament AGgreGating pRotelN –

агрегирующий филаменты протеин) представляет собой структурный кальций, связывающий эпидермальный белок рогового слоя кожи, который специфически взаимодействует с промежуточными кератиновыми филаментами и отвечает за нормальную функцию рогового слоя. В настоящее время идентифицировано приблизительно 60 мутаций гена ФЛГ, связанных с потерей функции ФЛГ. Нарушение функций ФЛГ из-за мутации его гена и из-за действия провоспалительных медиаторов, которые могут влиять на экспрессию гена ФЛГ (приобретенный дефицит), приводит к дисфункции процессов, необходимых для соответствующей защитной роли рогового слоя. Примерно 50 % пациентов с умеренной или тяжелой формой АтД имеют по крайней мере одну мутацию гена ФЛГ. Мутации гена ФЛГ также приводят к вульгарному ихтиозу – ассоциированному с АтД заболеванию.

Барьерная функция кожи в значительной степени зависит от рогового слоя. Внутренняя часть корнеоцитов состоит в основном из кератиновых филаментов, агрегированных ФЛГ, который является одним из компонентов, обеспечивающих каркас для внеклеточного липидного матрикса. Продукты разложения ФЛГ сохраняют способность удерживать влагу и поддерживать кислый рН рогового слоя. Из-за потери воды происходит потеря эластичности кожи. Развивающаяся сухость кожи усиливается вследствие характерного для заболевания уменьшения синтеза эпидермальных барьерных липидов, особенно церамидов, к тому же ускоренно распадающихся. Недостаточная влажность кожи также может стимулировать выработку провоспалительных медиаторов. Показатель рН кожи, обычно равный 4,5–5,5, увеличивается. Повышение рН приводит к увеличению активности сериновых протеаз, которые могут активировать некоторые цитокины и вызывать воспалительные реакции. Экзогенные причины повышения рН включают микробные метаболиты кожной микробиоты, активность потовых желез и производные кожного сала. Изменение рН с нейтрального на щелочное значение

способствует росту различных патогенов на поверхности кожи, в основном *S. aureus* и *C. albicans*. Все эти изменения приводят к снижению плотности рогового слоя, способствуя проникновению аллергенов и других патогенов в кожу.

Кроме мутации гена, кодирующего ФЛГ, к повышению проницаемости эпидермиса приводят расчесы и раздражение кожи, вызванное факторами окружающей среды, микробами, вирусами, белковыми аллергенами и пр. Реакции, которые следуют за повреждением кожного барьера и предшествуют воспалению, обусловленному активацией Th2 и синтезом IgE, включают активацию секреции различных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 и др.) и клеток (базофилы, эозинофилы, дендритные и тучные клетки). Большое значение среди цитокинов при АтД имеет тимусный стромальный лимфопоэтин, продуцируемый кератиноцитами. Он активирует клетки Лангерганса, которые способствуют дифференцировке наивных Th в Th2 в лимфатических узлах, уменьшает экспрессию ФЛГ в коже человека и вызывает зуд.

Хотя иммунный ответ при АтД поляризован в сторону Th2, в патогенезе заболевания участвуют и другие субпопуляции Т-клеток, включая Т-лимфоциты, продуцирующие ИЛ-22 (Th22), ИЛ-17 (Th17) и интерферон- γ (Th1). На основании доминирующего механизма, приводящего к воспалению, АтД подразделяют на эндогенный и экзогенный. При экзогенной форме (80 % случаев АтД) находят высокие уровни IgE в сыворотке, связанные с девиацией иммунного ответа в сторону Th2, тогда как эндогенная форма (оставшиеся 20 % случаев АтД) характеризуется низкими титрами IgE и невыраженным Th2-ответом, но заметной активацией Th17 и Th22. В настоящее время признана бифазная модель патогенеза АтД, согласно которой Th2-опосредуемые реакции преобладают на ранних этапах болезни, при острых высыпаниях, тогда как в хронических очагах воспаления, сопровождающихся папулезными элементами, лихенизацией, на первый план выступают Th1-опосредуемые реакции, активируемые ИЛ-12.

Взаимная связь между дисфункцией кожного барьера и иммунным ответом является ключевой в патогенезе АТД. Поэтому АТД рассматривают как болезнь кожного барьера и одновременно иммунное заболевание. В данном контексте кожный барьер выступает в качестве посредника сенсibilизации, которая становится вторичной при АТД, являясь причиной его обострения и хронического течения. Сухая кожа стимулирует зуд, увеличивая плотность эпидермальных нервных волокон. Расчесывание из-за зуда может усугубить повреждение кожи, способствовать генерации Th2-цитокинов. Зуд при АТД – результат действия таких воспалительных медиаторов, как протеазы, гистамин, интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-31), нейротропины, опиоды, ацетилхолин, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены. При АТД нарушение кожного барьера, патологические иммунные реакции и ассоциированное снижение продукции эндогенных антимикробных пептидов (главным образом β -дефензина человека, кателицидина), нарушения иммунитета вследствие применения топических и системных ГКС, иммунодепрессантов предрасполагают к развитию вторичных инфекций, которые у младенцев могут быть не только кожными, но и системными.

Ключевой гистологический признак острых экзематозных высыпаний называется спонгиозом. Он характеризуется накоплением жидкости в кератиноцитах с расширением межклеточных пространств, внутриклеточным отеком и растяжением межклеточных контактов, что придает эпидермису губчатый вид. Развивается микровезикуляция, слияние микровезикул приводит к формированию везикул, видимых на глаз. При разрыве везикул выделяется серозная жидкость. При остром поражении, кроме эпидермального спонгиоза, обнаруживают периваскулярную клеточную инфильтрацию, при хроническом поражении – выраженное утолщение эпидермиса и удлиненные склерозированные папиллярные линии.

Классификация

Классификация АД представлена в табл. 6.18.

Таблица 6.18

Классификация атопического дерматита

Патогенез
Экзогенная (аллергическая) форма (ассоциирована с респираторной аллергией и сенсибилизацией к аэроаллергенам)
Эндогенная (неаллергическая) форма (синоним: атопиформный дерматит; форма не ассоциирована с респираторной аллергией и сенсибилизацией к каким-либо аллергенам)
Возрастной период
I возрастной период – младенческий (возраст до 2 лет)
II возрастной период – детский (возраст от 2 до 11 лет)
III возрастной период – подростковый и взрослый (возраст старше 12 лет)
Стадия болезни
Стадия обострения, стадия ремиссии
Фаза болезни
Острая экссудативная, подострая, хроническая
Распространенность процесса
Ограниченно-локализованный (площадь поражения кожи < 10 %, локализация: локтевые и/или подколенные складки, кожа кистей рук, кожа шеи и/или лица)
Распространенный (площадь поражения кожи 10–50 %, локализация: частично поражена кожа груди, спины; помимо локтевых и подколенных складок в процесс вовлекаются другие участки кожи конечностей (плечи, предплечья, голени, бедра)
Диффузный (площадь поражения кожи >50 %, локализация: кожа всего тела, волосистая часть головы)
Тяжесть течения
Легкое течение: у пациента имеется ограниченное поражение кожи, редкие обострения заболевания (1–2 раза в год), преимущественно в холодное время года и продолжительностью до месяца; продолжительность ремиссии может составлять 6–8 месяцев и более; наблюдается хороший эффект от проводимой терапии (зачастую достаточны только эмоллиенты)

<p>Среднетяжелое течение: у пациента отмечается распространенное поражение кожи, обострения более частые (3–4 раза в год) продолжительностью до нескольких месяцев; продолжительность ремиссии менее 4 месяцев; как правило, наблюдается упорное течение с невыраженным эффектом проводимой терапии</p> <p>Тяжелое течение: у пациента имеется распространенное или диффузное поражение кожи, частые (более 6 раз в год) и длительные (несколько месяцев или постоянные) обострения; ремиссии редкие и непродолжительные (менее 2 месяцев), лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение</p>
Клинико-морфологические формы
<p>Экссудативная</p> <p>Эритематозно-сквамозная</p> <p>Эритематозно-сквамозная с лихенификацией</p> <p>Лихеноидная</p> <p>Пруригинозная (пруригиподобная)</p>
Клинико-этиологические варианты (преобладающая сенсбилизация)
Пищевая, клещевая, грибковая, пыльцевая
Осложнения
<p>Стафилококковые и стрептококковые инфекции: импетигинозная экзема, импетиго, острый постстрептококковый гломерулонефрит, перианальный стрептококковый дерматит (флегмона), редко – бактериемия</p> <p>Грибковые инфекции: вызванные <i>Malassezia furfur</i> (<i>Pityrosporum ovale</i>), дерматофитии</p> <p>Вирусные инфекции: контагиозный моллюск, вульгарные бородавки, герпетическая (герпетиформная) экзема Капоши, вакцинальная экзема (после контакта с вакцинальным вирусом натуральной оспы)</p> <p>Эритродермия – воспалительное поражение более 90 % площади поверхности тела</p> <p>Лимфаденопатия</p> <p>Задержка физического развития</p> <p>Катаракта, кератоконус</p>

Для научных исследований степень тяжести АД принято оценивать также с помощью полуколичественных шкал. Наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis, англ. – шкала атопического дерматита).

Клиническая картина

Атопический дерматит характеризуется возрастными особенностями локализации и морфологии кожного поражения, что отличает заболевание от всех других кожных болезней (табл. 6.19).

Таблица 6.19

Наиболее распространенные формы атопического дерматита в зависимости от возраста ребенка [по Хегеру П., 2013, с дополнениями]

Критерий	Младенцы	Дети	Подростки и взрослые
Локализация высыпаний	Лицо, туловище, разгибательные поверхности	Лицо, шея, суставы кистей и стоп, сгибательные поверхности суставов	Суставы кистей и стоп, сгибательные поверхности суставов, область шеи
Морфология	Папуло-везикулы, экссудация	Экзематозные бляшки, эксфолиации, начинающаяся лихенификация, ксероз кожи	Экзематозные бляшки, дисгидротическая экзема, возрастающая лихенификация, ксероз кожи
Типичная клинико-морфологическая форма	Экссудативная	Эритематозно-сквамозная, эритематозно-сквамозная с лихенификацией	Лихеноидная, пруригинозная (пруригиподобная)

Таким образом, АД характеризуется одновременным или последовательным наличием на коже различных морфологических элементов (табл. 6.20).

Клинические проявления АД меняются с возрастом. У младенцев (рис. 6.4а на вклейке), как правило, поражаются кожа головы, лица, шеи, туловища и разгибательных (наружных) поверхностей конечностей, тогда как область подгузника обычно свободна. У детей обычно поражаются сгибательные поверхности конечностей (то есть область

локтевого сгиба и подколенной ямки), а также кожа шеи, запястий и лодыжек (рис. 6.4б на вклейке). В подростковом и взрослом возрасте, как правило, поражаются сгибательные поверхности конечностей, рук и ног (рис. 6.4в, г на вклейке). Локализация высыпаний на шее может быть ассоциирована с инфекцией, вызванной *Malassezia furfur*, а также с родовой травмой шейного отдела позвоночника, в этом случае при сборе анамнеза можно установить наличие тугого обвития пуповины вокруг шеи. Независимо от возраста зуд, связанный с АД, обычно продолжается в течение дня и усиливается ночью, что приводит к существенным нарушениям сна и качества жизни пациентов.

Таблица 6.20

**Морфологические элементы кожных высыпаний
при атопическом дерматите [по: Атопический дерматит, 2002]**

Первичные морфологические элементы (на неизменной коже)
Пятно (макула) – четко ограниченное изменение окраски кожи без изменения ее рельефа и консистенции
Эритема – крупные пятна
Пузырек (везикула) – полостной элемент, содержащий прозрачную жидкость
Папула (узелок) – плотное образование диаметром до 5 мм, возвышающееся над уровнем кожи
Бляшка – возвышающийся над уровнем кожи твердый элемент, образовавшийся в результате слияния папул, диаметром более 5 мм
Вторичные морфологические элементы (результат эволюции первичных морфологических элементов)
Экскориации – расчесы
Чешуйка – отторгнувшиеся тонкие пластинки ороговевшего эпителия
Корка – образуется в результате засыхания на коже серозного экссудата, гноя, крови
Трещина – дефект эпидермиса и дермы с четко очерченными стенками
Эрозия – дефект эпидермиса, возникающий в результате вскрытия полостных образований или вследствие нарушения питания эпидермиса, заживает без рубца
Лихенификация – утолщение кожи, усиление кожного рисунка
Мокнутие – скопление вскрывающихся пузырьков (везикул) с мельчайшими эрозиями, отделяющими серозный экссудат
Атрофия – истончение эпидермиса, дермы или подкожной клетчатки

Младенческий возраст. В младенческий возрастной период АтД преобладает *экссудативная форма* заболевания, воспаление носит острый или подострый характер с гиперемией, отеком и мокнутием. При этом на фоне гиперемии и экссудации, инфильтрации и отека отдельных участков кожи выявляются микровезикулы с серозным содержимым, вялой покрывкой, быстро вскрывающиеся с образованием «экзематозных колодцев» (от греч. *eczeo* – пузыриться). Кроме того, отмечаются выраженный зуд и жжение кожи, болезненность и чувство напряжения. Больной ребенок расчесывает кожу, вследствие чего очаги покрываются серозно-кровянистыми корочками, а при присоединении вторичной инфекции – гнойными корочками. Расположение очагов поражения кожи симметричное. При ограниченных формах высыпания локализуются чаще на лице в области щек, лба и подбородка, за исключением носогубного треугольника, и симметрично на кистях рук. При распространенных, диссеминированных формах АтД отмечается поражение кожи туловища, конечностей, преимущественно их разгибательных поверхностей. Для 30 % больных АтД в этом возрасте характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации, которые служат проявлениями *эритематозно-сквамозной формы* болезни.

Детский возраст. Детский возрастной период характеризуется хроническим воспалением, о чем свидетельствуют эритема, папулы, шелушение и утолщение кожи, усиление кожного рисунка (лихенификация), множественные эскориации и трещины. Наличие этих элементов определяется как эритематозно-сквамозная форма АтД с лихенизацией. В дальнейшем на поверхности кожи преобладают лихеноидные папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи. Высыпания локализуются чаще всего в локтевых, подколенных, ягодичных складках, на коже сгибательных поверхностей локтевых и лучезапястных суставов,

тыльной поверхности шеи, кистей и стоп. При этом отмечаются высыпания в виде лихеноидных папул, обильное шелушение, множественные расчесы и трещины кожи – эти проявления определяют как **лихеноидную форму** АтД. Могут формироваться участки гипо- и гиперпигментации, периорбитальные тени, складки Денни–Моргана (складки на нижних веках).

Подростковый и взрослый возраст. В подростковый и взрослый периоды преобладают явления инфильтрации с лихенизацией, эритема с синюшным оттенком. Иногда папулы сливаются в очаги сплошной папулезной инфильтрации. Преобладает поражение сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, плеч и спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног. Высыпания характеризуются сухими, шелушащимися эритематозными папулами и бляшками, могут образовываться большие лихенифицированные бляшки при хронических очагах поражения кожи. Значительно чаще, чем у больных предыдущей возрастной группы, наблюдаются поражения кожи лица и верхней части туловища. У подростков может наблюдаться **пруригинозная форма** АтД, которая характеризуется сильнейшим зудом и множественными фолликулярными папулами, плотной консистенции, шаровидной формы с многочисленными рассеянными эксфолиациями на поверхности папул. Эти высыпания сочетаются с выраженной лихенизацией с типичной для этого возраста локализацией на сгибательных поверхностях конечностей.

Осложнения. Атопический дерматит нередко осложняет вторичная инфекция: бактериальная, грибковая или вирусная. В первом случае возникают пиодермии (фолликулиты, реже импетиго, фурункулез). Грибковая инфекция, обусловленная *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, чаще поражает кожу волосистой части головы, лица, шеи и воротниковой зоны. У больных АтД иногда возникает распространенная герпетическая инфекция, в особо тяжелых случаях – герпетиформная экзема

Капоши, которая может привести к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения, особенно у детей грудного и раннего возраста.

Диагностические критерии и диагностика

В 1980 г. J.M. Hanifin и G. Rajka предложили диагностические критерии АтД, характеризующиеся, однако, низкой специфичностью. В последующем данные критерии были уточнены с выбором минимально необходимых и лишённых субъективности при оценке (табл. 6.21). Валидность представленных в табл. 6.21 критериев АтД была подтверждена как у госпитализированных пациентов, так и в популяционных эпидемиологических исследованиях, независимо от цвета кожи пациентов. Их чувствительность и специфичность, по сравнению с другими предложенными критериями АтД, была максимальна, составив 80 и 97 % соответственно. Согласно другим диагностическим критериям, АтД – это диагноз, возможный после исключения таких заболеваний, как чесотка, аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, псориаз и ихтиоз.

При выполнении общего клинического анализа крови неспецифическим признаком может быть эозинофилия, а в случае присоединения кожного инфекционного процесса возможен нейтрофильный лейкоцитоз.

Аллергологическая диагностика включает сбор аллергологического анамнеза, обследование *in vivo* (кожные тесты, провокационные тесты), а также лабораторную диагностику *in vitro* (см. параграф 6.1). Хотя у большинства пациентов с АтД обнаруживают специфические IgE-антитела к пищевым продуктам и/или аэроаллергенам либо сенсibilизация выявляется при кожном тестировании, это не всегда доказывает их причинную значимость. Приблизительно у 35 % детей с АтД от умеренной до тяжелой степени отмечается пищевая

аллергия. В целом, чем моложе пациент и чем тяжелее АтД, тем более вероятно, что определенные пищевые аллергены могут усугублять течение заболевания. Напротив, пищевая аллергия, по-видимому, играет незначительную роль, если вообще имеет место при АтД у взрослых. Скрининговое тестирование пищевых аллергенов не рекомендуется, так как это может привести к ненужным диетическим ограничениям. Решение о проведении теста на аллергию должно основываться строго на анамнестических указаниях о наличии аллергических реакций на тот или иной аллерген. Элиминационные диеты при АтД следует назначать с осторожностью, поскольку они могут преднамеренно привести к потере толерантности к пище и напротив повысить риск немедленных IgE-опосредованных реакций на пищевые аллергены.

Таблица 6.21

**Британские диагностические критерии атопического дерматита
[Williams H.C. с соавт., 1994]**

<p>Должно быть обязательно (облигатный критерий):</p> <ul style="list-style-type: none"> • зуд кожи (или сведения от родителей о расчесах или растирании) в течение последнего года
<p>Плюс три или более из следующих дополнительных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • анамнез поражения складок кожи (сгибательных поверхностей локтей, коленей, голеностопного сустава, кожи вокруг шеи и глаз); • бронхиальная астма или аллергический ринит (либо у детей младше 4 лет – наличие этих заболеваний у родственников первой степени родства); • анамнестические данные о генерализованной сухости кожи за прошедший год; • видимый дерматит сгибательных поверхностей (у детей младше 4 лет – лба, щек, разгибательных поверхностей конечностей); <p>начало в возрасте до 2 лет (критерий используется, если ребенок старше 4 лет)</p>

Воздействие аэроаллергенов, таких как клещи домашней пыли, шерсть животных, пыльца и плесень, может усугубить АтД у некоторых пациентов. Если сенсibilизация установлена при аллергологическом обследовании и на основании данных анамнеза предполагается ее причинная роль в усугублении течения АтД, следует рассмотреть конкретные меры по предотвращению контакта с аллергеном (см. параграф 6.1), это может уменьшить симптомы АтД.

Дифференциальная диагностика

Иногда трудно отличить АтД от других кожных заболеваний, например, себорейного дерматита, контактного дерматита, псориаза, чесотки, однако семейный анамнез атопии и возрастные особенности поражений помогают во многих случаях поставить правильный диагноз. Псориаз обычно поражает разгибательные, а не сгибательные поверхности, часто поражает ногти, ладони рук и подошвы ног. Себорейный дерматит не сопровождается зудом, обычно локализуется в зоне подгузника и на коже головы у детей, манифестируя в первые два месяца жизни. У подростков себорейный дерматит проявляется на лице, включая кожу боковых частей носа, брови, наружный слуховой проход. В отличие от АтД семейный анамнез атопических заболеваний реже отягощен у пациентов с себорейным или контактным дерматитом. Чесотка обычно связана с наличием пустулезных элементов на ладонях, подошвах, гениталиях и между пальцами. Другие заболевания, с которыми необходимо дифференцировать АтД, манифестирующий обычно в возрасте старше двух месяцев, представлены в табл. 6.22.

Таблица 6.22

**Дифференциальная диагностика атопического дерматита
(адаптировано из [Кубанов А.А., Богданова Е.В., 2019]
с дополнениями)**

Заболевания	Основная возрастная группа	Частота¹	Характеристики, клинические особенности, локализация высыпаний
Другие виды дерматита			
Себорейный дерматит	Младенцы	Часто	Эритематозные участки с фестончатыми краями, скопление желтых жирных чешуек; волосистая часть головы, носогубные складки, паховые складки; начало в первые 6 недель жизни; обычно проходят в течение нескольких недель
	Подростки и взрослые	Часто	Эритематозные пятна с шелушением (желтые, белые или сероватые чешуйки) в характерных себорейных областях (особенно кожа головы, центральная часть лица и передняя часть грудной клетки)
Нуммулярный дерматит	Дети и взрослые	Часто	Экзематозное поражение в форме монет, в основном на ногах и ягодицах; обычно протекает без зуда
Ирритантный контактный дерматит	Дети и взрослые	Часто	Острое или хроническое экзематозное поражение кожи, преимущественно локализованное в зоне контакта; воздействие местных раздражителей увеличивает риск возникновения; может протекать одновременно с АтД
Аллергический контактный дерматит	Дети и взрослые	Часто	Распространенная экзематозная сыпь с максимальной выраженностью в местах прямого контакта с сенсибилизатором, но может распространяться на другие области кожи; воздействие местных раздражителей увеличивает риск возникновения; может протекать одновременно с АтД

Продолжение табл. 6.22

Заболевания	Основная возрастная группа	Частота ¹	Характеристики, клинические особенности, локализация высыпаний
Инфекционные кожные болезни			
Дерматофитная инфекция	Дети и взрослые	Часто	Поверхностная грибковая инфекция с различной симптоматикой в зависимости от места поражения; одна или несколько разграниченных чешуйчатых бляшек со слегка приподнятыми покрасневшими краями; периодический зуд
Импетиго	Дети	Часто	Поверхностная инфекция кожи, протекающая с образованием корок и пузырей, вызванных стрептококками, стафилококками или их комбинацией; разграниченные эритематозные пятна с волдырями или медово-желтой корочкой
Чесотка	Дети	Часто ²	Зудящие папулы и везикулы, располагающиеся линейно, попарно, характерные чесоточные ходы, расчесы; межпальцевые складки, сгибательные поверхности конечностей, паховая область, живот, ладони, подошвы; у детей раннего возраста – на спине и в подмышечных впадинах
Врожденные иммунодефициты			
Гипер-IgE-синдром (Иова)	Младенцы	Редко	Рецидивирующие стафилококковые абсцессы кожи, легких, суставов, внутренних органов; синусно-легочные инфекции; высокий сывороточный IgE; эозинофилия
Синдром Вискотта–Олдрича	Младенцы	Очень редко	Дерматит, напоминающий АД – упорные эритематозно-сквамозные высыпания, эксориации, экссудация; лицо, кисти
Синдром Оменна	Младенцы	Очень редко	Эритродермия с ранним началом, диффузная чешуйчатая сыпь и хроническая диарея

Заболевания	Основная возрастная группа	Частота ¹	Характеристики, клинические особенности, локализация высыпаний
Нарушение кератинизации кожи			
Вульгарный ихтиоз	Младенцы и взрослые	Нечасто	Шелушение кожи и образование чешуек; особенно на нижней части живота и разгибателях; часто сочетается с АтД
Синдром Нерттона	Младенцы и взрослые	Очень редко	Чешуйчатая, сухая и/или красная кожа; распространенные экзематозные поражения кожи; аномалии волосяного стержня («бамбуковые волосы»); повышенный IgE; эозинофилия
Недостаточность нутриентов			
Дефицит цинка	Дети	Нечасто	Эритематозные чешуйчатые пятна и бляшки чаще всего вокруг рта и ануса; редкая врожденная форма, сопровождающаяся диареей и алопецией
Квашиоркор	Младенцы	Очень редко ²	Генерализованные отеки; эксфолиативный дерматит, напоминающий визуально отслаивание краски

¹ Часто – от 1 на 10 случаев до 1 на 100; нечасто – от 1 на 100 до 1 на 1000; редко – от 1 на 1000 до 1 на 10 000; очень редко – меньше чем 1 на 10 000.

² Особенно характерно для развивающихся стран.

Лечение

Лечение АтД должно быть направлено на восстановление кожного барьера, что включает увлажнение и восстановление кожи, на редукцию воспаления и уменьшение зуда. Успешное лечение АтД требует многогранного подхода, который включает в себя обучение пациентов и лиц, осуществляющих уход; оптимальные меры ухода за кожей; противовоспалительное лечение местными ГКС и/или топическими ингибиторами кальциневрина; лечение инфекций кожи и системную

терапию при необходимости. Основные цели терапии АтД: уменьшение клинических проявлений заболевания, снижение частоты обострений, повышение качества жизни больных и предотвращение инфекционных осложнений.

Образование пациентов. Пациенты и/или лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о хронической природе заболевания, необходимости постоянного соблюдения надлежащих мер ухода за кожей, а также правильного использования и применения топического лечения. Неудовлетворительные результаты лечения часто связаны с плохой приверженностью к терапии, особенно к местным методам лечения, в результате иррационального страха по поводу побочных эффектов препаратов и недостатка информации. Время, потраченное на устранение этого страха и обучение пациентов и лиц, осуществляющих уход, оказывает положительное влияние на исходы заболевания. Пациентам следует предоставить письменные инструкции о правильном применении лекарственных препаратов и уходе за кожей.

Уход за кожей. Ключевым звеном в успешном лечении АтД является правильный ежедневный уход за кожей, который включает купание и применение смягчающих и увлажняющих средств – эмолlientов. Рекомендуется ежедневное купание (ванна лучше, чем душ) один или два раза в день (в зависимости от тяжести АтД) в теплой воде в течение 10–15 минут, чтобы увлажнить и очистить кожу. Купание также помогает восстановлению поврежденной кожи и улучшает проникновение лекарств местной терапии. Рекомендуются увлажняющие моющие средства, в то время как мыла с сильным ароматом и щелочной рН следует избегать, так как оно может раздражать кожу. Желательно использовать дехлорированную воду, для этого проводят отстаивание воды в ванне в течение 1-2 часов с последующим добавлением кипяченой горячей воды для достижения оптимальной, приятно теплой температуры воды. После купания кожу пациента следует промокнуть

мягким полотенцем так, чтобы она оставалась слегка влажной, и сразу (в течение 3 минут) нанести увлажняющие/смягчающие средства с целью предотвратить потерю влаги и высыхание кожи, а также нанести лечебные кремы и мази, содержащие ГКС и/или топические ингибиторы кальциневрина.

Увлажняющие/смягчающие средства необходимо наносить на кожу не менее двух раз в день, например, при переодевании, включая неповрежденную кожу. Увлажняющие средства активно увлажняют кожу, повышая содержание воды в ней. Смягчающие средства создают окклюзивный эффект на поверхности кожи, предотвращая потерю воды за счет водоотталкивающего липидного слоя, тем самым эти агенты могут временно уменьшить ксероз, характерный для АтД. Увлажняющие средства содержат так называемые гумектанты – вещества, способные удерживать молекулы воды в роговом слое эпидермиса. К ним относятся глицерин, мочевины, молочная и гиалуроновая кислоты, сорбитол, мукополисахариды. Увлажнители часто сочетаются с окклюзионным агентом, таким как вазелин, для защиты от дальнейшего высыхания кожи, поэтому большая часть современных средств для ухода за кожей пациента с АтД является одновременно и увлажняющим и смягчающим средством. Некоторые средства лечебной косметики могут дополнительно содержать противовоспалительные компоненты (декспантенол, растительные масла и др.) или липиды (керамиды, холестерол, свободные жирные кислоты), учитывая, что при АтД наблюдается снижение ключевых барьерных липидов в коже.

Существует ряд увлажняющих средств, включая лосьоны, кремы и мази. Кремы и мази более эффективны для увлажнения кожи, чем лосьоны, но, например, в летний сезон лосьоны предпочитают мазям. Рекомендуется использовать увлажняющие средства вместе с противовоспалительными, поскольку совместное применение увлажняющих средств снижает необходимую дозу топических ГКС (ТГКС) и

предотвращает формирование зависимости от них. Для гигиены, увлажнения, питания и с противовоспалительной целью применяются отдельные средства для ухода за сухой и атопичной кожей, выпускаемые в разных формах, известных производителей (табл. 6.23).

Таблица 6.23

**Средства для ухода за сухой и атопичной кожей:
программа (производитель)**

[Атопический дерматит у детей, 2016]

Программа Атодерм (лаборатория Биодерма)
Программа ухода за атопической кожей Локобейз (компания «Астеллас Фарма»)
Программа для сухой и атопичной кожи (лаборатория Урьяж)
Программа А-Дерма (лаборатория Дюкре)
Программа для сухой и атопичной кожи на термальной воде Авен (лаборатория Авен)
Программа Мюстела (лаборатория Exrapsience)
Программа Липикар (лаборатория Ля Рош-Позе)
Программа Топикрем
Серия Фридерм (компания Шеринг-Плау)
Эмолиум (компания Санофи)

Чтобы обеспечить наилучший базовый уход за кожей пациента с АД и терапию, обязательно оценить состояние кожи и знать все носители (основы) топических средств; лечение должно соответствовать фазе АД (табл. 6.24). В соответствии с классическим дерматологическим правилом «влажное на влажное, а сухое на сухое», при выраженной экссудации вначале накладывают (на 24–36 часов) влажные охлаждающие компрессы, например, из заваренного не ароматизированного черного или зеленого чая, обладающего вяжущим, антибактериальным и противозудным действием. Когда выражен экссудативный компонент поражения, кожу можно подсушить с помощью компрессов или ванн с водным раствором перманганата калия (концентрация 1:10 000). Их можно применять

два или три раза в день с использованием влажных компрессов в течение 20 минут, пока экссудативное поражение не подсохнет. Растворы с сульфатом цинка, меди или кремния также можно наносить один или два раза в день с той же целью. В течение экссудативного периода следует использовать эмульсии и избегать кремов и мазей, так как они не впитываются и могут усугубить кожное поражение. Кремы показаны в подострую фазу АТД, мази и жирные мази – в хроническую.

Влажные обертывания с физиологическим раствором иногда тоже полезны при АТД, особенно при хронических поражениях и поражениях, которые не поддаются лечению другими методами, для защиты кожи от расчесывания и предотвращения раздражения. Для усиления местного действия их можно использовать с ТГКС или эмоллиентами, если нет признаков инфекции. Повязки готовятся путем погружения их в емкость с теплой водой, изотоническим раствором NaCl, затем они размещаются на участке пораженной кожи, на которую предварительно нанесено противовоспалительное или увлажняющее средство. На этот первый влажный слой сверху наносится сухая повязка. Применение влажного обертывания в течение длительных периодов может вызвать мацерацию и фолликулит. Большая тенденция к местным инфекциям наблюдается, когда обертывания используются с ТГКС, чем, когда они используются только со смягчающими/увлажняющими средствами.

Таблица 6.24

**Лечение в зависимости от фазы атопического дерматита
и состояния кожи**

Острая фаза (эритема, отек, везикуляция и экссудация)
1. При наличии экссудативных поражений: вяжущие компрессы или ванны с водным раствором перманганата калия в 1:10 000 или раствор цинка, меди и кремния
2. Увлажнение с помощью лосьона
3. Если необходимы ГКС для местного применения, применяйте средства с низкой активностью в виде лосьона

Подострая фаза (эритема и минимальная везикуляция)
1. Увлажнение с помощью кремов или лосьонов
2. Если необходимы ТГКС, применять средства средней силы в виде крема
3. Топические иммуномодуляторы в виде крема
Хроническая фаза (лихенизация, интенсивный ксероз и шелушение)
1. Увлажнение с помощью кремов или мазей
2. Влажные обертывания с применением физиологического раствора с добавлением ГКС для усиления противовоспалительного эффекта; в области лихенизации использование окклюзивных повязок
3. При необходимости используются ТГКС в виде мази или бальзама
4. Топические иммуномодуляторы в виде крема или мази
5. В области выраженной лихенизации и шелушения в качестве керато-литического агента используется мочеви́на

Идеальной является хлопчатобумажная одежда. Следует позаботиться о том, чтобы не одевать младенца слишком тепло. Необходимо избегать избыточного потоотделения и перегрева, которые могут усиливать зуд.

Топические глюкокортикостероиды. Топические глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии противовоспалительной терапии при АД. Они оказывают противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное и сосудосуживающее действие. Данные препараты подавляют различные компоненты воспаления, включая высвобождение воспалительных цитокинов, воздействуют на различные клетки иммунной системы – от Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов до дендритных клеток и их предшественников. Активность ТГКС измеряется на основании степени и продолжительности очищения кожи после их применения. На основе активности ТГКС делятся обычно на 4 класса (табл. 6.25). Фармацевтическая форма препарата определяет его проникновение, что также влияет на его эффективность. Правильное применение, достаточная доза, использование или отсутствие окклюзионной повязки, фаза болезни должны учитываться, чтобы минимизировать побочные эффекты терапии данными препаратами.

**Классификация топических глюкокортикостероидов
по степени активности
[по Miller J.A., Munro D.D., 1980]**

Класс (степень активности)	Препараты
IV (очень сильные)	Клобетазола пропионат (Дермовейт), 0,05 % крем, мазь
III (сильные)	Бетаметазона дипропионат (Акридерм), 0,05 % мазь Бетаметазона валерат (Целестодерм-В), 0,1 % крем и мазь Гидрокортизона бутират (Локоид) 0,1 % мазь, крем, эмульсия Метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), 0,1 % жирная мазь, мазь, крем, эмульсия Мометазона фуроат (Элоком), 0,1 % мазь, крем, лосьон Триамцинолона ацетонид (Фторокорт), 0,1 % мазь, крем Флуоцинолона ацетонид , 0,025 % мазь, крем, гель, линимент Флутиказона пропионат (Кутивейт), 0,005 % мазь и 0,05 % крем
II (средней силы)	Алклометазона дипропионат (Афлодерм) 0,05 % мазь, крем
I (слабые)	Гидрокортизона ацетат, 0,5 %, 1 % мазь Преднизолон 0,5 % мазь

Высокое соотношение площади поверхности тела к массе тела, незрелый кожный барьер и метаболические отличия детей первого года жизни от более старших и взрослых повышают риск локальных и системных побочных эффектов ТГКС и других препаратов в данной возрастной группе. Для детей рекомендуются низкопотенциальные ТГКС. Области с лихенификацией требуют применения более мощных ТГКС в течение более длительного периода. Основа/растворитель, в котором представлен ТГКС, может изменять его активность, это должно приниматься во внимание в зависимости от анатомической области применения, возраста пациента, степени тяжести и формы АД. Мази обеспечивают более равномерное покрытие и проникновение, чем кремы, которые, тем не

менее, легче наносятся в таких областях, как кожные складки и гениталии. Лосьоны легче наносить на волосистую область. Ключевым симптомом для оценки ответа является улучшение зуда, что позволяет снизить частоту применения. Уменьшению зуда способствует одновременное назначение ТГКС с антигистаминными препаратами. Как правило, для большинства ТГКС, независимо от активности, рекомендуется применение один или два раза в день в течение 2–4 недель. В табл. 6.26 представлены ключевые рекомендации по применению ТГКС при АтД.

Таблица 6.26

Рекомендации и ключевые положения по применению топических глюкокортикостероидов при атопическом дерматите [по Eichenfield L.F. с соавт., 2014]

ТГКС являются основными противовоспалительными препаратами при обострении АтД, они существенно улучшают состояние кожи по сравнению с плацебо
Неблагоприятные эффекты, как правило, умеренные и временные
Рекомендуется применять ТГКС, которые имеют лучшее соотношение риск–польза
ТГКС должны применяться правильно (мазь наносится, используя единицу кончика пальца, что соответствует количеству мази, нанесенной от дистальной складки кожи до кончика ладонной части указательного пальца – последняя фаланга), количество препарата должно соотноситься с тяжестью и размером области поражения (одна единица кончика пальца приблизительно эквивалентна 0,49 г мази и требуется для адекватного покрытия области кожи, эквивалентной обеим ладоням у взрослых, что соответствует 2 % площади поверхности тела)
ТГКС низкой активности применяются на лице и на шее
ТГКС средней силы могут применяться в течение коротких периодов (3–5 дней) при тяжелых обострениях
ТГКС средней и тем более высокой активности должны применяться в течение короткого периода (7-14 дней) в таких деликатных областях тела, как подмышечные впадины или паховая область
При тяжелом или рефрактерном АтД эффективность применения ТГКС может быть повышена путем применения влажной повязки, используя ТГКС под повязку один раз в день в течение примерно 7 дней; это относительно безопасное лечение как у детей, так и у взрослых

Использование ТГКС не рекомендуется для детей в возрасте до 6 месяцев
Препараты следует применять один раз в день, за исключением серьезных случаев, когда их можно применять два раза в день.
«Проактивное» лечение (применение два раза в неделю) может улучшить последующее состояние и предотвратить обострения АТД

Топические ингибиторы кальциневрина. Такролимус (продукт *Streptomyces tsukubaensis*) и пимекролимус (продукт *Streptomyces hygroscopicus*) относятся к новому классу местных иммуномодуляторов/иммунодепрессантов, известных как ингибиторы кальциневрина. Оба препарата ингибируют действие белка кальциневрина, который участвует в активации Т-лимфоцитов при аллергическом воспалении. Ингибиторы кальциневрина показаны как лечение второй линии и применяются в следующих случаях: (1) АТД не контролируется с помощью ТГКС; (2) существует значительный риск побочных эффектов вследствие применения ТГКС; (3) ТГКС противопоказаны; (4) пациент отказывается применять ТГКС.

Такролимус выпускается в виде мази 0,03 и 0,1 %, а пимекролимус – в виде 1 % крема. 0,1 % такролимус одобрен для лечения взрослых пациентов, тогда как 1 % пимекролимус может применяться у детей начиная с 3-месячного возраста, а 0,03 % такролимус одобрен для лечения детей старше 2 лет и взрослых. Безопасность и переносимость 1 % пимекролимуса у детей в возрасте 3–23 месяцев изучались в течение 2 лет, без сообщений о злокачественных новообразованиях или признаках иммуносупрессии. Противовоспалительная активность мази с такролимусом 0,1 % сходна с таковой у ТГКС средней активности, тогда как последние были более эффективны, чем 0,03 % мазь с такролимусом.

У детей обычно начинают с применения 0,03 % такролимуса два раза в день в течение максимум 3 недель. Впоследствии частота применения должна быть уменьшена до одного раза в день, пока кожные поражения не редуцируют полностью. У взрослых пациентов 0,1 % такролимус должен

использоваться от начала обострения АтД до полного его купирования. Смягчающие/увлажняющие средства следует применять не менее чем через полчаса, чтобы не нарушать всасывание препарата. Такролимус эффективен в качестве проактивной терапии (применение в течение двух последовательных дней в неделю) длительностью до 1 года для уменьшения частоты обострений и улучшения качества жизни. У пациентов с легким и среднетяжелым АтД применение 1 % пимекролимуса два раза в день уменьшает зуд и эритему через 48 часов после начала лечения. Если он применяется сразу после первых признаков рецидива АтД, то может уменьшить интенсивность обострения и дозу используемых ТГКС. Долгосрочное применение 1 % пимекролимуса также оказывает профилактическое действие на обострение и поддерживает достигнутую ремиссию АтД. В период терапии топическими ингибиторами кальциневрина рекомендуется защита от солнца.

Другие виды топической терапии. Активированный пиритион цинка (0,2 % аэрозоль, 0,2 % крем и 1 % шампунь) – нестероидный препарат с широким спектром фармакологических эффектов. При его применении снижается количество расширенных сосудов, плотность периваскулярного воспалительного инфильтрата, нормализуется структура рогового слоя, снижается колонизация кожи *Malassezia furfur*, *S. aureus*. Препарат может применяться у детей в возрасте старше 1 года, на всех участках тела без ограничений по площади. Крем наносят 2 раза в день, возможно применение под окклюзионные повязки. Аэрозоль используют в случаях выраженного мокнутия, распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в день.

Препараты на основе дегтя, нафталана, ихтиола, дерматола уступают по своей активности современным стероидным и нестероидным средствам для лечения АтД и в настоящее время не рекомендуются для использования. Медленное развитие противовоспалительного действия и косметическое неудобство также существенно ограничивают их применение.

Необходимо учитывать и данные о возможном риске канцерогенного эффекта дериватов дегтя, что основано на исследованиях профессиональных заболеваний у лиц, работающих с компонентами дегтя. У грудных детей следует избегать применения наружных препаратов салициловой кислоты, лактата аммония и мочевины.

Крем с ингибитором фосфодиэстеразы-4 Крисаборол способен значительно снижать тяжесть АТД. Перспективным препаратом для местной терапии АТД может быть и ингибитор янус-киназ тофацитиниб. Янус-киназы (JAK) – это тирозинкиназы, связанные с рецепторами цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31), участвующих в патогенезе различных воспалительных заболеваний, в том числе АТД.

Лечение осложненного кожной инфекцией атопического дерматита. В случае бактериальной суперинфекции *S. aureus* рекомендуется местное лечение мупироцином (бактериостатический антибиотик для местного применения). Кроме того, было показано, что эффективны ванны с 6 % хлорным раствором (хлорный отбеливатель) два раза в неделю (полстакана раствора в качестве дезинфицирующего средства в 180 л воды, т. е. 60–120 мл на ванну, что соответствует концентрации хлора в общественных бассейнах). Рекомендуется принимать такую ванну с теплой водой в течение 10 минут, затем пациента тщательно ополаскивают пресной водой и сразу же наносят увлажняющее или смягчающее средство, чтобы предотвратить обезвоживание и сухость кожи. При выраженной колонизации кожи золотистым стафилококком и склонностью к кожным инфекциям рекомендуют принимать такие хлорные ванны дважды в неделю в течение 3 месяцев. У младенцев хлорные ванны противопоказаны.

У пациентов с АТД также распространены дерматофитные инфекции, чаще всего обусловленные *Malassezia sympodialis*, особенно в себорейных областях, таких как кожа головы, лицо и шея. Лечение в этих случаях заключается в

местном применении (до исчезновения симптомов) кетоконазола в виде крема или в виде геля при поражении кожи головы, оставляя гель в течение 3–5 минут на коже головы до смывания.

Иногда при осложненном микробной инфекцией АтД целесообразно применять комбинированные наружные лекарственные препараты, содержащие помимо ТГКС антибиотик, эффективный в отношении стафилококка (фузидовую кислоту, гентамицин, неомицин и др.), и противогрибковый препарат (клотримазол, натамицин и др.). Применение комбинированных препаратов показано в течение непродолжительного периода времени (не более 2 недель) в связи с высоким риском увеличения роста антибиотикоустойчивых штаммов. Если поражены обширные участки кожи, можно рассмотреть возможность системного лечения антибактериальными или противогрибковыми препаратами с учетом локальных географических данных об антибиотикорезистентности. Цефалоспорины I или II поколения или полусинтетические пенициллины в течение 7–10 дней обычно эффективны при лечении кожной инфекции. Перед применением системной антибиотикотерапии кожной стафилококковой инфекции целесообразно провести культуральное исследование материала с кожи с определением чувствительности.

Пациентам с герпетической экземой Капоши требуется системное противовирусное лечение ацикловиром. Контагиозный моллюск (распространенная вирусная кожная инфекция, вызванная поксвирусом рода *Molluscipox*) относится к осложнениям АтД. Хотя инфекция обычно разрешается самостоятельно, поражения часто проходят медленно и имеют тенденцию распространяться. Тяжелая постоянная инфекция контагиозного моллюска может потребовать лазерной и/или противовирусной терапии.

Фототерапия. Фототерапия состоит из воздействия света путем применения ультрафиолетовых лучей. Это лечение второй линии при тяжелом АтД у подростков и взрослых.

Благотворное действие фототерапии обусловлено ее противовоспалительным действием и иммуномодулирующими свойствами. Фототерапия у детей с тяжелой формой АТД умеренно эффективна и в целом хорошо переносится. Риск долгосрочных побочных эффектов неизвестен, поэтому ее применение следует ограничить лишь очень тяжелыми случаями, которые не поддаются иному лечению. Побочные эффекты фототерапии могут быть как краткосрочными (острый зуд и ожоги), так и в долгосрочной перспективе (преждевременное старение кожи и повышенный риск развития рака кожи). Для назначения фототерапии необходимо соответствующее оборудование и обученный персонал, что ограничивает его широкое использование.

Системная терапия. Системная терапия АТД проводится в комплексе с общими мероприятиями, правильным уходом за кожей и наружной топической терапией. Системное лечения АТД включает применение фармакологических препаратов (антигистаминные препараты, системные ГКС, иммуносупрессивные препараты, системная антибактериальная терапия при инфекционных осложнениях) и иммунологической терапии (биологическая терапия с помощью генно-инженерных биологических препаратов и аллерген-специфическая иммунотерапия).

Хотя антигистаминные препараты I поколения (гидроксизин, дифенгидрамин, хлорфенирамин и др.) напрямую не влияют на зуд, связанный с АТД, было обнаружено, что их седативные эффекты помогают улучшить сон у пациентов с АТД. Однако эти препараты нарушают фазу сна, связанную с быстрым движением глазных яблок (REM-фазу), тем самым ухудшая когнитивные способности и эффективность работы. Поэтому антигистаминные препараты I поколения обычно не рекомендуются для пациентов с АТД. Их можно рассматривать для кратковременного адъювантного лечения пациентов с тяжелыми обострениями АТД, у которых особенно выражен ночной зуд. Следует избегать длительного и/или дневного

применения антигистаминных препаратов I поколения, учитывая их седативные свойства. Неседативные антигистаминные препараты II поколения, по-видимому, имеют довольно скромный эффект у пациентов с АтД в силу ограниченного патофизиологического участия гистамина в механизме формирования воспаления и зуда при АтД. Антигистаминные препараты II поколения могут быть назначены пациентам с АтД и сопутствующим аллергическим риноконъюнктивитом, поллинозом или в случае, если пациент испытывает облегчение зуда в результате их применения. Нельзя применять антигистаминные препараты у детей первого полугодия жизни, чтобы избежать развития парадоксального возбуждения или апноэ. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при АтД не рекомендуется, так как доказательств их эффективности на сегодняшний день недостаточно.

Системные ГКС рекомендовано использовать для купирования тяжелых обострений распространенного АтД в случае неэффективности топического лечения. В этих случаях целесообразно применять короткие курсы пероральных ГКС длительностью 5-7 дней. В некоторых случаях тяжелого диффузного, протекающего без ремиссий АтД, ранее рекомендовались системные ГКС для длительного применения, однако в настоящее время есть более эффективная и более безопасная терапия для таких пациентов – применение биологических препаратов, а именно моноклональных антител против рецептора ИЛ-4, препарата дупилумаб. Применение системных ГКС ограничивается их побочными эффектами.

При тяжелом персистирующем течении АтД и неэффективности других видов терапии, прежде всего топической противовоспалительной, возможно назначение препаратов системных иммуносупрессоров – циклоспорина А, азатиоприна и метотрексата. Вместе с тем в настоящее время в качестве альтернативы данной небезопасной терапии также может рассматриваться дупилумаб.

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов Th2-воспаления. Дупилумаб является первым биологическим препаратом, одобренным для лечения АтД. В настоящее время он одобрен для лечения АтД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Дупилумаб является очень перспективной новой терапевтической возможностью для пациентов с тяжелой формой АтД. Помимо дупилумаба в настоящее время исследуются и другие таргетные препараты, в том числе нацеленные на ИЛ-4 (питракинра), ИЛ-5 (меполизумаб), ИЛ-13 (тралокинумаб и лебрикизумаб), ИЛ-31 (немолизумаб), ТСЛП (тезепелумаб) и янус-киназы (упадацитиниб и барацитиниб), ИЛ-22 (фезакинумаб) и др.

Аллерген-специфическая иммунотерапия может быть рекомендована пациентам с АтД и сопутствующей респираторной аллергией (ринит, астма), однако в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих эффективность данного метода лечения при изолированном АтД.

Прогноз и профилактика

Атопический дерматит имеет волнообразное рецидивирующее течение, у 60 % детей симптомы заболевания со временем полностью исчезают, а у остальных сохраняются или рецидивируют в течение всей жизни. Предположительно дети, заболевшие АтД на первом году жизни, имеют лучший прогноз заболевания. Тем не менее в целом, чем раньше дебют и чем тяжелее протекает АтД, тем выше шанс его персистирующего течения, особенно в случаях сочетания АД с другими аллергическими заболеваниями. Доказано наличие патофизиологической связи между тяжелым АтД, астмой и

аллергическим ринитом, при этом АтД рассматривается как основной предиктор формирования астмы у детей. Негативное влияние АтД на качество жизни детей сопоставимо с такими тяжелыми хроническими заболеваниями, как псориаз, сахарный диабет 1-го типа и др. Для первичной, вторичной и третичной профилактики АтД справедливы рекомендации, приведенные в параграфе 6.1.

Было показано, что проницаемость кожи новорожденного ребенка увеличивается из-за недостаточного присутствия молекул церамида, что связано с повышенным риском последующего развития АтД. В этой связи в качестве мишени для первичной профилактики АтД и атопического марша была выбрана кожа. Изучается эффективность профилактического использования смягчающих средств с первых недель жизни до 6 или 8 месяцев, т.е. еще до появления симптомов АтД. На данный момент получены косвенные доказательства того, что использование эмоллиентов в раннем возрасте может предотвратить АтД и развитие пищевой аллергии. В рамках первичной профилактики АтД, а также профилактики прогрессирования АтД и развития астмы и аллергического ринита также разрабатываются методы компенсации сниженного уровня ФЛГ или продуктов его распада. Кандидатами на заместительную терапию ФЛГ рассматриваются пациенты с генетическими мутациями ФЛГ, а также пациенты с приобретенным дефицитом ФЛГ, страдающие тяжелым персистирующим АтД.

Рекомендуемая литература

1. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / под ред. Д. Рудикоффа, С.Р. Коэна, Н. Шайнфельда. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с.
2. Атопический дерматит: клинические рекомендации. – М., 2020. – 69 с.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Пищевая аллергия у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2021. – 76 с.

4. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Взаимосвязь атопического дерматита с неаллергическими заболеваниями // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – № 18 (3). – С. 345–353.

5. Потекаев Н., Данилин И., Корсунская И. и др. Психосоматические аспекты атопического дерматита // Врач. – 2018. – № 29 (2). – С. 16–20.

6.5. Аллергический ринит

Определения и эпидемиология

Аллергический ринит (АР) – хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся комплексом симптомов в виде выделения из носа (ринорея), заложенности носа (обструкция), чихания и зуда в носовой полости.

Помимо назальных симптомов пациенты могут также иметь ассоциированный с АР синусит, дисфункцию евстахиевой трубы, аллергический конъюнктивит, фарингит, непродуктивный кашель. В настоящее время с позиций мультиморбидности аллергических заболеваний принято рассматривать АР как компонент атопической (аллергической) триады, включающей также БА и АтД. Частая коморбидность АР и БА объясняется концепцией «единые дыхательные пути – единая болезнь», в рамках которой АР рассматривается как фактор риска развития БА вследствие последовательного распространения аллергического воспаления со слизистой оболочки носа на слизистую оболочку бронхов. Продемонстрировано, что неконтролируемое течение АР ассоциировано со снижением контроля БА. Однако АР может являться и локальным иммунопатологическим заболеванием слизистой оболочки носа. В этом случае говорят о локальном АР.

Локальный аллергический ринит – заболевание, характеризующееся локальной (в слизистой оболочке носа) гиперпродукцией IgE против круглогодичных и сезонных аллергенов, Th2-профилем воспаления в слизистой оболочке носа в ответ на аллергенный стимул, отсутствием специфических IgE в сыворотке крови и отрицательными результатами кожных проб с аллергенами, при этом заболевание проявляется типичными симптомами АР, а его терапия не отличается от терапии АР.

Используемого иногда термина **«респираторный аллергия»** необходимо избегать в связи с необходимостью уточнения у конкретного больного топика аллергического воспаления (АР, аллергический ларингит, БА) для создания адекватной терапевтической программы.

Аллергический ринит представляет собой широко распространенное заболевание, встречающееся у 18–38 % детского населения. Вместе с тем средний срок установления диагноза АР составляет 3 года от начала первых проявлений заболевания с колебаниями от 1 года до 8 лет.

Этиология, патогенез и профилактика АР описаны в параграфе 6.1.

Классификация

Классификация АР представлена в табл. 6.27.

Таблица 6.27

Классификация аллергического ринита

Форма заболевания
Сезонный АР: возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов родов <i>Cladosporium</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> и др.
Круглогодичный АР: развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при постоянном их приеме, профессиональным аллергенам

Характер течения
Интермиттирующий – симптомы < 4 дней в неделю или < 4 недель Персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) – симптомы \geq 4 дней в неделю или \geq 4 недель
Тяжесть
Легкий: нормальный сон; нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; нормальная профессиональная деятельность или учеба в школе Среднетяжелый: симптомы нарушают сон, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно ухудшается Тяжелый: симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения
Стадия заболевания
Стадия обострения, стадия ремиссии
Степень контроля [Papadopoulos N.G., 2015]
Контролируемое течение АР: – симптомов (заложенность, ринорея, чихание, зуд, постназальное стекание слизи) нет; – качество жизни: нет нарушений сна, нарушений дневной активности (учеба, работа, досуг); – объективные измерения: назальная пиковая скорость вдоха в норме, показатели теста «дыхание с закрытым ртом» в норме (дыхание через нос с закрытым ртом в течение 30 секунд), объективные тесты для оценки назальной проходимости в норме Неконтролируемое течение АР

В 2001 г. международной группой экспертов ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, англ. – аллергический ринит и его влияние на астму) было рекомендовано не использовать деление АР на сезонный и круглогодичный. Основанием для этого явились следующие факты:

- в некоторых регионах пыльца и плесени являются круглогодичными аллергенами;
- симптомы круглогодичного АР не во всех случаях сохраняются на протяжении всего года;
- большинство пациентов сенсibilизированы к различным аллергенам;

– изменения климата сопровождаются изменением сроков длительности пыльцевого сезона, которые трудно прогнозировать;

– пациенты путешествуют;

– у части пациентов, сенсibilизированных только к одному виду пыльцы, симптомы сохраняются на протяжении всего года;

– в результате персистенции минимального аллергического воспаления и развития назальной гиперреактивности у пациентов с бессимптомным АР симптомы не всегда совпадают с сезоном аллергии либо персистируют на протяжении 2–3 недель после окончания сезона цветения у больных сезонным АР, когда вещества, обладающие неспецифическим раздражающим действием, такие как воздушные поллютанты, способны индуцировать симптомы (примирующий эффект).

Интермиттирующее течение обычно имеет сезонный АР, хотя при сезонном АР возможно и персистирующее течение.

Критерии для определения контроля АР, приведенные в табл. 6.27, оцениваются в течение последних 4 недель, предшествующих консультации. Важно учитывать коморбидные АР заболевания, такие как БА, синусит, синдром обструктивного апноэ сна, так как обострения этих заболеваний могут влиять на контроль АР. Повышение потребности в препаратах неотложной помощи свидетельствует о снижении уровня контроля АР. Любые отклонения от этих критериев свидетельствуют о снижении уровня контроля АР, необходимо рассмотреть возможность усиления терапии. Оценка длительности бессимптомного течения АР лежит в основе решения о снижении объема терапии. Необходимо помнить, что, если контроль заболевания не достигнут в течение 1,5–2 недель на фоне терапии, рекомендуется пересмотреть терапию и/или решить вопрос о направлении пациента к оториноларингологу и/или аллергологу для подтверждения либо исключения диагноза АР. Для оценки контроля АР также предложена визуальная аналоговая шкала.

Клиническая картина и диагностика

Аллергический ринит – это клинический диагноз, основанный на тщательном анализе данных аллергологического анамнеза (см. параграф 6.1) и физикального обследования пациента. Диагноз АР устанавливается на основании наличия у пациента ≥ 2 следующих симптомов, опосредованных аллергенами (назальная обструкция, ринорея, чихание или зуд), продолжающихся более 1 часа в день в течение более 2 недель в году. У детей, в особенности в возрасте младше 6 лет, диагностировать заболевание трудно.

Важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, переднюю и заднюю ринорею, степень заложенности носа, боль в области пазух. Чрезвычайно характерны и специфичны для АР у детей симптомы – эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание носа движением руки вверх и кнаружи), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа (рис. 6.5 на вклейке). Для определения терапевтической тактики важно определить один из двух фенотипов болезни:

1) пациенты, у которых ведущими симптомами являются чихание и зуд в полости носа;

2) пациенты, у которых доминирует заложенность носа (у детей этот синдром усугубляет узкий просвет носовых ходов).

Это связано с различной эффективностью подавления симптомов АР разными препаратами (см. табл. 6.30).

Необходимо уточнить наличие симптомов со стороны глаз (зуд, слезотечение, отечность), со стороны глотки (першение, болезненность при глотании, зуд в области неба и горла) и сопутствующих общих симптомов в виде недомогания, слабости, нарушения сна, аллергических заболеваний (АтД, БА), эффективность применяемых лекарственных препаратов. При подозрении на АР выполняется эмпирическое

лечение антигистаминными препаратами и/или интраназальными ГКС. Эффективность такой терапии может рассматриваться как подтверждение диагноза.

Кроме чихания, зуда в носу, выделений и заложенности носа у детей со среднетяжелым/тяжелым АР могут наблюдаться храп, нарушения обоняния или вкуса, рецидивирующие носовые кровотечения (результат форсированного сморкания и ковыряния в носу). Могут также отмечаться изменения лица, слизистых оболочек ротовой полости и признаки обструкции дыхательных путей, включая открытый рот, раскрескавшиеся губы, гипертрофию слизистой оболочки десен и фолликулов задней стенки глотки, удлинение лица («аденоидное лицо»), готическое небо, аномалии прикуса. Профузная или периодическая ринорея с выделением большого количества водянистого секрета приводит к раздражению кожи над верхней губой и крыльев носа, вызывая их отечность и гиперемию, при осмотре зева определяются прозрачные или белые выделения на задней стенке глотки. У больных АР могут выявляться также периорбитальный цианоз, дополнительные суборбитальные складки Денни–Моргана (типично для больных с сопутствующим АгД). Появление гнойных выделений, нехарактерных для неосложненного АР, свидетельствует о присоединении вторичной инфекции. Могут быть увеличены передние шейные лимфатические узлы. Раздражающее действие подтекающего из носа секрета, а также персистирующее воспаление верхних дыхательных путей вызывают хронический непродуктивный кашель (более 8 недель). Проглатывание большого количества слизи может вызывать боли в животе.

К характерным особенностям сезонного АР относится периодичность обострений. Симптомы рецидивируют из года в год, в одно и то же время, четко связаны с периодом цветения определенных растений. Клинические симптомы сезонного АР, вызванного пылью растений, ослабевают вплоть до

полного прекращения во время дождя, когда концентрация пыльцы в воздухе уменьшается.

Симптомы АР часто путают с проявлениями острых респираторных инфекций. Однако при сохранении симптомов более двух недель на фоне нормальной температуры тела, а также при наличии других признаков аллергического характера заболевания (табл. 6.28) необходимо исключать АР.

Таблица 6.28

**Некоторые дифференциально-диагностические признаки
аллергических и инфекционных поражений респираторного тракта
[по Шабалову Н.П., 2010]**

Клинические и параклинические признаки болезни	Аллергическая этиология	Инфекционная этиология
Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям	Очень частая	Нечастая
Нереспираторные аллергические проявления, в том числе в анамнезе (АтД, крапивница)	Часто есть	Редко
Упорно рецидивирующий характер заболевания	Характерен	Не характерен
Однотипность клинических проявлений при обострении	Характерна	Не характерна, зависит от этиологии
Выделения из носа	Водянистые	Гнойные
Эффект элиминации аллергена	Есть	Нет
Повышение температуры тела	Как правило, отсутствует	Как правило, присутствует
Поведение ребенка	Возбуждение	Вялость
Аппетит	Сохранен	Снижен
Особенности анализа крови	Эозинофилия	Признаки вирусной или бактериальной инфекции
Эффект от применения антигистаминных препаратов	Хороший	Отсутствует или умеренный
Тесты аллергологической диагностики	Положительные	Отрицательные
Цитоморфология назального секрета	Эозинофилы	Нейтрофилы

Передняя риноскопия дает возможность выполнить осмотр полости носа, оценить состояние слизистой оболочки, степень отека, цвет, наличие кровоизлияний, состояние перегородки носа, наличие и характер отделяемого в носовых ходах. Характерными риноскопическими признаками АР являются отек слизистой оболочки носовых раковин, изменение цвета – от ярко-красного (чаще в период обострения сезонного АР) до бледного, цианотичного или серо-мраморного. Может наблюдаться пятнистость (симптом Воячека) и бугристость (симптом «бульжной мостовой») слизистой оболочки носовых раковин. Характер секрета при АР, как правило, водянистый (серозный), серозно-слизистый или слизистый, иногда в носовых ходах могут выявляться полипы.

Эндоскопическое исследование полости носа необходимо при подозрении на наличие анатомических аномалий внутриносовых структур, гипертрофических и полипозных изменений синоназальной слизистой оболочки, а также других причин затруднения носового дыхания (инородное тело, искривление носовой перегородки и др.).

Пневматическая отоскопия и тимпанометрия используются для оценки дисфункции слуховой трубы, которая может быть частой находкой у пациентов с АР.

Для объективной **оценки функции носового дыхания** может проводиться передняя активная риноманометрия, акустическая ринометрия, ринопикфлоуметрия.

Проведение **аллергообследования** необходимо для подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинно значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения АСИТ. Аллергодиагностика осуществляется с помощью постановки кожных проб или сопоставимого по информативности определения специфических IgE-антител к причинно значимым аллергенам (см. параграф 6.1). На достоверность результатов кожных проб могут влиять прием антигистаминных средств системного действия, психотропных

препаратов (снижают кожную чувствительность), дермографизм (ложноположительный результат), непродолжительный период после острой аллергической реакции (ложноотрицательный результат).

В связи с тем, что при обострении заболевания IgE фиксируются в тканях, оптимально проводить их определение в фазу ремиссии АР. Спектр тестируемых аллергенов определяется на основании сбора анамнеза. При оценке результатов определения специфических IgE необходимо учитывать возможность латентной сенсibilизации (наличие специфических IgE при отсутствии данных анамнеза о реакции на данный аллерген). Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови пациента с целью постановки диагноза АР нецелесообразно, так как не дает необходимой диагностической информации и не влияет на выбор лечения.

Компонентная (молекулярная) диагностика относится к III уровню аллергодиагностики, используется для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул вместо экстрактов аллергенов. Данный метод исследования может быть использован при расхождении данных анамнеза (I уровень аллергодиагностики) и результатов аллергообследования II уровня (кожные пробы, определение специфических IgE), при неэффективности АСИТ, при назначении АСИТ рекомбинантными аллергенами.

Цитологическое исследование мазков из полости носа (риноцитозграмма) – доступный и недорогой метод, предназначенный для выявления эозинофилов (проводят при обострении заболевания). Практическое применение его ограничено, так как появление эозинофилов в назальном секрете возможно при других заболеваниях (полипы носа в сочетании с БА или без нее, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом). Об эозинофилии назального секрета будет

свидетельствовать процентное содержание эозинофилов, превышающее процентное содержание их в общем анализе крови.

Дифференциальная диагностика

Причины нарушения носового дыхания у детей представлены в табл. 6.29.

Таблица 6.29

Причины нарушения носового дыхания у детей

- Инфекционный ринит
- Аллергический ринит
- Острый и хронический риносинусит
- Неаллергический ринит:
 - лекарственно-индуцированный
 - гормонально-индуцированный
 - вкусовой ринит
 - идиопатический ринит
 - атрофический ринит
- Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES)
- Смешанный ринит
- Структурные аномалии
- Аденоидная гипертрофия
- Иммунодефицит
- Муковисцидоз
- Первичная цилиарная дискинезия (синдром Зиверта–Картагенера)
- Гранулематоз с полиангиитом

Инфекционный ринит – воспаление слизистой оболочки полости носа, вызванное вирулентными микроорганизмами и проявляющееся назальной обструкцией, выделениями из носа, чиханием, реже – гипосмией, повышением температуры тела, головной болью и заложенностью ушей. Назальные симптомы кратковременные, достигают пика на 2–3-й день и угасают к 5–7-му дню заболевания. Риноскопическая картина характеризуется гиперемией слизистой оболочки носа,

наличием серозного секрета в носовых ходах. Клинические проявления, сохраняющиеся более 2 недель, могут свидетельствовать об АР.

Острый риносинусит. Острая форма риносинусита является инфекционной и преимущественно вирусного происхождения (около 90 % случаев). Острый вирусный и пост-вирусный риносинуситы могут осложняться вторичной бактериальной суперинфекцией, с развитием острого бактериального риносинусита (см. табл. 3.19, т. 1; параграф 4.1.5, т. 2).

Хронический риносинусит (ХРС). Характеризуется такими симптомами, как заложенность носа, гнойные выделения, боль в лице и нарушение обоняния, которые длятся более 12 недель. Подразделяется на ХРС без носовых полипов и ХРС с носовыми полипами. У детей ХРС может быть ассоциирован с АР.

Для диагностики ХРС необходимо наличие 2 или более симптомов, одним из которых должна быть заложенность носа или выделения, а другим – боль/давление в лице или нарушение обоняния. Симптомы могут быть двусторонними. Выделения при ХРС могут быть гнойными или слизисто-гнойными. Головная/лицевая боль и давление могут быть от умеренных до сильных и должны оцениваться в контексте других назальных симптомов. Другими симптомами ХРС могут быть неприятный запах изо рта, кашель. Головная боль при отсутствии назальных симптомов не свидетельствует о ХРС.

При проведении передней риноскопии у пациентов с ХРС могут быть выявлены такие типичные признаки синоназального воспаления, как слизисто-гнойные/гнойные или обесцвеченные выделения, отек слизистой оболочки и гиперемия, иногда полипы.

При эндоскопическом обследовании у пациентов с ХРС могут быть выявлены такие изменения, как полипы, слизисто-гнойные выделения и/или отек/непроходимость слизистой оболочки в основном в среднем носовом ходе. Полипы носа у

детей, особенно массивный полипоз, являются основанием для обследования пациентов в отношении муковисцидоза. Персистенция гнойных выделений, несмотря на проводимое лечение, является показанием для исключения первичной цилиарной дискинезии и иммунодефицитов. Важное диагностическое значение имеют результаты компьютерной томографии, позволяющие выявить изменения слизистой оболочки и оценить состояние околоносовых пазух у пациентов с ХРС.

Неинфекционный неаллергический ринит – это гетерогенная группа патологических состояний с симптомами ринита, при которых для постановки диагноза требуется отрицательный системный тест на специфические IgE. Диагностика проводится на основании анамнеза заболевания с исключением эндоназальной инфекции и признаков сенсибилизации к аллергенам. Неинфекционный неаллергический ринит подразделяется на следующие варианты:

- лекарственно-индуцированный;
- гормонально-индуцированный;
- идиопатический ринит;
- ринит, связанный с приемом пищи или вкусовой ринит;
- атрофический ринит.

Отсутствие IgE-опосредованного иммунного ответа отличает эти формы ринита от АР.

Лекарственно-индуцированный ринит может быть классифицирован на локальный воспалительный, нейрогенный и идиопатический типы. Локальный воспалительный тип возникает, когда потребление лекарственного средства вызывает прямое изменение медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа (прием аспирина и других НПВС). Нейрогенный тип развивается после применения препарата, который системно модулирует нервную стимуляцию, приводя к нисходящим изменениям в слизистой оболочке носа (симпатолитики, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5).

Идиопатический лекарственно-индуцированный ринит – при применении лекарств без четко определенного механизма, способствующего появлению симптомов.

Медикаментозный ринит представляет собой отдельный подтип лекарственного ринита, который является результатом длительного применения сосудосуживающих назальных препаратов, а также вдыхания кокаина. Он характеризуется как вазопаралитическое состояние сосудов кавернозной ткани назальной слизистой оболочки, возникающее при применении назальных деконгестантов свыше 5–7 дней с развитием «синдрома рикошета». Ведущим клиническим симптомом медикаментозного ринита является персистирующая заложенность носа, приводящая к значительному нарушению качества жизни пациента, расстройству сна, снижению социальной активности и когнитивных функций. Выделения из носа, зуд в полости носа и чиханье, как правило, не характерны. Основными диагностическими критериями являются: анамнез (длительное применение деконгестантов); наличие длительной назальной обструкции; уменьшение отека слизистой оболочки полости носа при воздействии вазоконстрикторов.

При риноскопии обнаруживаются отек, гиперемия, иногда синюшность слизистой оболочки носа с минимальными выделениями. Наряду с рикошетной заложенностью носа может также наблюдаться тахифилаксия и, в редких случаях, перфорация носовой перегородки. Характерен положительный ответ на лечение интраназальными ГКС, которые необходимы для успешной отмены деконгестантов, вызывающих данное заболевание.

Гормонально-индуцированный ринит. Одной из причин развития гормонального ринита является изменение функции эндокринных желез. Подтипы гормонального ринита включают ринит беременных и ринит, связанный с менструальным циклом, половым созреванием, акромегалией, гипотиреозом. Патофизиологические механизмы ринита, ассоциированного

с менструальным циклом, в первую очередь, опосредованы повышенным уровнем эстрогенов. Воздействуя на периферические кровеносные сосуды эстрогены вызывают их расширение благодаря блокированию синтеза ацетилхолинэстеразы – фермента, разрушающего ацетилхолин – медиатор парасимпатической нервной системы. Это приводит к полнокровию сосудов полости носа. В преовуляторную фазу менструального цикла наблюдается максимально высокий уровень эстрогенов и можно ожидать увеличения заложенности носа. Основой предлагаемого подтипа ринита, связанного с акромегалией, является увеличение выработки соматотропного гормона. Риноскопическая картина характеризуется выраженным отеком слизистой оболочки носа. Клиническими проявлениями являются назальная обструкция, незначительная ринорея, при этом зуд и чихание, как правило, отсутствуют.

Вкусовой ринит характеризуется острым началом, обильной односторонней или двусторонней водянистой ринореей, при отсутствии заложенности носа, зуда или боли в лице. Симптомы провоцируются приемом пищи, в основном горячей и/или острой, и обусловлены прямым нейрогенным воздействием, связанным с чрезмерной стимуляцией парасимпатической нервной системы.

Идиопатический ринит. Его патофизиологический механизм не связан с аллергией, структурными дефектами или основным системным заболеванием и, как правило, не обусловлен назальной эозинофилией. Отсутствие четко выраженного клеточного воспалительного паттерна в слизистой оболочке носа позволяет предполагать в качестве ведущего механизма идиопатического ринита нейрогенный, поэтому другое название заболевания «вазомоторный нейрогенный ринит». Триггерами для этой формы ринита обычно выступают резкие запахи или химические раздражители, такие как табачный дым, духи/ароматизаторы и чистящие средства, а также изменения температуры, влажности и барометрического давления.

Характерна назальная обструкция, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и резких запахах, персистирующая ринорея, чихание, иногда головные боли, anosmia, наблюдается склонность к развитию синуситов. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, также не характерна сенсбилизация к аллергенам. При риноскопии выявляют отек носовых раковин, гиперемию и/или цианоз слизистой оболочки, пятна Воячека, гипертрофию слизистой оболочки, наличие густого вязкого секрета в носовых ходах. Встречается в основном у подростков.

Атрофический ринит – хроническое заболевание полости носа, в основе которого лежат прогрессирующие дегенеративные изменения синоназальной слизистой оболочки. Атрофический ринит характеризуется сухостью, образованием корок, наличием гнойных выделений, ощущением сильной заложенности носа и неприятного запаха, иногда могут наблюдаться носовые кровотечения. Распространение атрофического процесса на обонятельный эпителий приводит к развитию гипосмии.

Причинами развития атрофического ринита могут быть лучевая терапия, гормональный дисбаланс, алиментарная дистрофия, авитаминозы, железодефицитная анемия, аутоиммунные процессы, агрессивные хирургические вмешательства на внутриносовых структурах и околоносовых пазухах, воздействие химических веществ, пыли, горячего воздуха. Патогенез может быть связан с дефицитом или отсутствием назальной слизи, что способствует росту бактерий и приводит к колонизации слизистой оболочки обычно такими бактериями, как *Klebsiella ozaenae*, *S. aureus*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*. Вместе с тем персистирующая микробная колонизация может быть основной причиной этого заболевания.

При передней риноскопии отмечают истончение и изменение цвета слизистой оболочки, наличие эрозий и гнойных корок в полости носа, а также расширение полости носа настолько, что возможна визуализация задней стенки

носоглотки, покрытой вязкой слизью и корками. Атрофические процессы в полости носа могут сочетаться со схожими изменениями в глотке. У пациентов наблюдается парадоксальное ощущение сильной заложенности носа, несмотря на полную носовую проходимость. Неспособность ощущать воздушный поток можно объяснить снижением турбулентности, вследствие чего направление воздушного потока становится более прямолинейным; уменьшением сопротивления полости носа воздушной струе, которое создает ощущение полноценного носового дыхания; прогрессирующей дегенерацией чувствительных нервных волокон, иннервирующих слизистую оболочку полости носа. Вышеперечисленные симптомы отличают атрофическую форму от других форм ринита, при которых, как правило, носовые ходы сужены.

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome, NARES, англ.) представляет собой заболевание, характеризующееся назальной эозинофилией (до 80–90 %), отсутствием положительного аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного тестирования и нормальным уровнем общего IgE в крови. NARES иногда становится первым проявлением непереносимости НПВС, обусловленной нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты. У таких пациентов ринит часто служит предвестником развития аспириновой триады – тяжелого полипозного риносинусита, БА и непереносимости аспирина.

В клинической картине отмечаются персистирующие симптомы ринита, редко чихание и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами, хороший эффект наблюдается при использовании интраназальных ГКС. Диагностика основывается на наличии эозинофилов в носовом секрете. Диагностическим признаком, позволяющим отличить NARES от аллергического и вазомоторного ринита,

является отрицательная реакция на эндоназальную провокацию метахолином, а также отрицательный провокационный тест с одним из круглогодичных аллергенов (количество эозинофилов в носовом секрете не должно меняться).

Ринит из-за структурных аномалий. Существует ряд структурных аномалий, которые предрасполагают к риниту и вызывают его. Наиболее частым признаком такого ринита является ощущение заложенности носа либо из-за действительной обструкции дыхательных путей, либо из-за предполагаемой обструкции, вызванной нарушением нормального сопротивления воздушного потока и развитием турбулентного режима потока. Искривление носовой перегородки, обычно сопровождающееся компенсаторной гипертрофией носовых раковин с противоположной стороны, может вызвать стойкую обструкцию носа.

Гипертрофия глоточной миндалины (аденоидов) обычно проявляется заложенностью носа, дыханием ртом, гнусавостью и эпизодами апноэ во сне/храпом. Это наиболее частая приобретенная анатомическая причина обструкции носа у младенцев и детей, часто она бывает связана с хроническим воспалением, которое вызывает лимфоидную гипертрофию.

Атрезия хоан – редкое врожденное заболевание. Односторонняя атрезия может оставаться незамеченной в течение многих лет, двусторонняя – проявляется заметными симптомами, вызванными затруднением дыхания.

Опухоли носа сравнительно редки, в то время как травмы носа и инородные предметы в полости носа встречаются довольно часто и могут привести к заложенности носа, легко распознаваемой при сборе анамнеза или эндоскопии.

Назальная ликворея в основном является осложнением хирургического вмешательства или травмы, но может быть вызвана доброкачественной внутричерепной гипертензией. Характеризуется прозрачной водянистой секрецией, иногда сопровождающейся головными болями и нарушением обоняния.

Дифференциальную диагностику ринита у детей следует проводить с учетом возраста пациентов. У детей дошкольного возраста она проводится, кроме инфекционного ринита (обычно вирусного), с инородными телами носа, анатомическими дефектами, включая одностороннюю атрезию хоан, доброкачественными опухолями, в том числе дермоидными кистами, менингоэнцефалоцеле, муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, обструкцией носа вследствие гипертрофии аденоидов. У школьников и подростков АР необходимо дифференцировать от последствий травмы (гематома перегородки, перелом костей носа и синехии), цереброспинальной ринореи, глиомы носа и медикаментозного ринита при злоупотреблении местными деконгестантами.

Односторонний ринит предполагает назальную обструкцию в результате инородного тела, опухоли, полипов носа, которые возможны при NARES, ХРС, аллергическом грибковом синусите, аспириновой астме, муковисцидозе. Одностороннее поражение или полипы носа для неосложненного АР не характерны.

Лечение

Основная цель лечения – полный контроль над симптомами АР. Комплекс терапевтических мероприятий включает предотвращение или сокращение контакта с аллергенами и триггерами, проведение АСИТ, обучение пациента (см. параграф 6.1), применение фармакотерапии.

Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптоматики, начинают лекарственное лечение. Для лечения АР с позиций доказательной медицины могут использоваться следующие группы лекарственных препаратов:

- пероральные и топические антигистаминные средства;
- интраназальные и системные ГКС;
- стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные кромоны);

- интраназальные антихолинергические средства;
- антилейкотриеновые препараты;
- интраназальные и оральные деконгестанты.

Выбор лекарственного средства зависит от клинических симптомов заболевания (табл. 6.30).

Таблица 6.30

Эффект от воздействия различных групп лекарственных средств на отдельные симптомы аллергического ринита [по Cauwenberge P. с соавт., 2000]

Лекарственные средства	Чихание	Выделения из носа	Зуд в носу	Заложенность носа
Антигистаминные препараты	+++	++	+++	+/-
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	++
Кромоны	+	+	+	+/-
Деконгестанты	-	-	-	+++

Примечания: – – отсутствие заметного действия на симптомы; +, ++, +++ – эффективность лечебного действия, выраженная по степени влияния на симптомы.

Для достижения контроля над АР предлагается терапия, состоящая из четырех ступеней (табл. 6.31). Каждая из них включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Принцип ступенчатого подхода к лечению АР, как и при БА, заключается в увеличении объема терапии, переходе на ступень вверх (step-up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижении объема терапии, переходе на ступень вниз (step-down) при достижении контроля над симптомами АР. При отсутствии эффекта рекомендуется увеличить дозу интраназальных ГКС до максимально разрешенной, а при необходимости – назначить короткий курс деконгестантов (до 5–7 дней) или системных ГКС (преднизолон per os). Учитывая возможность развития системных побочных эффектов, применение системных ГКС в лечении АР у детей весьма ограничено. *Противопоказаны* при АР внутримышечные пролонгированные ГКС.

**Ступенчатая терапия аллергического ринита
[по Paradosoulou N.G. с соавт., 2015]**

I	II	III	IV
Аллерген-специфическая иммунотерапия			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для достижения контроля АР (ступени)			
<p>Один из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пероральные антигистаминные препараты; – интраназальные антигистаминные препараты; – интраназальные кромоны; – антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<p>Один из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – интраназальные ГКС (предпочтительно); – пероральные антигистаминные препараты; – интраназальные антигистаминные препараты; – антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<p>Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пероральные антигистаминные препараты; – интраназальные антигистаминные препараты; – антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<p>При сочетании тяжелого течения АР с БА рассмотреть целесообразность назначения омализумаба (не одобрен для терапии изолированного АР); рассмотреть целесообразность хирургического лечения сопутствующей патологии (терапия на данной ступени проводится только специалистами)</p>
Препараты для неотложной помощи			
<p>Деконгестанты Антихолинергические средства (интраназально)</p>			<p>Системные (пероральные) ГКС</p>
<p>Проверить диагноз, оценить влияние сопутствующих заболеваний и/или аномалий внутриносового строения, а также приверженность лечению перед тем, как увеличить объем терапии (step-up)</p>			

Антигистаминные препараты. Антигистаминные препараты I поколения включают хлоропирамин, мебгидролин, дифенгидрамин, клемастин, хлорфенамин, гидроксизин, тогда как фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин являются примерами антигистаминных средств II поколения.

Не рекомендуется применять антигистаминные препараты I поколения для базисного приема в связи с седативным и антихолинергическим эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, астму и другие сопутствующие заболевания. Антигистаминные препараты II поколения обладают улучшенной селективностью по отношению к H₁-рецепторам гистамина, меньшим седативным действием и имеют более длительный, по сравнению с препаратами первого поколения, период полураспада (от 12 до 24 часов). Возможность развития тахифилаксии при приеме антигистаминных препаратов II поколения отсутствует. Антигистаминные препараты II поколения уменьшают недомогание, вызванное АР, и могут даже улучшить способность к обучению пациентов детского возраста с АР. В качестве дополнительных характеристик можно упомянуть несколько более выраженный седативный эффект цетиризина, появление некоторого седативного эффекта у лоратадина и дезлоратадина при их применении в высоких дозах, практически полное отсутствие седативного эффекта у фексофенадина. Дезлоратадин и фексофенадин обладают, по сравнению с другими антигистаминными препаратами II поколения, более выраженным эффектом на заложенность носа. Дозирование некоторых антигистаминных препаратов в зависимости от возраста приведено в параграфе 6.3. Кроме пероральных при АР используют и интраназальные антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин).

Интраназальные глюкокортикостероиды. Терапия интраназальными ГКС (табл. 6.32) может быть использована как в виде монотерапии, так и в комбинации с пероральными

антигистаминными препаратами при лечении АР у пациентов как с легким, так и со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Интраназальные ГКС превосходят антигистаминные препараты по эффективности уменьшения выраженности аллергического воспаления слизистой оболочки носа. Также отмечено положительное действие интраназальных ГКС на глазные симптомы у пациентов с АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом за счет торможения назоокулярного рефлекса.

Таблица 6.32

Препараты интраназальных глюкокортикостероидов
[по Ненашевой Н.М., 2009, с изменениями]

Химическое название препарата	Торговое название препарата	Режим дозирования у подростков и взрослых (с 12 лет)*	Режим дозирования у детей (до 12 лет)*	Разрешен к применению
Бекламетазона дипропионат	Насобек Ринокленил	200-400 мкг/сут		С 6 лет
Будесонид	Тафен назаль	400 мкг/сут		С 6 лет
Флутиказона пропионат	Фликсоназе Назарел	200 мкг/сут	100 мкг/сут	С 4 лет
Флутиказона фураат	Авамис	110 мкг/сут	55–110 мкг/сут	С 2 лет
Мометазона фураат	Назонекс Дезритин	200–400 мкг/сут	100–200 мкг/сут	С 2 лет

Примечание. Указана доза препарата, вводимого в оба носовых хода (в каждый носовой ход вводится половина указанной дозы).

Начало клинического действия интраназальных ГКС приходится на 2–3-и сутки лечения, максимальный эффект возникает ко 2–3-й неделе и сохраняется на протяжении всего курса лечения. Для достижения контроля заболевания рекомендуют их регулярное и продолжительное применение. После достижения эффекта препарата его доза может быть уменьшена. Современные интраназальные ГКС, такие как мометазон и

флутиказон, предпочтительны для применения в педиатрической практике. Они адекватно контролируют симптомы АР и обладают хорошей переносимостью. К преимуществам этих препаратов относят возможность их применения 1 раз в сутки, минимальную системную абсорбцию ($< 0,1$ и 2% соответственно), отсутствие влияния на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Доказано, что мометазон не оказывает побочных системных эффектов даже при длительном (1 год) применении. Для повышения эффективности интраназальных ГКС рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств. С целью профилактики побочных реакций и для достижения оптимального клинического ответа необходимо обучение пациента технике применения интраназальных ГКС. Их следует использовать регулярно, так как их пиковый эффект может проявиться через несколько дней. Наконечник аэрозольного баллончика должен быть размещен непосредственно внутри носовой полости, пациентам следует посоветовать смотреть вниз и распылять назальный спрей прямо в ноздрю, направляя его к внешним стенкам носового хода с обеих сторон чтобы минимизировать контакт препарата с носовой перегородкой.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов эффективны как в подавлении симптомов, так и с целью профилактики симптомов АР, но уступают по эффективности интраназальным ГКС. Эффект наступает через 10–14 дней от начала приема. Могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии АР. За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов, он является препаратом выбора при сочетании АР с БА. Длительность курсового лечения составляет от 2 месяцев и более, ограничений по длительности его применения нет. Монтелукаст назначается детям в возрасте от 2 до 6 лет по 4 мг

(1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 15 лет по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; детям старше 15 лет и взрослым по 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Кромоны. Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем интраназальные ГКС, антилейкотриеновые и антигистаминные препараты, но более – чем плацебо, в лечении АР. Препарат применяют у детей с АР легкого течения в форме назальных спреев по 1–2 инсуффляции в каждый носовой ход 4 раза в сутки, продолжительность лечения – 2–6 месяцев, эффект наступает через 3 недели от начала приема.

Деконгестанты. Интраназальные сосудосуживающие препараты (оксиметазолин, ксилометазолин) могут быть назначены коротким курсом от 3 до 7 дней для купирования выраженной назальной обструкции при обострении АР. Деконгестанты оказывают влияние на симпатическую регуляцию тонуса кровеносных сосудов за счет действия на адренергические рецепторы. Кратковременное применение местных препаратов не приводит к функциональным или морфологическим изменениям, данные препараты могут быть назначены с целью уменьшения заложенности носа пациентам с обострением АР и выраженной назальной обструкцией. Применение деконгестантов более 5–7 суток может быть сопряжено с риском развития системных побочных эффектов и тахифилаксии, которая проявляется рикошетным отеком слизистой оболочки носа. При длительном применении препаратов данной группы возникает медикаментозный ринит.

Прогноз

Аллергический ринит не относится к числу тяжелых заболеваний, однако является причиной существенного снижения качества жизни больных, сопоставимого со снижением качества жизни больных БА, нарушений сна и способности

к обучению. Аллергический ринит является предрасполагающим фактором для развития БА, острого и хронического среднего отита, ХРС. Около 80-100 % астматиков имеют АР, и 10–40 % больных АР имеют БА. Аллергический ринит способствует развитию обострений астмы, увеличению их частоты и тяжести. Пациенты, страдающие АР, имеют в три раза больше шанс заболеть БА, по сравнению со здоровыми. Как правило, АР предшествует формированию астмы. Многие больные АР имеют повышенную бронхиальную реактивность. Эта взаимосвязь происходит от единства триггерных факторов и патогенетических механизмов развития обоих заболеваний. Таким образом, когда речь идет о диагнозе АР или БА, необходимо проведение обследования как верхних, так и нижних дыхательных путей. Рекомендуется обязательное обследование пациентов с персистирующим АР для исключения астмы (исследование функции внешнего дыхания на предмет выявления бронхиальной обструкции и ее обратимости), пациентов с астмой для исключения АР (риноскопия, аллерго-обследование). Раннее лечение АР (АСИТ) может помочь предотвратить развитие БА и уменьшить ее тяжесть. Показано улучшение симптомов астмы на фоне интраназального применения ГКС при астме. Существование системной связи между АР и БА обуславливает рациональность применения единой системной терапии этих заболеваний, удовлетворяют этому подходу антагонисты лейкотриеновых рецепторов, АСИТ, при тяжелых формах заболевания – моноклональные антитела к IgE (омализумаб), системные ГКС.

Рекомендуемая литература

1. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России // Российский аллергологический журнал. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 7–22.

2. Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Союза педиатров России. 2020. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf (дата обращения: 16.06.2021).

3. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 80 с.

6.6. Бронхиальная астма

Определение и эпидемиология

Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей с развитием их гиперреактивности, приводящей к обратимой спонтанно или под влиянием лечения обструкции дыхательных путей, и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, переменных по длительности и интенсивности. Гетерогенность астмы не только этиологическая, но и клиническая. Наряду с типичными клиническими симптомами возможны и атипичные проявления.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности БА во всем мире. В разных регионах РФ распространенность симптомов болезни у детей, согласно результатам Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии детского возраста ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), составляет 3–10 %. При сплошном клинико-функциональном исследовании в нашей стране БА выявляется у 2,5–3 % детей, однако на диспансерном учете состоит всего 1–2 %, что может свидетельствовать о гиподиагностике заболевания. Не наблюдаются в

основном больные с легкой формой заболевания, которые составляют 70 % всех детей с БА. Пик манифестации БА приходится на возраст от 1 до 3 лет.

Этиология, патогенез и патоморфология

Независимо от этиологии (см. табл. 6.3) и фенотипа БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся выраженной гиперреактивностью бронхов. В основе аллергической БА у детей лежит эозинофильное воспаление в результате реакции гиперчувствительности I типа по классификации R. Gell и P. Coombs (подробнее см. параграф 6.1), при неаллергической астме отмечается нейтрофильное, смешанное или агранулоцитарное воспаление.

Бронхиальная гиперреактивность – это такое состояние дыхательных путей, когда они сужаются слишком легко и/или сильно в ответ на воздействие провоцирующих факторов. Бронхиальная гиперреактивность приводит к бронхиальной обструкции, которая обусловлена несколькими патофизиологическими механизмами:

- 1) острым спазмом гладкой мускулатуры бронхов;
- 2) воспалительным отеком слизистой оболочки бронхов;
- 3) формированием в просвете воздухоносных путей слизистых пробок вследствие гиперсекреции слизи;
- 4) морфологической перестройкой (ремоделированием) стенки бронхов и перибронхиальной ткани с развитием фиброза.

Структурные изменения, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей, включают гиперплазию и гипертрофию гладких мышц бронхиальной стенки, гиперемию с повышенной васкуляризацией субэпителиальной ткани, утолщение базальной мембраны и субэпителиальное депонирование различных структурных белков, а также потерю нормальной растяжимости дыхательных путей.

Обратимая и/или необратимая обструкция бронхов приводит к повышению сопротивления дыхательных путей, уменьшению объема форсированного выдоха и объемной (пиковой) скорости выдоха, необходимости участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. В конце выдоха в периферических дыхательных путях и альвеолах остается большое количество воздуха. Это, в свою очередь, приводит к функциональным вентиляционным стенозам («воздушным ловушкам»), нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений, гипоксемии. У большинства больных во время приступа наблюдаются гипервентиляция, гипокапния и респираторный алкалоз. При тяжелой бронхиальной обструкции развивается гиповентиляция, поэтому нормальный уровень PaCO_2 и тем более гиперкапния и респираторный ацидоз должны рассматриваться как показания к интенсивной терапии.



Рис. 6.6. Патогенез бронхиальной астмы

Таким образом, воспаление и гиперреактивность дыхательных путей являются ключевыми патофизиологическими признаками БА. Образно соотношение клинических проявлений и патогенеза БА можно представить в виде айсберга, верхушку которого составляют симптомы заболевания, а подводную часть – воспаление, гиперреактивность и обструкция дыхательных путей. На рис. 6.6 схематично представлен патогенез БА, связь между этиологическими факторами, воспалением, гиперреактивностью дыхательных путей и симптомами заболевания.

Классификация

Классификационными критериями БА являются этиология, тяжесть, течение, оцениваемое на основании персистенции симптомов, период болезни, уровень контроля на основе оценки текущих клинических проявлений заболевания, фенотип и наличие осложнений.

Этиология. Преобладающей (более 90 %) в детском возрасте является атопическая БА. При неаллергическом варианте аллерген-специфические антитела класса E при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень общего сывороточного IgE, отсутствуют другие доказательства участия в патогенезе заболевания атопии. Развитие неаллергической БА может быть обусловлено ОРВИ, инфекциями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, воздействием аэрополлютантов, физической нагрузкой, нарушением нейроэндокринной регуляции, непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС, аспириновая астма, частота у детей не более 3 %). Термин **«аспириновая астма»** (синоним: аспирииндуцированное респираторное заболевание) был предложен для обозначения особого, тяжело протекающего клинического варианта БА, для которого характерен выраженный бронхоспазм в ответ на прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других НПВС у лиц безотягощенного семейного

и личного аллергоанамнеза. В основе патогенеза аспириновой астмы, часто сочетающейся с полипозом носа и придаточных пазух, лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты под воздействием НПВС с повышением синтеза мощнейших бронхоконстрикторов – лейкотриенов.

Тяжесть и течение. Согласно Глобальной инициативе по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA, англ.) нецелесообразно выделение степеней тяжести БА для обычной клинической практики, предпочтительно деление астмы по уровню контроля. В нашей стране классификация БА по степени тяжести сохранена из-за важности первоначальной оценки тяжести заболевания, а также вследствие социальных и экспертных причин (табл. 6.33).

Таблица 6.33

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии [GINA, 2006]

Характеристика	Степень тяжести			
	Интерmittирующая легкая	Персистирующая		
		легкая	средней тяжести	Тяжелая
Дневные Симптомы	< 1 раза в неделю	> 1 раза в неделю, но < 1 раза в день	Ежедневно	Ежедневно
Ночные Симптомы	< 2 раз в месяц	> 2 раз в месяц	> 1 раза в неделю	Частые симптомы
Обострения	Кратковременные	Нарушают активность и сон	Нарушают активность и сон	Частые обострения
ОФВ ₁ или ПСВ (от должного)	≥ 80 %	≥ 80 %	60–80 %	≤ 60 %
Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁	< 20 %	≤ 20–30 %	> 30 %	> 30 %

Примечания: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Уровень контроля. *Контроль* – это купирование проявлений болезни при применении адекватной базисной противовоспалительной (контролирующей) терапии. Достижение контроля – основная цель лечения астмы. Уровень контроля БА указывает, насколько выраженными являются симптомы БА у пациента или насколько уменьшилась их выраженность в результате лечения (табл. 6.34).

Таблица 6.34

Уровни контроля бронхиальной астмы [GINA, 2021]

За последние 4 недели у пациента отмечались		Уровень контроля		
Возраст ≤ 5 лет	Возраст старше 5 лет	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 1 раза в неделю	Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА				
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 1 раз в неделю	Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю			
Бегают, играют меньше, чем другие дети; устает от ходьбы/игры	Любое ограничение активности из-за БА			

Фенотип. Выделение *фенотипа* БА подразумевает группу или подгруппу больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. Распознавание фенотипов может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания. Согласно международным рекомендациям практической аллергологической педиатрической группы по астме PRACTALL

(Practical Allergology Pediatric Asthma Group) у детей в возрасте старше 2 лет выделяются четыре фенотипа БА:

- 1) вирус-индуцированный фенотип;
- 2) астма, индуцированная физической нагрузкой;
- 3) фенотип аллергической (аллерген-индуцированной) астмы;
- 4) БА неизвестной этиологии (рис. 6.7).

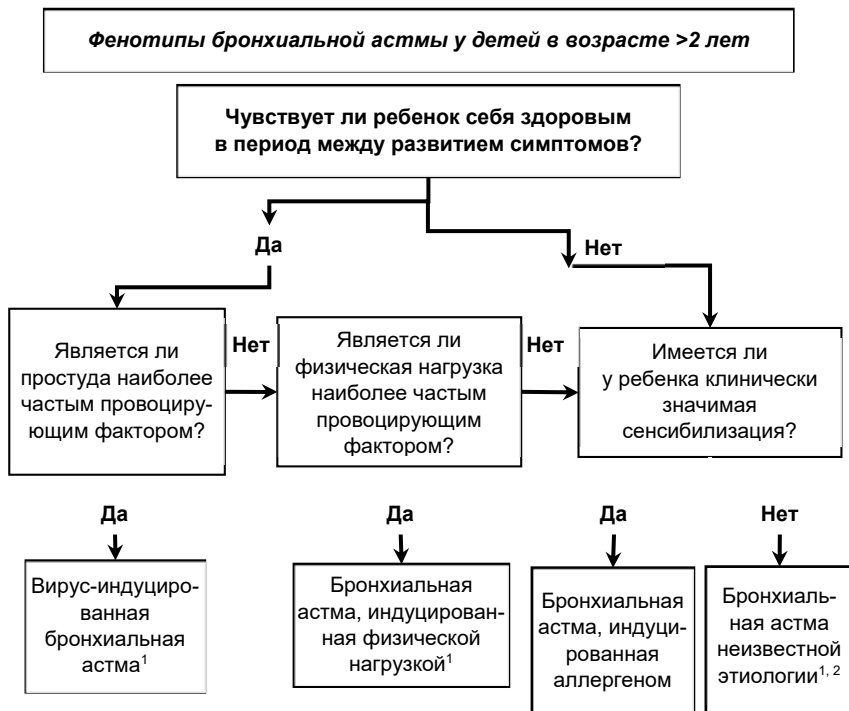


Рис. 6.7. Фенотипы БА у детей в возрасте старше 2 лет [Vacharier L.V. с соавт., 2008]

¹ У ребенка могут также отмечаться атопические заболевания.

² Сюда могут относиться различные этиологические факторы, включая экспозицию неизвестным аллергеном или раздражающим веществом.

Осложнения. Осложнения БА включают в себя ателектаз; гиповентиляционную пневмонию, нередко, рецидивирующую (инфицированные ателектазы); пневмоторакс; интерстициальную эмфизему легких; пневмомедиастинум; подкожную эмфизему; бронхоэктазы; эозинофильные легочные инфильтраты, при которых в первую очередь необходимо думать об аллергическом бронхолегочном аспергиллезе.

Клиническая картина

В зависимости от периода болезни выделяют обострение и ремиссию БА.

Обострение БА – это острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией нижних дыхательных путей. Обострение астмы характеризуется нарастающей одышкой, кашлем, свистящими хрипами или заложенностью, в тяжелых случаях – болью в грудной клетке либо комбинацией перечисленных симптомов; сопровождается снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) и SpO_2 , гипоксемией и/или гиперкапнией. Также характерно появление чувства нехватки воздуха (одышки) и затрудненного дыхания, одного из наиболее тягостных ощущений человека. Длительность этого периода может колебаться от нескольких минут до нескольких часов и дней. Тяжесть обострений БА варьирует от легких до жизнеугрожающих. Состояние может ухудшаться в течение нескольких минут или часов. Увеличивается частота дыхания, сердечных сокращений, возможен подъем артериального давления. Выявляются свистящие хрипы, которые могут быть слышны на расстоянии, одышка с затрудненным выдохом (экспираторная). Вместе с тем инспираторная одышка также возможна, ее наличие не исключает БА. Одышка тем более выражена, чем младше ребенок. Вдох короткий, резкий, выдох шумный, затруднен, его продолжительность становится больше, чем

продолжительность вдоха, иногда в 3–4 раза. Иногда появляется головная боль, при затрудненном дыхании из-за одышки и при кашле возникает боль в эпигастральной области и нижней части живота.

Дети младшего возраста становятся беспокойными, мечутся в постели, просятся на руки. Больные старшего возраста во время приступа занимают вынужденную позу (ортопноэ) – сидят или стоят, опираясь руками на колени, край кровати или стола – с целью фиксировать плечевой пояс и включить в акт дыхания вспомогательную мускулатуру, в частности мышцы плечевого пояса, спины, грудные мышцы. Больной обычно возбужден. Лицо выражает страдание и испуг, может быть отечное, при тяжелом приступе отмечается набухание шейных вен. Речь затруднена, больной задыхается, с трудом говорит. Степень затруднения речи, наряду с выраженностью одышки и положением тела, являются маркерами тяжести приступа (см. табл. 6.35). Кожные покровы бледные, серые, или цианотичные в зависимости от тяжести приступа; можно обнаружить признаки АтД.

Увеличивается объем грудной клетки, она как будто застывает в положении вдоха, а объем дыхательных движений уменьшается, в акте дыхания участвует дополнительная мускулатура, при этом определяется втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, брюшное дыхание. При тяжелом обострении астмы возможно парадоксальное движение вовнутрь (втягивание) краев ребер при вдохе (симптом Гувера) вследствие чрезмерного раздувания легких и уплощения диафрагмы, в результате изменения механики дыхания края ребер втягиваются больше, чем приподнимаются при сокращении диафрагмы.

При перкуссии определяется коробочный звук за счет увеличения воздушности легких, нижние границы легких опущены, верхние приподняты. Границы сердца обычно сужены из-за острого вздутия легких. При развитии гиповентиляционной пневмонии или осложнении приступа ателектазом будет

определяться локальное притупление перкуторного звука и ослабление дыхания. Вздутие легких может приводить к тому, что печень опускается ниже края реберной дуги больше, чем возможно в детском возрасте в норме, обуславливая ложную гепатомегалию при пальпации (в норме нижний край печени пальпируется у детей до 3 лет на 2 см ниже края реберной дуги, от 3 до 7 лет – на 1 см), при этом перкуторные и ультразвуковые размеры печени будут соответствовать норме.

При аускультации определяется неравномерность или ослабление дыхания (в тяжелых случаях, например при астматическом статусе, «немое легкое»), рассеянные сухие свистящие «музыкальные» (разной высоты, как при игре на гармошке), а у детей грудного и раннего возраста влажные мелкопузырчатые хрипы (так называемая «влажная» *астма*, или *asthma humidum*, за счет свойственной детям данного возраста богатой васкуляризации слизистой оболочки бронхов и развития бронхиальной обструкции в большой степени за счет ее отека). У более старших детей могут выслушиваться жужжащие, разнокалиберные влажные хрипы. Иногда (при нетяжелом обострении) хрипы выслушиваются только при форсированном дыхании. У больного с тяжелым приступом астмы хрипы в легких также могут отсутствовать, но имеются другие признаки, отражающие тяжесть заболевания, такие как цианоз, спутанность сознания, затрудненная речь, одышка. При осложнении приступа БА ателектазом с частично проходимыми бронхами при аускультации наряду с сухими хрипами можно услышать и локальную крепитацию. Необходимо помнить, что у детей раннего возраста данные осмотра (одышка с участием вспомогательной мускулатуры) часто дают больше информации, чем аускультация, так как трудно выслушать хрипы у плачущего ребенка. Клиническая картина пневмомедиастинума характеризуется болями в грудной клетке, а при аускультации сердца выслушивают хрустящие звуки, синхронные биению сердца (симптом Хаммана).

Различают обострения легкой, среднетяжелой, тяжелой степени и астматический статус (табл. 6.35).

Астматический статус характеризуется выраженной и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной обструкцией воздухопроводящих путей вследствие воспаления, диффузного отека слизистой оболочки бронхов, обтурации просвета бронхов слизистыми пробками и полного прекращения эвакуации мокроты при формировании резистентности больного к ранее проводимой бронхолитической терапии. Скорость развития тяжелого приступа БА не может служить диагностическим критерием астматического статуса, так как довольно часто тяжелый приступ БА развивается настолько быстро, что летальный исход может наступить в течение нескольких часов или даже минут. Больных с угрозой остановки дыхания объединяют в группу пациентов с **жизнеугрожающей астмой**. Кроме того, в ряде руководств в настоящее время выделяется наиболее тяжелый вид обострения БА – **БА, близкая к фатальной**, или околофатальная БА, – эпизод тяжелого обострения БА, сопровождающийся остановкой дыхания, нарушением сознания и прогрессирующей гиперкапнией, что требует госпитализации больного в ОРИТ, назначения респираторной терапии.

Таблица 6.35

Определение тяжести обострений бронхиальной астмы у детей*

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Астматический статус
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Резко снижена	Резко снижена или отсутствует
Сознание	Может быть возбужден	Обычно возбужден, иногда агрессия	Обычно возбужден, испуган	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
Речь	Предложениями	Фразами	Словами	Не говорит

Продолжение табл. 6.35

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Астматический статус
Положение тела	Может лежать	Предпочитает сидеть (из-за одышки)	Сидит, наклоняясь вперед (из-за одышки)	Сидит, наклоняясь вперед (из-за одышки)
Одышка	При ходьбе	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении**	В покое; прекращает принимать пищу**	Остановка дыхания неизбежна
Частота дыхательных движений***	Повышена	Повышена	Высокая	Парадоксальное дыхание или брадипноэ
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальные движения грудной клетки и брюшной стенки
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют («немое легкое»)
Пульс (в минуту)****	Умеренная тахикардия	Тахикардия	Выраженная тахикардия	Брадикардия
Парадоксальный пульс*****	Отсутствует < 10 мм рт. ст.	Может определяться 10–25 мм рт. ст.	Часто определяется 20–40 мм рт. ст.	Отсутствие позволяет предположить утомление дыхательной мускулатуры
ПСВ, % от должного или наилучшего индивидуального значения*****	> 80 %	60–80 %	< 60 %	Невозможно исследовать, или < 33 %

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Астматический статус
PaCO ₂	< 45 мм рт. ст.	< 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.
PaO ₂	В норме обычно нет необходимости измерять	> 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.
SpO ₂ (при дыхании воздухом)	> 95 %	91–95 %	< 90 %	< 88 %

* Наличие нескольких параметров (необязательно всех) означает обострение; **у детей, которые не умеют говорить, и/или младенцы; ***нормальная частота дыхания у детей в состоянии бодрствования в зависимости от возраста: до 2 месяцев – < 60 в минуту; 2–12 месяцев – < 50 в минуту; 1–5 лет – < 40 в минуту, 6–8 лет – < 30 в минуту; ****нормальная частота пульса у детей в зависимости от возраста: 2–12 месяцев – < 160 в минуту; 1–2 лет – < 120 в минуту, 2–8 лет – < 110 в минуту, необходимо ориентироваться на возрастные показатели; *****парадоксальный пульс – это избыточное, по сравнению с нормой, снижение систолического артериального давления в момент вдоха; *****изменения ПСВ более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических симптомов; исследуют у детей старше 5 лет; ПСВ – пиковая скорость выдоха; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови; PaO₂ – парциальное давление кислорода в крови; SpO₂ – периферическая сатурация кислорода (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови).

Диагностика и диагностические критерии

Анамнез и оценка симптомов. Огромное значение в диагностике БА, как и других аллергических заболеваний, имеет сбор анамнеза. Вероятность БА возрастает, если в анамнезе есть указания на АтД, АР, рецидивирующий синдром крупа, отягощенный семейный алергоанамнез по БА и другим атопическим заболеваниям, роды кесаревым сечением.

Диагноз БА можно предположить, если у пациента наблюдаются типичные симптомы заболевания – свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди, кашель. Данные симптомы проявляются или усиливаются:

- в ночные и предутренние часы;
- после контакта с ингаляционными аллергенами, аэрополлютантами, резкими запахами, после физической нагрузки, при эмоциональных нагрузках и стрессе, при приеме некоторых лекарственных средств, например НПВС;
- в зависимости от сезона года или при изменении погоды;
- при острых респираторных инфекциях;
- при этом не сопровождаются повышением температуры тела.

Состояние улучшается при проведении противоастматического лечения бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

У детей первых 5 лет жизни подозрительным в отношении астмы, индуцированной физической нагрузкой, признаком является снижение активности ребенка, при этом дети воздерживаются от интенсивных игр или упражнений, чтобы избежать развития симптомов. Это может приводить к избыточной массе тела, ухудшающей течение БА. Ребенок бегает, играет и смеется с меньшей интенсивностью, чем другие дети; быстрее устает от прогулки, чаще просится на руки.

Следует определить длительность сохранения симптомов, связь их начала или прекращения с временем года, сменой места жительства или жилища, появлением в доме домашнего животного/животных, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), провоцирующими факторами, такими как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи). Простуда у ребенка с БА, со слов родителей, неоднократно «спускается в грудную клетку» или до полного выздоровления от ОРВИ

проходит более 10 дней. Необходимо учитывать особенности БА в зависимости от спектра сенсibilизации ингаляционными аллергенами (подробнее см. параграф 6.1). Пищевые аллергены являются редким (5–10 %) триггером БА. Наиболее высок риск развития приступа БА и анафилаксии у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам рыбы, морепродуктов и арахиса, которая сохраняется на протяжении всей жизни. При пищевой аллергии на рыбу возможно развитие приступов удушья не только при употреблении блюд из рыбы в пищу, но также и при ингаляционном воздействии аллергенов в составе выделяющегося при кулинарной обработке рыбы пара. У некоторых больных с пищевой аллергией развитие удушья или анафилаксии индуцируется физической нагрузкой или приемом НПВС.

В обследование больных с приступом БА рекомендуется включать измерение артериального давления, которое при приступе повышается. Для оценки тяжести обострения БА используется парадоксальный пульс, показатель которого коррелирует с результатами исследования функции внешнего дыхания (табл. 6.35). Чтобы измерить парадоксальный пульс, необходимо раздуть манжету ручного тонометра, а затем производить аускультацию, во время постепенного снижения давления в манжете; вначале тоны Короткова слышны только во время выдоха и исчезают во время вдоха; разность между давлением, при котором тоны появляются впервые, и давлением, при котором они перестают исчезать на выдохе, и представляет собой величину парадоксального пульса.

Кашлевая БА – вариант течения заболевания, при котором доминирующим или единственным симптомом является кашель. Эпизоды свистящего дыхания, одышка могут быть или не быть. Кашель сухой, досаждающий, нарушающий повседневную активность или сон, провоцируется физической нагрузкой, холодным воздухом, гипервентиляцией, резкими

запахами, ОРЗ или другими триггерами. Диагноз подтверждается ликвидацией кашля в ответ на базисную противовоспалительную терапию.

К *атипичным проявлениям* БА, кроме кашлевой формы болезни, относятся астматический бронхит, рецидивирующие пневмонии в результате бактериальной суперинфекции на фоне ателектазов вследствие образования слизистых пробок, пластический бронхит, а также пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема, развитие синдрома средней доли. У детей с повторными пневмониями, по разным данным, в 8,6–80 % случаев может быть выявлена не диагностированная неконтролируемая астма, при этом обнаруживают характерные для пневмонии симптомы (лихорадку, одышку без бронхиальной обструкции, быстро разрешающиеся инфильтраты на рентгенограммах грудной клетки). Астматический бронхит – одна из атипичных легких форм болезни, протекающей в виде повторных бронхитов на фоне ОРВИ без признаков удушья.

Спирометрия. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) используются как для диагностики, так и мониторинга астмы. Однако важно помнить, что нормальные результаты не исключают диагноза астмы, особенно при легком течении заболевания. Минимальный возраст для проведения данного исследования – 5–6 лет. Наиболее информативными функциональными показателями, свидетельствующими о БА, являются следующие:

- снижение отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (форсированная жизненная емкость легких) – индекса Тиффно – менее 0,8;

- снижение $ОФВ_1$ относительно процентного значения от прогнозируемых норм;

- обратимость бронхиальной обструкции – увеличение $ОФВ_1$ и/или $ФЖЕЛ$ по крайней мере на 12 % от исходного значения после ингаляции коротко действующего бронхолитика (обычно сальбутамола 200–400 мкг в зависимости от массы тела); у детей дошкольного возраста может оцениваться

увеличение показателя $ОФВ_{0,5}$ – объем форсированного выдоха за 0,5 секунды;

– снижение $ОФВ_1$ при проведении пробы с физической нагрузкой более, чем на 15 %.

Для правильной оценки спирометрии бронходилататоры должны быть отменены перед проведением исследования. Время задержки приема бронходилататоров до проведения исследования ФВД составляет для коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА) ≥ 4 часов; для длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), применяемых два раза в сутки, ≥ 24 часов; для ДДБА, применяемых один раз в сутки, ≥ 36 часов.

Пикфлоуметрия. Пикфлоуметрия – это определение ПСВ с помощью специального прибора – пикфлоуметра (рис. 6.8). Пикфлоуметры относительно недороги, портативны и подходят для использования пациентами старше 6–7 лет в домашних условиях. ПСВ измеряют утром и вечером до приема базисной терапии, заполняя дневник самоконтроля ежедневно, регистрируя в нем не только показатели ПСВ, но и симптомы. Ребенку необходимо объяснить, что для определения ПСВ он должен набрать в легкие как можно больше воздуха, а затем выдохнуть этот воздух максимально быстро. В целях диагностики БА наиболее информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 недель для определения индивидуального наилучшего показателя. Пикфлоуметрия – альтернативный метод функциональной диагностики БА при отрицательной пробе с бронхолитиком по данным исследования ФВД.

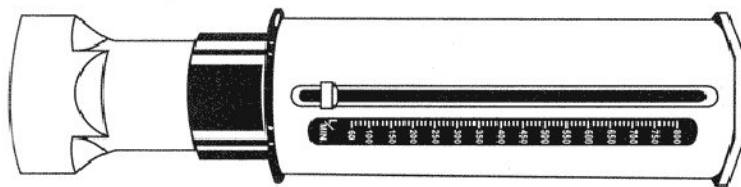


Рис. 6.8. Пикфлоуметр

Диагностическим критерием астмы у детей является суточная вариабельность ПСВ более 13–20 %, вычисленная на основании ПСВ, определенной дважды в день (каждый раз учитывается лучшее из трех показаний):

наибольшее значение ПСВ за день – наименьшее значение ПСВ за день
среднее от наибольшего и наименьшего значений ПСВ за день

Рассчитывается средний показатель за период 1–2 недели.

При диагностическом назначении ИГКС улучшение индивидуальных показателей ПСВ может быть достигнуто в среднем через 2 недели. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА также в том случае, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15 % после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ИГКС, системных ГКС. Однако оценка ПСВ при проведении теста на обратимость бронхиальной обструкции менее надежна по сравнению со спирометрией. С помощью пикфлоуметрии можно спрогнозировать обострение БА за несколько дней до его начала при выявлении нарастающего снижения показателя ПСВ.

Исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO, fraction of exhaled nitric oxide, англ.) рекомендуется для диагностики эозинофильного воспаления дыхательных путей, оценки ответа на противовоспалительную терапию.

Диагностические критерии. Согласно рекомендациям PRACTALL, критериями персистирующей БА у детей первых 5 лет жизни являются следующие:

- бронхиальная обструкция;
- клинические проявления атопии (АтД, АР, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия);
- эозинофилия и/или повышенный уровень общего IgE в крови;
- специфическая IgE-опосредованная сенсibilизация к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;

– сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет при высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;

– наличие БА у родителей.

Критерии персистирующей БА, согласно PRACTALL, позволяют диагностировать заболевание у педиатрических пациентов до 6-7-летнего возраста, пока дети не способны выполнить исследование ФВД. Обнаружения специфических IgE-антител хотя бы к одному ингаляционному аллергену (с учетом данных анамнеза) при наличии прочих клинико-анамнестических критериев достаточно для установления диагноза БА. Своевременное установление диагноза БА с помощью данных критериев и назначение базисной терапии позволяет снизить число пациентов со среднетяжелым/тяжелым, неконтролируемым течением заболевания.

Согласно GINA, для подтверждения диагноза БА у пациентов старше 5 лет необходимо доказать наличие переменных респираторных симптомов в анамнезе и переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе с помощью исследования ФВД с пробой с бронхолитиком, пикфлоуметрии.

Дифференциальная диагностика

Бронхиальную астму в детском возрасте следует дифференцировать с другими острыми (острый бронхиолит, обструктивный бронхит, см. табл. 4.59, т. 2), рецидивирующими (рецидивирующий обструктивный бронхит) и хроническими заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом или свистящими хрипами, получившими в англоязычной литературе название «wheezing» (см. табл. 4.25, т. 2). При проведении дифференциального диагноза БА с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких у детей с учетом того, что астма – самое частое хрониче-

ское заболевание легких у детей, необходимо помнить правило: «не все, что свистит, то – астма, однако почти все, что свистит, это астма». В табл. 6.36 представлены особенности альтернативных БА диагнозов у детей со свистящими хрипами. Вместе с тем необходимо помнить о возможности одновременного присутствия у ребенка БА и перечисленных заболеваний (коморбидность).

Таблица 6.36

Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей

Признаки	Вероятный диагноз
<i>Анамнез</i>	
Недоношенность, респираторная терапия в неонатальном периоде, кислородозависимость в 28 суток жизни / 36 недель постконцептуального возраста	Бронхолегочная дисплазия
Симптомы присутствуют с рождения	Муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия, врожденные пороки развития трахеи, бронхов и легких, крупных сосудов и сердца
Наследственный анамнез	Муковисцидоз, первичный иммунодефицит, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина
Перенесенная тяжелая инфекция нижних дыхательных путей в раннем возрасте	Постинфекционный облитерирующий бронхолит
Внезапное развитие симптомов	Вдыхание инородного тела
Контакт с больными туберкулезом	Туберкулез
<i>Клинические симптомы</i>	
Влажный кашель продолжительностью более 4 недель	Затяжной бактериальный бронхит, аспирационный бронхит, муковисцидоз, бронхоэктазы, первичные иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия
Патология носа и околоносовых пазух	Первичные иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз
Рвота, срыгивания	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Признаки	Вероятный диагноз
Дисфагия	Нарушение глотания
Одышка, сопровождающаяся психоэмоциональными нарушениями	Гипервентиляционный синдром, панические атаки
Инспираторный стрidor	Заболевания гортани и/или трахеи
Нарушения голоса	Заболевания гортани
Локальные физикальные изменения в легких	Облитерирующий бронхит, бронхоэктазы, врожденные пороки развития бронхов и легких, туберкулез, аспирация инородного тела
Шумы в сердце, недостаточность кровообращения	Врожденные пороки и другие заболевания сердца
Деформация пальцев в виде «бараньих палочек», «часовых стекол»	Муковисцидоз, бронхоэктазы, первичные иммунодефициты, интерстициальные заболевания легких
Обратное расположение сердца (справа) и печени (слева) – <i>situs viscerum inversus</i>	Синдром Зиверта–Картагенера
Отставание в росте и развитии	Муковисцидоз, первичные иммунодефициты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхолегочная дисплазия
Диарея	Муковисцидоз
Исследования	
Необратимая обструкция дыхательных путей по данным исследования функции внешнего дыхания	Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, облитерирующий бронхит, бронхоэктазы
Очаговые и/или персистирующие изменения на рентгенограммах органов грудной клетки, компьютерных томограммах	Врожденные пороки развития бронхов и легких, муковисцидоз, аспирационный бронхит, инородное тело дыхательных путей, бронхоэктазы, туберкулез, облитерирующий бронхит, бронхолегочная дисплазия, саркоидоз

Терапия

Компоненты лечения БА у детей:

- 1) обучение пациента и его семьи для достижения сотрудничества в контроле заболевания;
- 2) выявление факторов риска (триггеров) и уменьшение их воздействия (см. параграф 6.1);
- 3) длительная контролирующая базисная противовоспалительная терапия;
- 4) лечение обострений БА;
- 5) аллерген-специфическая иммунотерапия (см. параграф 6.1).

Обучение пациента и его семьи. Обучение пациента и его семьи включает в себя ознакомление с механизмом болезни; обучение правильному использованию лекарств (лекарственных препаратов – контроллеров БА и средств для лечения обострений – неотложной помощи), правилам ингаляционной терапии (см. параграф 4.3, т. 2), умению распознать обострение астмы.

Длительная контролирующая базисная противовоспалительная терапия. Для данной терапии у детей используется ряд лекарственных препаратов.

1. Ингаляционные глюкокортикостероиды. Наиболее эффективные противовоспалительные препараты для лечения БА составляют первую линию терапии для контроля над БА любой степени тяжести. ИГКС в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы улучшают функцию легких, уменьшают частоту обострений и потребность в препаратах для их лечения, снижают количество госпитализаций по поводу обострений астмы и улучшают качество жизни больных. С широким внедрением ИГКС в практику лечения БА связывают снижение смертности от БА в последние десятилетия.

У детей используют следующие ИГКС: будесонид (суспензию для небулайзера применяют с 6 месяцев, в виде

порошкового ингалятора – с 6 лет), флутиказона пропионат (применяют с 1 года), циклесонид (разрешен у детей с 6 лет), беклометазона дипропионат (применяют с 6 лет) и мометазона фураат (разрешен у детей с 12 лет). У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии рекомендуется назначение монотерапии низкими дозами ИГКС, которые наиболее эффективны, по сравнению со средними и высокими дозами. Низкая суточная доза определяется как доза, которая не ассоциируется с клинически значимыми побочными эффектами по данным исследований по изучению безопасности перечисленных препаратов. Средние дозы в два раза превышают начальные ($\times 2$), максимальные – в четыре раза ($\times 4$).

Регулярная ежедневная терапия, направленная на контроль заболевания, должна быть начата, как можно быстрее после установления диагноза БА. Более 80 % клинического эффекта достигается при применении низких и средних доз, поэтому при их неэффективности необходимо повторно оценить технику ингаляции, приверженность пациента/родителей выполнению врачебных рекомендаций или провести ревизию диагноза. После достижения контроля следует постепенно снижать дозу до минимальной эффективной, оптимальная поддерживающая доза определяется индивидуально. Отмена ИГКС проводится постепенно.

2. Комбинированные препараты ИГКС / длительно действующие β_2 -агонисты. Пациентам, у которых БА недостаточно контролируется низкими и средними дозами ИГКС, рекомендуется добавлять к терапии ДДБА в составе комбинированных препаратов, эффективность комбинированных препаратов выше, чем монотерапия ИГКС. Комбинация ИГКС/ДДБА существенно уменьшает выраженность симптомов БА, снижает количество обострений, потребность в КДБА, а также позволяет уменьшить дозу ИГКС. Синергичность действия ИГКС и ДДБА обусловлена их комплементарным

взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. ИГКС обеспечивают высокую плотность β -адренорецепторов на мембране клеток-мишеней и повышают их активность. В свою очередь, ДДБА активируют глюкокортикостероидные рецепторы и их синтез, при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС.

Использование фиксированной комбинации в одном ингаляторе позволяет больным почувствовать быстрое облегчение благодаря ДДБА, тем самым усиливая комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, что улучшает контроль над заболеванием. Данный подход снижает вероятность чрезмерного применения β_2 -агонистов и недостаточного использования ИГКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов. ДДБА не используются в качестве монотерапии и должны назначаться только в комбинации с адекватными дозами ИГКС.

Данная группа включает следующие препараты: флутиказона пропионат/сальметерол (разрешен с 4 лет), будесонид/формотерол (разрешен с 6 лет), мометазона фуруат/формотерол (разрешен с 12 лет), беклометазона дипропионат/формотерол (разрешен с 12 лет), флутиказона фуруат/вилантерол (разрешен с 12 лет).

3. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). АЛТР, воздействуя на обусловленное лейкотриенами воспаление, блокируют их действие. Данные препараты эффективны для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, а также профилактики обострений астмы, включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией у детей, с двухлетнего возраста (монтелукаст); препарат зафирлукаст разрешен с 6 лет. АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Особенно эффективны АЛТР у пациентов, страдающих сопутствующим АР (см. параграф 6.5), который является дополнительным показанием для назначения данных препаратов. АЛТР назначают также при опасении (со стороны родителей

пациентов или пациентов) побочных эффектов ИГКС. Монотерапия АЛТР менее эффективна, чем ИГКС и ИГКС/ДДБА, поэтому АЛТР рекомендуется назначать как дополнение к терапии ИГКС.

4. Длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХ). Тиотропия бромид, ингибируя М-холинорецепторы в дыхательных путях, обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 часов, что делает возможным применение препарата один раз в сутки. Раствор тиотропия в ингаляторе – вариант дополнительной терапии тяжелой и среднетяжелой БА для пациентов старше 6 лет, у которых БА не контролируется полностью средними или высокими дозами ИГКС, ИГКС/ДДБА, омализумабом, системными ГКС либо имеются противопоказания к назначению ДДБА, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА.

5. Моноклональные антитела. Моноклональные антитела к IgE (омализумаб) показан в качестве дополнительной терапии тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА, разрешен к применению начиная с 6 лет. Анти-IgE-терапия оправдана у детей и подростков со снижением функции легких, с высоким риском фатальной астмы (имеющих жизнеугрожающие обострения болезни в анамнезе), часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в том числе стационарной, использующих сверхвысокие дозы ИГКС, а также нуждающихся в применении системных ГКС. IgE-обусловленная природа астмы должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Кроме того, уровень общего IgE у пациентов должен быть в пределах 30–1500 МЕ/мл. Селективно связываясь со свободными молекулами IgE, омализумаб препятствует их связи со специфическими рецепторами на тучных клетках и базофильных лейкоцитах. Это приводит

к уменьшению аллергического воспаления, симптомов, снижению количества обострений.

Кроме омализумаба у детей с тяжелой неконтролируемой другими препаратами базисной терапии эозинофильной БА, начиная с 6-летнего возраста, в комплексной терапии могут использоваться дупилумаб (антагонист рецептора ИЛ-4/ИЛ-13) и меполизумаб (блокатор ИЛ-5). При оценке соответствия пациента требованиям для назначения биологической терапии рекомендуется повторить анализ эозинофилов крови, если они низкие при первой оценке, поскольку показано, что у большинства пациентов, получавших в средних или высоких дозах ИГКС/ДДБА, в течение 12 месяцев наблюдения изменяется уровень эозинофилов крови.

При назначении препаратов базисной терапии необходимо учитывать минимальную продолжительность курса, после которой можно ожидать долгосрочного противовоспалительного эффекта. Для ИГКС и тiotропия бромида она составляет 3 месяца, для АЛТР – 2 месяца.

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы. При долговременной фармакотерапии БА рекомендуется **ступенчатый (поэтапный) подход**, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов. Необходимо быстро оценивать степень контроля БА у пациента. С этой целью доступны валидизированные опросники для оценки уровня контроля астмы у детей. Одними из наиболее простых методов, показавших высокую достоверность оценки контроля астмы в реальной клинической практике, являются вопросник «Тест по контролю над астмой» (Asthma Control Test – АСТ, для подростков 12 лет и старше) и «Тест по контролю над астмой у детей» (Childhood Asthma Control Test, для детей 4–11 лет). Лечение может быть начато с наиболее подходящей ступени терапии с последующим ступенчатым снижением.

Лечение должно пересматриваться в зависимости от течения, тяжести заболевания каждые 1–3–6 месяцев, а также по

показаниям в любое время при возникновении обострения или ухудшении состояния. Если астма находится под контролем в течение 3 месяцев, необходимо рассмотреть возможность постепенного уменьшения объема лечения с переходом на ступень ниже. Если астма остается неконтролируемой, предполагается увеличение использования противоастматической терапии (ступень вверх). Для окончательной интерпретации результатов оценки контролируемости БА врачу необходимо уточнить диагноз и коморбидные состояния, приверженность терапии, правильность проведения ингаляций и состояние окружающей среды (воздействие аллергенов и поллютантов). Согласно GINA пересмотра 2021 г., у детей 5 лет и младше выделяют четыре ступени контролирующей терапии БА (табл. 6.37), а у детей старше 5 лет (6–17 лет) – пять ступеней длительной контролирующей терапии, также приведена терапия для купирования симптомов (рис. 6.9, 6.10).

Таблица 6.37

**Ступенчатая терапия бронхиальной астмы
у детей 5 лет и младше [GINA, 2021]**

Варианты терапии		Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
Контролирующая терапия	Предпочтительная	–	Ежедневно низкие дозы ИГКС	Удвоение низкой дозы ИГКС	Продолжение базисной терапии и дальнейшее обследование
	Альтернативная	–	– АЛТР – Интермиттирующий курс ИГКС	Низкие дозы ИГКС+АЛТР	– Добавить АЛТР – Увеличить дозы ИГКС – Добавить интермиттирующий курс ИГКС во время обострений
Купирование симптомов		По потребности КДБА всем детям			

Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА – коротко действующие β₂-агонисты.

<p>Предпочтительная базисная терапия Для снижения риска обострений и улучшения контроля симптомов</p>	<p>Ступень 1 Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА</p>	<p>Ступень 2 Ежедневное применение ИГКС</p>	<p>Ступень 3 Низкие дозы ИГКС-ДДБА или средние дозы ИГКС, или очень низкие дозы ИГКС-формотерол** в качестве базисной терапии</p>	<p>Ступень 4 Средние дозы ИГКС-ДДБА или низкие дозы ИГКС-формотерол* в качестве базисной терапии. Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту</p>	<p>Ступень 5 Направить на оценку фенотипа БА ± высокие дозы ИГКС-ДДБА или дополнител-ная биологиче-ская терапия (например анти-IgE)</p>
	<p>Рассмотреть возможность ежедневного применения «низких доз» ИГКС</p>	<p>Ежедневно АЛТР либо низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА</p>	<p>Низкие дозы ИГКС + АЛТР</p>	<p>Добавить титро-пия бромид или АЛТР</p>	<p>+ анти ИЛ-5 или низкие дозы СГКС с учетом риска побочных эффектов</p>
<p>Альтернативная базисная терапия</p>	<p>Препарат для купирования симптомов: КДБА (или ИГКС-формотерол как MART-терапия)</p>				
<p>Препарат для купирования симптомов</p>	<p>Препарат для купирования симптомов: КДБА (или ИГКС-формотерол как MART-терапия)</p>				

Рис. 6.9. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей 6-11 лет [GINA, 2021]:

КДБА – короткодействующий β2-агонист, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительнодействующий β2-агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ – интерлейкин, БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, АЛТР – антилейкотриеновые препараты

Базисная терапия и предпочтительный препарат для купирования симптомов (схема 1). Применение ИГКС-формотерола в качестве препарата для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

Ступень 1-2 Низкие дозы ИГКС-формотерол по потребности	Ступень 3 Низкие дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)	Ступень 4 Средние дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)	Ступень 5 Добавить ДДАХ. Направить на оценку фенотипа БА ± анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти-ИЛ5/ИЛ5R Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-формотерол
<i>Препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС-формотерол</i>			

Базисная терапия и альтернативный препарат для купирования симптомов (схема 2). До назначения КДБА

в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии

Ступень 1 ИГКС каждый раз при применении КДБА	Ступень 2 Низкие дозы ИГКС	Ступень 3 Низкие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)	Ступень 4 Средние/высокие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)	Ступень 5 Добавить ДДАХ. Направить на оценку фенотипа БА ± анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти-ИЛ5/ИЛ5R Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-ДДБА
<i>Препарат для купирования симптомов: КДБА</i>				

Другая базисная терапия

	Средние дозы ИГКС, или + АЛТР или + СИТА КДП	+ ДДАХ или АЛТР или перейти на АЛТР высокие дозы ИГКС	+ азитромицин (взрослые) или АЛТР, + низкие дозы сГКС, но учитывать НЯ
--	--	---	--

Рис. 6.10. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у подростков в возрасте старше 12 лет и взрослых [GINA, 2021]:

КДБА – короткодействующий β₂-агонист, АЛТР – антагонист лейкотриеновых рецепторов, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинэргический препарат, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, СИТА КДП – сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ – интерлейкин, R – рецептор, НЯ – нежелательные явления

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у подростков в возрасте старше 12 лет. Начиная с пересмотра 2019 г., в целях безопасности, GINA больше не рекомендует лечение только КДБА на ступени 1 у взрослых и подростков. Это решение было основано на доказательствах того, что лечение только КДБА увеличивает риск тяжелых обострений и применение любых ИГКС значительно снижает риск их развития. В настоящее время GINA рекомендует, чтобы все взрослые и подростки с БА получали ИГКС для снижения риска тяжелых обострений. Прием ИГКС может быть ежедневным или по необходимости при легкой БА (для купирования симптомов) в виде комбинации низких доз ИГКС и формотерола. Оказалось, что лечение БА только КДБА связано с рисками и неблагоприятными клиническими исходами. Регулярное применение КДБА даже в течение 1–2 недель связано со снижением регуляции β_2 -адренорецепторов и их реакции на бронходилататоры, повышением выраженности эозинофильного воспаления дыхательных путей. Выдача пациенту ≥ 3 дозированных аэрозольных ингаляторов КДБА в год (т. е. ежедневное использование) связано с более высоким риском тяжелых обострений, а выдача ≥ 12 ингаляторов в год – с гораздо более высоким риском смерти.

При ведении пациентов необходимо учитывать тот факт, что особенно при легкой БА или нечастых ее симптомах наблюдается низкая приверженность терапии. В GINA пересмотра 2019 г. была впервые предложена схема (схема 1, рис. 6.10) решения этой проблемы низкой приверженности к терапии пациентов с легкой астмой, – назначение низких доз ИГКС/формотерола по требованию в качестве средства для купирования приступа, что снижает риск обострений по сравнению с использованием КДБА при аналогичном контроле симптомов и аналогичных показателях ФВД. Когда у пациентов на любом этапе лечения возникают симптомы БА, они используют низкие дозы ИГКС/формотерол в одном ингаляторе для облегчения симптомов. На ступенях 3–5 пациенты также

используют ИГКС/формотерол в качестве ежедневного терапевтического средства в виде так называемой «*MART-терапии*» (англ. maintenance and reliever therapy – поддерживающая и облегчающая симптомы терапия). Дозы ИГКС на данных ступенях терапии распределяются следующим образом: низкие на ступени 3, средние на ступени 4, высокие на ступени 5. Не следует использовать ИГКС/формотерол для купирования приступа у пациентов, которым назначена другая комбинация ИГКС с КДБА. Выбор формотерола для MART-терапии связан с необычайно быстрым наступлением бронхолитического эффекта данного препарата.

В GINA пересмотра 2021 г. впервые предлагается альтернативный подход, или схема 2: КДБА+ИГКС по потребности, если схема 1 невозможна или схема 2 более предпочтительна для пациента (см. рис. 6.10). На ступени 1 пациент принимает КДБА и ИГКС в низких дозах для облегчения симптомов в комбинированном ингаляторе или последовательно: сначала КДБА, затем – ИГКС. На ступенях 2–5 пациент регулярно и ежедневно использует лекарственные препараты ИГКС и использует КДБА (самостоятельно) для облегчения симптомов. Прежде чем рассматривать схему 2, необходимо быть уверенным в том, что пациент будет использовать ИГКС с КДБА, а не монотерапию КДБА, сопряженную с высоким риском осложнений.

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей в возрасте 6–11 лет. На ступени терапии 1 (дети с симптомами менее 2 раз в месяц) прием низких доз ИГКС каждый раз при применении КДБА по требованию расценивается предпочтительнее ежедневных ингаляций ИГКС, так как имеется высокая вероятность плохой приверженности монотерапии ИГКС. На ступени 2 ежедневные ингаляции ИГКС предпочтительнее, чем прием КДБА и ИГКС, так как более эффективны и безопасны. MART-терапия с очень низкой дозой ИГКС/формотерола (будесонид/формотерол 100/6 мкг) включена как вариант лечения для детей на ступени 3, который снижает

риск тяжелых обострений. Другие варианты терапии на ступени 3 включают низкие дозы ИГКС/ДДБА или средние дозы ИГКС. Терапия на ступени 4 – средние дозы ИГКС/ДДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол (MART-терапия). В GINA пересмотра 2021 г. впервые у детей 6–11 лет в качестве терапии БА по требованию, кроме КДБА, указана возможность использования ИГКС/формотерола в рамках MART-терапии. На ступени 5 рекомендуется направить пациента на оценку фенотипа БА, высокие дозы ИГКС/ДДБА или дополнительная биологическая терапия (например, анти-IgE); в качестве альтернативной базисной терапии рассматриваются моноклональные антитела к ИЛ-5 или низкие дозы пероральных ГКС с учетом риска побочных эффектов (см. рис. 6.9).

Лечение обострений бронхиальной астмы. Выбор объема неотложной терапии, показаний к госпитализации, место лечения определяются тяжестью приступа/обострения БА (см. табл. 6.35), тяжестью течения болезни, объемом получаемой базисной терапии, приверженностью к лечению и коморбидными состояниями.

Кроме оценки тяжести симптомов обязательно следует:

- уточнить время начала и возможный триггерный фактор обострения;
- обратить внимание на наличие признаков анафилаксии в настоящий момент либо в анамнезе;
- оценить наличие факторов риска летального исхода, связанного с БА;
- выяснить все препараты, которые получает пациент (средства для лечения обострений БА, базисная терапия, любые изменения в лечении БА незадолго до настоящего обострения, приверженность к терапии, а также узнать, принимает ли больной какие-либо лекарственные средства по поводу сопутствующей патологии).

При возможности следует произвести объективные исследования:

– пульсоксиметрию ($SpO_2 < 90\%$ является показанием для назначения интенсивной терапии; $SpO_2 < 92\%$ – показание для назначения кислородотерапии независимо от возраста; у детей младше 5-летнего возраста до начала терапии кислородом или бронхолитиком $SpO_2 < 92\%$ сопряжена с высоким риском осложнений и госпитализации);

– пикфлоуметрию (определение ПСВ) у детей старше 5 лет.

Необходимо успокоить ребенка и придать ему возвышенное положение (с приподнятым головным концом), убедиться в том, что ребенок получает достаточное количество жидкости.

Показания для госпитализации:

– неэффективность лечения в течение 1–3 часов на догоспитальном этапе (клиническое состояние пациента и показатели ФВД через 1 ч после начала терапии, после 3 ингаляций бронхолитика, более значимы для решения вопроса о необходимости госпитализации по сравнению с исходным состоянием);

– отсутствие улучшения после начала лечения системными ГКС в течение 4–6 часов;

– тяжелое обострение БА, астматический статус (угнетенное сознание, заметное ослабление дыхательных шумов, $ПСВ < 60\%$ после первого введения бронхолитика от должного или наилучшего индивидуального значения, $SpO_2 \leq 90\%$);

– дегидратация;

– пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема;

– тяжелое течение астмы, в том числе обострение на фоне базисной терапии ИГКС;

– невозможность продолжения плановой терапии дома;

– неконтролируемое течение БА;

– наличие в анамнезе астматического статуса, госпитализаций в реанимационное отделение, интубации по поводу обострения БА;

- более двух обращений за медицинской помощью в последние сутки или более трех в течение 48 часов;
- плохие социально-бытовые условия;
- наличие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний (сахарного диабета, эпилепсии и др.);
- подростковая беременность;
- тяжелые обострения в анамнезе;
- более 8 ингаляций КДБА за последние 24 часа.

Перечисленные факторы отражают неконтролируемое течение заболевания и повышают риск летального исхода. Пациента транспортируют в положении сидя в условиях проведения кислородотерапии.

Кислород. Дополнительная терапия увлажненным кислородом (1–4 л/мин через носовые канюли) должна быть назначена всем пациентам с обострением астмы, страдающим от гипоксемии, для поддержания SpO_2 на уровне 94–98 % под контролем показателей SpO_2 и PaO_2 . Клиническими показаниями для назначения кислородотерапии являются цианоз, затруднение дыхания, которое мешает говорить, есть или сосать грудь.

Препараты для купирования симптомов бронхиальной астмы. Для данной терапии используется ряд лекарственных препаратов.

1. Ингаляционные коротко действующие β_2 -агонисты. Ингаляционные КДБА являются наиболее эффективными препаратами в терапии обострения БА. Для всех ступеней лечения пациентам первых 11 полных лет жизни рекомендуется препарат короткого действия – ингаляционный β_2 -агонист для неотложной терапии. Пациенты и/или их родители должны быть проинструктированы, что данные препараты могут быть использованы, когда требуется купирование симптомов, и о необходимости связаться с врачом, если возникнет потребность в использовании КДБА чаще. Частое применение КДБА указывает на отсутствие контроля заболевания и необходимость перехода на следующую ступень базисной терапии.

Действие КДБА начинается через 5-10 минут после ингаляции (в некоторых случаях раньше), максимум действия достигается через 30–40 минут, продолжительность действия составляет 4–6 часов. Оптимальной техникой доставки ингаляционных препаратов при тяжелом обострении БА и у детей раннего возраста является использование небулайзеров с маской или мундштуком (в зависимости от возраста), при этом в качестве «рабочего газа» лучше применять кислород со средним потоком 6-8 л/мин, так как гипоксемия значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений при назначении КДБА. При менее тяжелых обострениях предпочтительно использование дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером. При легком и среднетяжелом обострении БА эффективность терапии КДБА в виде ДАИ со спейсером аналогична таковой при использовании небулайзера. При обострении БА экстренно начинают ингаляционную терапию с 1–3 доз КДБА (сальбутамола) в течение первого часа, после чего возможно назначение препарата каждые 4–6 часов (в зависимости от возраста). Об эффективности бронхолитической терапии будут свидетельствовать уменьшение одышки, улучшение проведения дыхания при аускультации легких, увеличение показателя ПСВ на 15 % и более через 20 минут. При неэффективности ингаляций КДБА последовательно проводится терапия другими препаратами для лечения обострения БА, описанная ниже, при недостаточном эффекте и ухудшении состояния пациента проводится госпитализация ребенка в стационар.

У пациентов в возрасте старше 6 лет в соответствии с рекомендациями GINA 2021 г. рекомендуется фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА будесонид/формотерол (Симбикорт турбухалер) в качестве альтернативы КДБА при возникновении приступов, а у подростков старше 12 лет в качестве предпочтительного варианта.

2. Антихолинергические препараты. Антихолинергические препараты блокируют действие ацетилхолина, высвобождаемого из моторных ветвей блуждающего нерва. Гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки бронхов являются ведущими механизмами бронхиальной обструкции у детей младшего возраста с астмой, что в клинической картине проявляется преобладанием влажных хрипов. Именно на эти механизмы преобладающее воздействие оказывают антихолинергические препараты, в то время как β_2 -агонисты и теофиллин обладают преимущественным действием на бронхоспазм. Данная гетерогенность действия разных бронхолитических препаратов связана с распределением адренергических рецепторов и М-холинорецепторов в респираторном тракте. В бронхах мелкого калибра, в которых доминирует бронхоспазм, преимущественно представлены β_2 -адренорецепторы, в средних и крупных бронхах с преобладающим развитием отека слизистой оболочки – холинорецепторы. Данными обстоятельствами объясняются эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист/М-холинолитик) бронхолитической терапии у детей. Для достижения бронхолитического действия при использовании фиксированной комбинации фенотерол/ипратропия бромид требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет снизить вероятность побочных эффектов. В то же время бронхолитический эффект при применении данной фиксированной комбинации выше, чем у исходных препаратов, развивается быстро (через 3–5 минут) и характеризуется продолжительностью до 8 часов. В табл. 6.38 представлены сведения о дозах ингаляционных бронхолитиков у детей для лечения обострений БА.

3. Ингаляционный глюкокортикостероид. Для купирования среднетяжелых и тяжелых приступов БА при неэффективности бронходилататоров у детей старше 6 месяцев используют ингаляционный будесонид через небулайзер в средних (500–1000 мкг) и высоких (1000–2000 мкг) дозах.

Таблица 6.38

Ингаляционные бронхолитики для лечения обострений бронхиальной астмы у детей

Группа препаратов	Препарат	Форма выпуска	Дозы и схема приема
Коротко действующие β ₂ -агонисты	Сальбутамол	Раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл	Детям до 5 лет – 0,1 мг/кг (0,1 мл/кг) на ингаляцию Детям старше 5 лет 2,5 мг (2,5 мл – 1 небула) на ингаляцию В первый час лечения до 3 ингаляций, затем каждые 6 часов
		ДАИ 100 мкг/доза	В первый час лечения до 3 ингаляций, затем каждые 6 часов по 1–2 ингаляции Детям до 6 лет – максимально 4 ингаляции/день Детям от 6 до 12 лет – 4–6 ингаляций/день Подросткам старше 12 лет – 4–8 ингаляций/день
	Фенотерола гидробромид	Раствор для ингаляций, 1 мг/мл, 1 капля = 50 мкг фенотерола гидробромид	Детям до 6 лет (с массой тела менее 22 кг): 50 мкг/кг на прием (1 капля/кг), но не более 0,5 мл (10 капель) на одну дозу до 3 раз в день Детям от 6 до 12 лет (с массой тела 22–36 кг): 0,25–0,5 мл (5–10 капель) до 4 раз в день, в тяжелых случаях – 1 мл (20 капель) – 1,5 мл (30 капель) до 4 раз в день Подросткам старше 12 лет и взрослым: 0,5 мл (10 капель) до 4 раз в день, в тяжелых случаях – 1 мл (20 капель) – 2 мл (40 капель) до 4 раз в день

Группа препаратов	Препарат	Форма выпуска	Дозы и схема приема
М-холинолитики	Ипратропия бромид	Раствор для ингаляций, 250 мкг/1 мл, 1 капля = 0,0125 мг ипратропия бромида ДАИ, 20 мкг/доза	Детям до 6 лет: по 0,4–1,0 мл (8–20 капель) 3–4 раза в день Детям от 6 до 12 лет: по 1,0 мл (20 капель) 3–4 раза в день Подросткам старше 12 лет и взрослым: по 2,0 мл (40 капель) 3–4 раза в день По 1–2 дозе каждые 6–8 часов через спейсер
β_2 -агонист + М-холинолитик	Ипратропия бромид+фенотерола гидробромид (Беродуал)	Раствор для ингаляций, в 1 мл (20 капель) – фенотерола гидробромид 500 мкг, ипратропия бромида 250 мкг ДАИ, фенотерола гидробромид 50 мкг, ипратропия бромида 21 мкг/доза	Детям до 6 лет (с массой тела менее 22 кг): 1 капля/кг на ингаляцию, но не более 0,5 мл (10 капель) на ингаляцию до 3 раз в день, максимальная суточная доза – 1,5 мл Детям в возрасте 6–12 лет: 0,5–1,0 мл (10–20 капель) 3–4 раз в день Подросткам старше 12 лет и взрослым: 1,0–2,0 мл (20–40 капель) 3–4 раза в день Детям старше 6 лет: по 1–2 дозе каждые 6–8 часов через спейсер

Будесонид (Пульмикорт) обладает «острыми» противовоспалительными эффектами при доставке в дыхательные пути с помощью небулайзера. Суспензию будесонида (Пульмикорт) при обострении БА применяют через небулайзер в дозе 500–1000 мкг дважды в сутки с 0,9 % раствором натрия хлорида в соотношении 1:1 либо в чистом виде (в зависимости от типа небулайзера, см. параграф 4.3, т. 2) через 15–20 минут после ингаляции КДБА или М-холинолитика.

4. Системные глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами. Астма – воспалительное заболевание, бронхолитики устраняют только симптомы, но не лежащий в их основе патологический процесс. Этим продиктована необходимость использования ГКС в терапии обострений БА. Краткосрочное лечение (обычно 5–7 дней) играет важную роль в ранние сроки терапии тяжелых обострений БА, причем эффект системных ГКС проявляется через 6–24 часа после применения, поэтому рекомендуется как можно более раннее применение ГКС (на уровне первичной помощи, в машине скорой помощи, в приемном отделении), позволяющее снизить риск госпитализации. Внутривенный и пероральный пути введения ГКС одинаково эффективны при обострении БА, однако часто предпочтение отдается парентеральному введению ГКС, особенно у больных, неспособных принимать препараты *per os* (выраженная одышка, рвота). Назначение системных ГКС при обострении любой степени тяжести, кроме самой легкой, проводят при отсутствии других возможностей купирования состояния. Системные ГКС наиболее эффективны, если их применение начать на ранней стадии обострения. Продолжительность применения системных ГКС менее 7 дней минимизирует вероятность развития нежелательных явлений, детям младше 5 лет рекомендуется 3–5 дней терапии. Препарат в случае проведения короткого курса отменяют одномоментно, так как постепенное снижение дозы не оправдано.

Возможные показания для назначения системных ГКС при обострении БА:

- недостаточный эффект начальной ингаляционной терапии;
- тяжелые приступы БА ($ПСВ \leq 60\%$) и астматический статус (сонливость, спутанность сознания или «немое легкое» при аускультации);
- необходимость использования системных ГКС для купирования предыдущих приступов;
- обострение у детей с гормонозависимой астмой, получающих ПГКС;
- отказ родителей ребенка с обострением БА от госпитализации.

Используют преднизолон, метилпреднизолон (перорально), преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон (парентерально).

Рекомендованная доза преднизолона перорально составляет:

- для детей до 2 лет – 1–2 мг/кг/сутки (до 20 мг);
- для детей в возрасте от 2 до 5 лет – до 30 мг;
- для детей в возрасте 6–11 лет – до 40 мг;
- для подростков старше 12 лет – максимальная доза 50 мг.

Доза преднизолона при внутривенном использовании составляет 30–120 мг (до 5 мг/кг) в 1–3 приема; внутримышечно или внутривенно преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг, метилпреднизолон в дозе 5 мг/кг каждые 4–6 часов; гидрокортизон внутривенно 4 мг/кг каждые 4–6 часов.

Предпочтительно назначение преднизолона или метилпреднизолона, обладающих минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и нерезко выраженным побочным действием на поперечнополосатую мускулатуру. К побочным эффектам системных ГКС относятся гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипергликемия, артериальная гипертензия, отеки, психоз, стероидная миопатия. Для сведения этих эффектов к

минимуму необходимо как можно раньше начать снижение дозы ГКС, однако не раньше разрешения клинических симптомов (возвращение показателей ПСВ или ОФВ₁ на уровень 75 % от должных значений).

Противопоказания для назначения системных ГКС:

– абсолютные – ветряная оспа или активная инфекция, вызванная вирусом герпеса человека;

– относительные – контакт ребенка, не имеющего иммунитета, с больным ветряной оспой. Сопутствующая бактериальная инфекция, например, средний отит, синусит или пневмония, не являются противопоказаниями для применения стероидов.

5. Сульфат магния. Сульфат магния, являясь антагонистом кальция, вызывает расширение бронхов путем воздействия на гладкую мускулатуру бронхов. Сульфат магния – более безопасное средство при лечении тяжелых обострений БА, чем теофиллин. Сульфат магния можно использовать у детей, которые не отвечают на терапию, описанную выше. Вводят 50 % раствор сульфата магния болюсно в дозе 0,1 мл/кг (50 мг/кг, максимум 2 грамма) внутривенно в течение 20–30 минут. Побочные эффекты терапии сульфатом магния включают угнетение дыхательного центра, покраснение лица, потливость, седативный эффект, артериальную гипотензию.

6. Теофиллин короткого действия. Теофиллин, относящийся к метилксантинам, ингибирует фосфодиэстеразу, вследствие чего цАМФ накапливается в гладкомышечных клетках бронхов и происходит их расслабление. Кроме того, теофиллин усиливает диурез, оказывает стимулирующее действие на дыхательный центр, сердце, дыхательные мышцы и диафрагму, понижает давление в малом круге кровообращения. Эуфиллин содержит комбинацию теофиллина и этилендиамина, лучше растворим в воде и применяется для парентерального введения, теофиллин – для энтерального. Теофиллин короткого действия может использоваться у детей с тяжелым

обострением БА, состояние которых не улучшается после ингаляционной терапии КДБА, ипратропия бромидом, будесонидом, терапии системными ГКС, проводимой в течение 4 часов. Эуфиллин вводится внутривенно в начальной нагрузочной дозе 4,5–5 мг/кг медленно в течение минимум 20 минут (желательно в течение 1 часа), затем с помощью непрерывной инфузии в дозе 0,6–0,8 мг/кг/час или дробно в соответствующей поддерживающей дозе каждые 4–6 часов внутривенно капельно медленно (неправильно вводить эуфиллин внутривенно с кратностью каждые 8 часов). Нельзя вводить теофиллин внутривенно больным, принимающим препараты теофиллина замедленного высвобождения внутрь. По сравнению с другими бронходилататорами теофиллин обладает самым слабым бронхорасширяющим действием, поздним его началом, а терапевтическая доза почти равна токсической (10–15 мг/л). При назначении теофиллина рекомендован контроль уровня теофиллина в сыворотке крови в первые 6 часов от начала проведения терапии с титрованием дозы с целью достижения терапевтической концентрации. Отмену эуфиллина следует проводить постепенно из-за риска возобновления симптомов при быстрой отмене препарата. При появлении рвоты, тахикардии более 180 ударов в минуту, возникновении головной боли или судорог необходимо немедленно прекратить введение препарата.

Не рекомендуются при обострении БА:

– пероральные КДБА (вследствие малой эффективности и риска развития побочных эффектов; данная терапия может использоваться только при нетяжелом обострении БА, лечении в домашних условиях при недоступности ингаляционных КДБА);

- дротаверин (Но-шпа), папаверин, Бронхолитин;
- седативные препараты (строго противопоказаны!);
- муколитики (усиливают кашель; N-ацетилцистеин и производные карбоцистеина могут усилить бронхиальную

обструкцию; N-ацетилцистеин вызывает симптом «заболачивания» дыхательных путей);

– антигистаминные препараты, особенно I поколения (антигистаминные препараты I поколения «сушат» слизистую оболочку дыхательных путей за счет атропиноподобного действия, у детей первого полугодия жизни опасны из-за возможности развития апноэ);

– фитопрепараты, горчичники, банки, все виды физиотерапии;

– пролонгированные бронхолитики (теофиллины и ДДБА);

– антибиотики (назначение возможно только пациентам с сопутствующей бактериальной инфекцией, например, пневмонией, риносинуситом, респираторными микоплазмозом, хламидофилезом);

– адреналин (может использоваться для терапии анафилактического шока или ангионевротического отека, но не для купирования обострения БА при наличии других препаратов);

– использование в небулайзерах не предназначенных для этого препаратов (антигистаминные препараты, эуфиллин, преднизолон, гидрокортизон для парентерального введения);

– паровые и щелочные ингаляции.

Сведения о профилактике БА приведены в параграфе 6.1.

Прогноз

Когортные исследования свидетельствуют, что симптомы БА, впервые проявившиеся в детстве, часто сохраняются всю жизнь или возобновляются в зрелом возрасте после продолжительной ремиссии. К понятию «выздоровление» при БА следует относиться с большой осторожностью, так как длительная клиническая ремиссия может прекратиться в любое время, возобновление симптомов возможно в более старшем возрасте, в том числе у взрослых. Ремиссия в подростковом возрасте развивается у больных с легкой интермит-

тирующей астмой, тем чаще, чем в более раннем возрасте манифестировало заболевание. Ремоделирование дыхательных путей при детской астме конкурирует с процессом роста легких, именно с этим связана возможность ремиссии при данном заболевании. В подавляющем большинстве случаев детской астмы симптомы сохраняются в возрасте старше 20–26 лет. Вероятность персистирования симптомов БА в молодом возрасте повышает тяжелое течение болезни в детском и подростковом возрасте; развитие жизнеугрожающих обострений астмы в детстве; сопутствующий астме АД и избыточная масса тела/ожирение в подростковом возрасте; прогрессирующее снижение показателей функции легких и гиперреактивность дыхательных путей при обследовании в 16–18 лет, низкий ОФВ₁, бронхиальная гиперреактивность в возрасте 21 год; курение. При хорошем уровне контроля БА прогноз благоприятный, при частичном контроле или при неконтролируемой БА возможен летальный исход. Летальность при тяжелой (чаще всего неправильно леченной) БА достигает 1–3 %. Около 80 % смертей при БА в детском возрасте приходится на возрастной интервал 11–16 лет.

Рекомендуемая литература

1. 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.

2. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2019. – 211 с.

3. Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М. и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная // Педиатрия. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 127–137.

4. Овсянников Д.Ю., Колганова Н.И. Практические основы выбора препарата биологической терапии бронхиальной астмы у детей и подростков // Астма и аллергия. – 2022. – № 1. – С. 25–36.

5. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. URL: <http://www.ginaasthma.org>

6.7. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)

Определение и эпидемиология

Гиперсенситивный пневмонит (ГП), или экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), представляет собой диффузное гранулематозное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), обусловленное ингаляцией различных органических частиц и низкомолекулярных химических веществ, обладающих антигенными свойствами. В настоящее время ГП все чаще расценивают как гетерогенное заболевание с различной клинической картиной и естественным течением, чем определяются сложности диагностики и гиподиагностика. Распространенность и выявляемость ГП варьирует в зависимости от определения заболевания, методов диагностики, факторов внешней среды, интенсивности их экспозиции, генетических или иных факторов риска, которые до настоящего времени остаются не вполне ясными.

Этиология и патогенез

Исторически ГП у взрослых рассматривался прежде всего как профессиональное заболевание и имел множество названий, связанных с родом деятельности человека: «легкое фермера», «легкое винодела», «легкое сыродаела», «легкое

птицевода», «альвеолит обработчиков кофейных зерен», «легкое мукомола», ГП у работающих с зерном, в деревообрабатывающей промышленности, на кожевенных предприятиях и др. В настоящее время обнаруживаются все новые источники аэроантигенов, вызывающих ГП, и, соответственно, возникают новые названия: «легкое работника с детергентами», «легкое работника с эпоксидными смолами», «легкое лаборанта», «легкое спасателя», «легкое любителя перьевых одеял и подушек», «легкое музыканта, играющего на духовых инструментах» и др. Более 200 антигенов известны как этиологические факторы ГП, основные группы специфических агентов, способных вызвать ГП, включают в себя микроорганизмы (бактерии и грибы), животные и растительные белки, низкомолекулярные химические соединения и лекарства.

В основе патогенеза ГП лежит развитие реакций гиперчувствительности III (иммунокомплексная) и IV (опосредованная Т-лимфоцитами) типов по классификации Н. Gell и R. Coombs (см. параграф 6.1). Для того чтобы произошла депозиция антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах, антиген должен иметь размеры менее 5 мкм. Избыточная продукция антител к антигенам внешней среды обнаруживается довольно часто, однако антитела, как таковые, не являются основной и единственной причиной заболевания.

У пациентов с симптомами ГП отмечается активация Т-лимфоцитов. У взрослых больных ГП в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) обнаружено снижение соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов и повышение содержания естественных киллеров. Однако у здоровых детей CD8+-лимфоциты преобладают, что не позволяет использовать этот критерий в качестве диагностического. Что касается лимфоцитоза в жидкости БАЛ, то он присутствует в любом возрасте у больных ГП. При остром ГП альвеолярными макрофагами высвобождается большое количество ИЛ-8, который, являясь хемоаттрактантом нейтрофилов, обуславливает нейтрофильный характер жидкости БАЛ в ближайшие часы после

экспозиции антигена, с течением времени нейтрофильный цитоз жидкости БАЛ трансформируется в лимфоцитарный. Важную роль в Th1-иммунном ответе играют секреция ФНО α , интерферона- γ , ИЛ-12 и ИЛ-18. Воспалительный ответ при хроническом ГП, в сравнении с подострой формой заболевания, отличается отсутствием выраженного лимфоцитоза в жидкости БАЛ и более высоким значением соотношения CD4+/CD8+, а цитокиновый профиль больше напоминает Th2-подобный фенотип.

Клиническая картина

Клинические симптомы определяются характером течения заболевания, которое традиционно подразделяется на острую, подострую и хроническую формы. Временной интервал с момента сенсибилизации аэроаллергеном до клинической манифестации ГП не установлен, он может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет после экспозиции аллергена. Острый ГП характеризуется гриппоподобными (лихорадка, миалгии, головная боль) и респираторными симптомами (сухой кашель, одышка, тахипноэ, тяжесть в грудной клетке), которые обычно появляются через 4–12 часов после экспозиции антигена. Начало заболевания внезапное. Иногда респираторные симптомы при остром ГП могут отсутствовать. Клиническое обследование выявляет двусторонние мелкопузырчатые хрипы, иногда цианоз. При остром течении ГП при условии разобщения с аллергеном в течение нескольких дней отмечается спонтанное улучшение состояния. При повторном контакте с аллергеном нередко отмечается возврат симптомов. У пациентов с повторными эпизодами ГП возможно развитие обструктивного заболевания легкого с центрилобулярной эмфиземой вместо фиброза.

Подострый ГП может быть обусловлен повторяющейся экспозицией низких доз вдыхаемого антигена. После повторных острых эпизодов эта форма может трансформироваться

в хроническую, приводя к фиброзу, что может потребовать проведения дифференциального диагноза с иным ИЗЛ. Клиническая картина характеризуется постепенным возникновением одышки, кашля, нарастающей слабости.

Хронический ГП может быть результатом продолжительного ингаляционного воздействия низких доз аэроантигена. Наиболее часто при этой форме ГП причинно значимым фактором является ингаляция антигена птиц. Манифестация хронического ГП постепенная, с медленного нарастания одышки, сухого кашля, утомляемости, потери массы тела. В 20–50 % случаев присутствует деформация пальцев в виде «барабанных палочек», являясь прогностически неблагоприятным признаком. Аускультативные находки включают двустороннюю крепитацию в базальных отделах легких, характерные инспираторные «целлофановые» хрипы, обусловленные существующим бронхиолитом. Хронический ГП часто приводит к прогрессирующему фиброзу с формированием хронического легочного сердца, напоминая идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). Эта форма заболевания нередко приводит к ошибочной диагностике другого ИЗЛ. На фоне хронического ГП могут отмечаться обострения в виде усиления респираторных симптомов с появлением новых двусторонних участков «матового стекла» при проведении КТ.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз ГП во многом зависит от тщательного сбора анамнеза (табл. 6.39). Особое внимание следует уделять поиску антигенов, способных вызвать заболевание. Наиболее распространен в детском возрасте ГП «любителей птиц». Необходимо учесть, что далеко не всегда птицы являются домашними питомцами. Нередко контакт менее очевиден. Возможно развитие ГП у детей, родители которых разводили голубей, работали на птицефабрике. Описаны случаи

заболевания вследствие скопления птиц у домашнего бассейна, загрязнения пола пометом, занесенным с места выпаса гусей, при гнездовании птиц вблизи места забора воздуха кондиционером, при разведении птиц соседями, контакте с перьевыми подушками, одеялами.

Таблица 6.39

**Анамнестические данные,
позволяющие заподозрить гиперсенситивный пневмонит
[по Talmadge E.K. Jr., 2021]**

Рецидивирующая пневмония, сопровождающаяся лихорадкой, кашлем, одышкой, особенно если болезнь протекает регулярно (например, только весной или осенью, только в определенные дни недели, в определенном месте или после определенных событий)

Симптомы развились после переезда на новое место жительства, перехода на новую работу

Другие люди имеют сходные симптомы или ушли с работы из-за повторяющихся симптомов

Пациент чувствует себя лучше, когда находится вдали от дома или работы (например, в отпуске)

Пациент имеет воздействие какого-либо из следующих факторов:

- домашние животные (особенно птицы), участие в чистке кормушки для птиц;
- хобби, связанное с перьями, мехом или растениями;
- использование пуховой подушки, пухового одеяла, спального мешка, куртки;
- играет на духовых инструментах;
- история затопления водой дома или офиса, особенно погреба, подвала, крыши, потолочной плитки, ковра (даже если они очищены);
- пользование гидромассажной ванной, джакузи, сауной, бассейном;
- использование кондиционеров, увлажнителей воздуха;
- воздействие на рабочем месте или дома (например, лабораторные животные, ветеринарные работы, сарай, конюшня, сельское хозяйство, обработка сена, выращивание или переработка грибов, пивоварня, винодельня, металлообработка, производство пластмасс или эпоксидных смол, покраска распылением и др.).

Частой причиной ГП может быть плесень, излюбленной локализацией которой являются различные влажные органические материалы, например, гниющее сено или

заплесневелое зерно. Для южной части Японии характерен «летний тип» пневмонита, который манифестирует летом и разрешается к середине осени с последующими рецидивами на следующий летний сезон. Он обусловлен ростом гриба *Trichosporon cutaneum* в старых деревянных домах в теплое и влажное летнее время. Источник плесени обнаружить не всегда легко. Описаны случаи ГП в результате контакта с заплесневелым сеном в школе верховой езды, плесенью в компостной яме, находящейся в зоне игры детей, под обоями и изношенным ковровым покрытием, подвалах и душевых кабинах. ГП может развиваться везде, где присутствует водный аэрозоль: увлажнители, контаминированные плесенью, нередко *Mycobacterium avium*; закрытые бассейны, душевые, джакузи; гидропоника, используемая для домашних растений. Духовые инструменты, колонизированные грибами и бактериями, также могут быть причастны к развитию ГП. Низкомолекулярные химические вещества находятся в составе красок, лаков, эпоксидных смол, инсектицидов; являясь гаптенами и соединяясь с белками человека, они приобретают свойства полного антигена, после чего также способны вызывать ГП.

Преципитирующие антитела к внешним антигенам практически всегда сопутствуют ГП, но эта находка не является специфичной. Необходимо помнить о возможности ложно отрицательных результатов обнаружения преципитинов, хотя повторные исследования в итоге в большинстве случаев дают положительный результат. Скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка могут быть повышены, нередко выявляются ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы, гипергаммаглобулинемия, однако эти показатели также неспецифичны и не могут являться диагностически значимыми. Необходимо помнить, что аллергическая реакция при ГП не опосредована IgE в отличие от астмы.

Рентгенограмма органов грудной клетки не может быть использована для исключения ГП, поскольку нормальная рентгенологическая картина у данных пациентов явление

нередкое, в то время как компьютерная томография (КТ) легких в 40 % случаев ГП при нормальной рентгенограмме легких обнаруживает те или иные отклонения. КТ-находки зависят от фазы заболевания (рис. 6.11 на вклейке).

На ранних стадиях заболевания, при выполнении исследования через несколько дней после прекращения контакта с аллергеном, КТ-картина может быть нормальной. Участки истинного «матового стекла», а также участки ложного «матового стекла» (сочетание зон мозаичной перфузии на вдохе и «воздушных ловушек» на выдохе) вместе носят название «симптом головки сыра», они могут быть обнаружены при остром ГП, особенно при массивной экспозиции причинно значимого антигена.

Подострый ГП представлен на компьютерных томограммах множественными слабо очерченными мелкими центрилобулярными узелками. Симптом «матового стекла», главным образом, отражает наличие диффузного лимфоцитарного интерстициального пневмонита. Слабо очерченные центрилобулярные узелки могут быть обусловлены клеточным бронхиолитом. Дольковые зоны снижения прозрачности легочной ткани и «воздушные ловушки» обусловлены обструкцией мелких дыхательных путей, связанных также с клеточным или констриктивным бронхиолитом.

Хронический ГП характеризуется наличием ретикулярных изменений, тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов на КТ, что обусловлено фиброзом, который накладывается на изменения, имеющиеся при остром или подостром ГП. Сетчатый рисунок при хроническом ГП может быть неоднородным, беспорядочным и иметь преимущественно субплевральное или перибронховаскулярное распределение. В меньшей степени страдают базальные отделы легких. У небольшого числа больных хронический ГП приводит к формированию «сотового легкого» в субплевральных областях, картина легочного фиброза персистирует, несмотря на элиминацию причинно-значимого агента. Разрешение рентгенологических

изменений на фоне лечения при остром и подостром ГП может занимать несколько недель.

При острых эпизодах ГП чаще всего наблюдаются рестриктивные вентиляционные нарушения и/или нарушения газообмена в виде снижения диффузионной способности легких (ДСЛ) или увеличение кислородного альвеолярно-артериального градиента. У незначительного числа пациентов с ГП могут отмечаться исключительно обструктивные нарушения, обусловленные эмфиземой, достаточно часто имеются признаки бронхиальной гиперреактивности. Хотя гипоксемия характерна для ГП, у пациентов с легкой или среднетяжелой формой она может присутствовать исключительно при физической нагрузке. Между острыми эпизодами ГП легочная функция может быть нормальной. При хроническом ГП снижение ДСЛ выявляется ранее других отклонений. Рестриктивные нарушения, гипоксемия в покое или десатурация при выполнении теста с 6-минутной ходьбой свидетельствуют о далеко зашедшем процессе. Вместе с тем эти изменения не специфичны для хронического ГП, они могут быть выявлены при любом другом ИЗЛ.

Бронхоальвеолярный лаваж является наиболее чувствительным диагностическим тестом. Нормальный клеточный состав жидкости БАЛ исключает диагноз ГП. Характерной находкой при подострой и хронической форме является лимфоцитоз. Лимфоцитарный характер жидкости БАЛ также имеет место в случае бессимптомного течения, субклинического альвеолита. Лимфоцитоз жидкости БАЛ, превышающий 30 %, является признаком, позволяющим дифференцировать хронический ГП от ИЛФ.

Вопрос о биопсии легкого рассматривается только в том случае, если диагноз не может быть установлен иными неинвазивными методами. Гистологически ГП представляет собой диффузное, преимущественно лимфоцитарное воспаление мелких дыхательных путей и легочной паренхимы, отмечается утолщение межальвеолярных перегородок за счет

лимфоцитарной инфильтрации и фиброза. Воспаление часто сочетается с плохо отграниченными неказеозными некротическими интерстициальными гранулемами, специфичными для ГП. Интерстициальное воспаление локализуется в основном перибронхиоларно, в области проникновения внешнего агента. Можно обнаружить пенистые макрофаги в воздушных пространствах, внутриальвеолярные фокусы организующей пневмонии (ОП). Для хронических форм заболевания характерен плотный фиброз, «сотовое легкое», напоминающее позднюю стадию обычной интерстициальной пневмонии, фокусы фибробластов. Эти находки представлены далеко не во всех случаях. Более того, у ряда пациентов гистологические изменения неспецифичны и соответствуют паттерну неспецифической интерстициальной пневмонии или облитерирующему бронхиолиту с ОП.

Таким образом, диагноз ГП основывается на клинических симптомах, выявлении экспозиции предполагаемого антигена и устанавливается по совокупности клинических, компьютерно-томографических, лабораторных данных и в отдельных случаях на основании результатов биопсии легкого (табл. 6.40). Согласно классификации М. Vasakova с колл. выделяют два варианта ГП: острый/воспалительный и хронический/фиброзный. Пациенты с острым/воспалительным ГП имеют симптомы в течение менее шести месяцев, обратимость заболевания и преобладающее снижение прозрачности по типу «матового стекла» по данным КТ, в то время как пациенты с хроническим/фиброзным ГП имеют симптомы продолжительностью более шести месяцев, меньшую обратимость и большую вероятность прогрессирования заболевания, а также ретикулярные изменения и «сотовое легкое» на КТ.

**Диагностика гиперсенситивного пневмонита
[по Vasakova M. с соавт., 2017]**

Характеристики, которые помогают в диагностике ГП у пациентов с респираторными и общими симптомами (например, кашель, одышка, лихорадка, усталость) и отсутствием признаков, позволяющих предположить ревматическое заболевание с системным поражением соединительной ткани

1. Известное воздействие виновного антигена, идентифицированного по:
А. анамнезу соответствующего воздействия (аэробιологические или микробиологические исследования окружающей среды, подтверждающие наличие провоцирующего антигена);

Б. наличию в сыворотке специфических антител IgG против идентифицированного антигена (сывороточные преципитины, иммуноферментный анализ или ImmunoCAP)*.

2. В сочетании с результатами КТ:

А. острый/подострый ГП: преимущественно в верхних и средних отделах легких небольшие центрилобулярные узелки, снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» и лобулярные зоны пониженной прозрачности и васкуляризации;

Б. хронический/фиброзный ГП: фиброз преимущественно в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярный фиброз, «сотовое легкое», мозаичная неравномерная плотность легочной ткани в виде чередования участков повышенной и пониженной плотности, «воздушные ловушки», центрилобулярные узелки и относительно сохранные базальные отделы легких.

3. Лимфоцитоз жидкости БАЛ (лимфоцитоз подтверждает диагноз ГП, но признак неспецифический, исследование не всегда необходимо):

А. лимфоцитоз > 20 %, часто > 50 %;

Б. отрицательные результаты посева и окраски на микобактерии.

4. Положительный провокационный ингаляционный тест:

А. повторное воздействие окружающей среды;

Б. провокационный ингаляционный тест с предполагаемым антигеном в условиях стационара (не является широко доступным и стандартизированным, выполняется только у некоторых пациентов).

Достоверный ГП без биопсии:

– критерии 1, 2 и 3 соблюдены – в большинстве таких случаев гистологического подтверждения диагноза не требуется;

– критерии 1 и 2 выполнены – исследование жидкости БАЛ не требуется для пациентов с четко установленным воздействием антигена, типичной КТ-картиной и ответом на прекращение контакта с антигеном

<p>Вероятный ГП**:</p> <ul style="list-style-type: none"> – критерии 1 (А или Б) и 3 соблюдены, но КТ-картина больше соответствует ОИП, НИП, СЛФЭ или ОП; – критерии 2 и 3 соблюдены, но нет никаких достоверных анамнестических или серологических свидетельств воздействия. <p>Возможный ГП**:</p> <ul style="list-style-type: none"> – критерий 1 (А или Б) соблюден, КТ более соответствует другим идиопатическим интерстициальным пневмониям; исследование жидкости БАЛ не проводилось или без лимфоцитоза; – критерии 1 (А или Б) и 2 соблюдены, но в жидкости БАЛ не определяется лимфоцитоз. <p>ГП маловероятен, но клинические признаки нетипичны для ИЛФ***:</p> <ul style="list-style-type: none"> – критерии 1, 2, 3 не выполнены; КТ более соответствует ОИП, НИП, СЛФЭ или ОП.
<p>Интерпретация результатов биопсии легкого</p>
<p>Триада гистопатологических признаков ГП включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> А. плохо сформированные, неказеозные гранулемы, многоядерные гигантские клетки около респираторных или терминальных бронхиол; Б. хронический клеточный бронхиолит; В. хронический клеточный пневмонит с неоднородной лимфоплазматической инфильтрацией.
<p>Наличие триады гистопатологических признаков: достоверный диагноз ГП для вероятного или возможного ГП; необходимо исключить ИЗЛ, связанное с заболеванием соединительной ткани, имитирующее гистопатологические признаки ГП.</p> <p>Наличие одного или двух признаков триады: вероятный ГП у пациентов с клиническим впечатлением о «вероятном ГП» или «возможном ГП».</p> <p>Преобладающие признаки ОИП с некоторыми признаками ГП (например, несколько гранул или многоядерные гигантские клетки): может быть фиброзный ГП или ИЛФ. Междисциплинарное обсуждение может помочь уточнить диагноз.</p> <p>Преобладающие признаки другого ИЗЛ (ОП, НИП, СЛФЭ), но некоторые признаки ГП (например, несколько гранул или многоядерных гигантских клеток): маловероятно, что это ГП, если критерии 1 или 2 не выполнены. Междисциплинарное обсуждение может помочь уточнить диагноз.</p>

Примечания: IgG – иммуноглобулин G; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; СЛФЭ – синдром легочного фиброза и эмфиземы; * положительный тест

на преципитины даже при наличии четкого анамнеза воздействия идентифицированного антигена просто наводит на мысль, а не диагностирует потенциальную этиологию заболевания; ** биопсия легкого необходима для подтверждения диагноза ГП или установления альтернативного диагноза; *** биопсия легких может быть проведена для подтверждения ГП или установления альтернативного диагноза.

Острый ГП очень схож с вирусной или бактериальной инфекцией нижних дыхательных путей; подострый и хронический ГП может быть ошибочно диагностирован как БА, которая также сопровождается кашлем, одышкой, снижением толерантности к физической нагрузке. Применение антиконвульсантов, нитрофуранов, сульфаниламидов, НПВС, цитостатиков является фактором риска формирования лекарственно индуцированных пневмонитов, которые необходимо отличать от ГП. Диффузные заболевания соединительной ткани также могут обуславливать возникновение неинфекционного пневмонита, сопровождающегося лихорадкой и потерей веса. Гранулематозные заболевания легких (туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, саркоидоз) также могут сопровождаться симптомами и признаками, характерными для подострого ГП. Лимфоидный интерстициальный пневмонит, встречающийся у больных СПИДом, может манифестировать с одышки, хрипов, интерстициальных инфильтратов и гипергаммаглобулинемии. У пациентов, контактирующих с птицами, необходимо исключить пситтакоз.

Терапия и профилактика

Ключевым моментом лечения ГП является выявление и элиминация провоцирующего антигена и полный отказ от контакта с ним в дальнейшем. Хотя терапия ГКС при ГП патогенетически обоснована, бывает трудно различить эффект медикаментозного воздействия от результата естественного течения болезни при условии исключения контакта с антигеном. У пациентов с риском развития туберкулеза

перед назначением системных ГКС необходимо исключить латентную туберкулезную инфекцию. На фоне терапии ГКС пациентов с острым ГП продемонстрировано более быстрое улучшение легочной функции и ДСЛ у больных, получавших преднизолон, по сравнению с группой плацебо, однако различий в долгосрочных исходах отмечено не было. Ингаляционные бронхолитики могут быть показаны пациентам с ГП, сочетающимся с симптомами бронхиальной обструкции. Доказательств эффективности ИГКС при ГП нет. Назначение высоких доз ИГКС вместо препаратов для системного применения является ошибочным и необоснованным. Дополнительного изучения требует применение антифибротического препарата нинтеданиба у пациентов с прогрессирующим фиброзным ГП, а также ритуксимаба (анти-CD20-моноклональные антитела). В табл. 6.41 представлены обобщенные современные рекомендации по терапии и профилактике ГП.

Таблица 6.41

**Рекомендации по терапии и профилактике
гиперсенситивного пневмонита
[по Talmadge E.K. Jr., 2021]**

- Пациентам с ГП следует рекомендовать полностью избегать постоянного воздействия провоцирующего антигена(ов), особенно пациентам с прогрессирующим заболеванием; исключением могут быть пациенты с «легким фермера», которые имеют быстрое разрешение начальных симптомов, несмотря на продолжающееся воздействие низкого уровня антигена.
- Для пациентов с острым ГП, легкими или интермиттирующими симптомами и минимальными изменениями или отсутствием изменений при исследовании ФВД прекращение контакта с виновным антигеном обычно приводит к разрешению симптомов и нормализации функции легких.
- Для пациентов с симптоматическим острым или подострым ГП, сниженной функцией легких и диффузным заболеванием легких по данным КТ, без признаков инфекции, в дополнение к прекращению контакта с антигеном, предлагается курс пероральных ГКС, это основано

на ограниченных доказательствах того, что терапия сокращает продолжительность симптомов. Обычная начальная доза эквивалентна преднизолону 0,5 мг/кг в сутки (до 30 мг/сут); начальная доза назначается в течение одной-двух недель. Как только у пациента уменьшаются симптомы, доза преднизолона снижается в течение следующих двух-четырех недель. Поддерживающая терапия требуется редко, обычно только тогда, когда пациент не в состоянии избежать контакта с виновным антигеном.

- Рекомендуются отказ от курения, сезонная вакцинация против гриппа и пневмококка; при хроническом ГП может потребоваться респираторная реабилитация и кислородотерапия.
- Для пациентов с хроническим или фиброзным ГП предлагается пробная терапия пероральными ГКС. Обычная начальная доза ГКС эквивалентна преднизолону 0,5 мг/кг в сутки (до 30 мг в сутки) в течение четырех-восьми недель с последующим уменьшением до 20 мг в сутки к 3 месяцам с последующим уменьшением в зависимости от симптомов и состояния функции легких. Альтернативой является отказ от приема ГКС, особенно если симптомы и нарушения функции легких умеренные, а воспалительные признаки отсутствуют. Пациентов без маркеров воспаления, которые проходят пробную терапию ГКС, повторно оценивают через три месяца и быстро снижают дозу преднизолона, если нет четких доказательств эффективности терапии.
- Азатиоприн и микофенолат мофетил с некоторым успехом применялись у пациентов с хроническим ГП, которые не реагировали на элиминацию антигена и системную терапию ГКС, но данные клинических исследований отсутствуют.
- Трансплантация легких является вариантом для отдельных пациентов с прогрессирующим хроническим ГП и имеет отличную среднесрочную выживаемость. Повторное воздействие может привести к ГП в аллотрансплантате.
- Заболеваемость ГП может быть снижена путем уменьшения воздействия сельскохозяйственной пыли, биоаэрозолей и химических веществ, известных или признанных в качестве этиологических факторов. Методы снижения воздействия антигена включают уменьшение микробного загрязнения и избыточной влажности в рабочей или домашней среде, надлежащее обслуживание вентиляционных систем и/или использование защитных средств.

Прогноз

У большинства пациентов с острым или подострым ГП наблюдается почти полное восстановление функции легких, что в некоторых случаях может занять несколько лет после прекращения провоцирующего воздействия. Однако прогноз при ГП с фиброзными гистопатологическими паттернами хуже, по сравнению с заболеванием с воспалительными паттернами. Очаги фибробластов и плотный коллагеновый фиброз могут быть независимыми предикторами смертности или необходимости трансплантации легких. Пациенты с «легким любителя птиц», по-видимому, имеют худший прогноз, чем больные с «легким фермера»; это может быть связано с более высокой концентрацией и персистенцией птичьих антигенов в домашней среде по сравнению с воздействием антигенов, вызывающих «легкое фермера».

Рекомендуемая литература

1. Аверьянов А.В., Коган Е.А., Лесняк В.Н. и др. Трудные для диагностики редкие диффузные заболевания легких / под ред. А.В. Аверьянова. – М.: Практическая медицина, 2022. – С. 166–189.

2. Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Себекина О.В. Клиническая аллергология: избранные лекции: практические рекомендации. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – С. 112–171.

3. Илькович М.М., Орлова Г.П. Экзогенные аллергические альвеолиты // Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 105–146.

4. Спичак Т.В., Разина Л.А., Демушкина А.А. и др. Проблемы дифференциальной диагностики при затяжном сухом кашле у детей: от типичных до редких причин // Медицинский совет. – 2019. – № 11. – С. 74–81.



Рис. 6.2. Крапивница: множественные уртикарные элементы на туловище



a



б



в



г

Рис. 6.4. Атопический дерматит у пациентов разного возраста:

a – поражение кожи лица у младенца (экссудативная форма); *б* – поражение кожи шеи у ребенка (эритематозно-сквамозная форма); *в* – поражение кожи локтевых сгибов у подростка (эритематозно-сквамозная с лихенификацией форма); *г* – поражение кожи локтевых сгибов у взрослого (пруригинозная форма)



Рис. 6.5. Симптомы аллергического ринита:

а – бледность, темные круги под глазами, поперечная складка носа, двойные складки вокруг глаз;

б – симптом «аллергического салюта» [Scadding G.K. с соавт., 2021]



Рис. 6.11. На компьютерной томограмме легких ребенка 12 лет определяются множественные милиарные центрилобулярные участки уплотнения, а также множественные мелкие участки уплотнения по типу «магового стекла», многочисленные гипервоздушные участки легочной паренхимы (подострый гиперсенситивный пневмонит)



Рис. 7.1. Синдром сдавления верхней полой вены у ребенка с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ)



Рис. 7.2. Петехиальные и пурпурные элементы у ребенка с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ)



Рис. 7.3. Гематома мягких тканей спины у ребенка с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ)

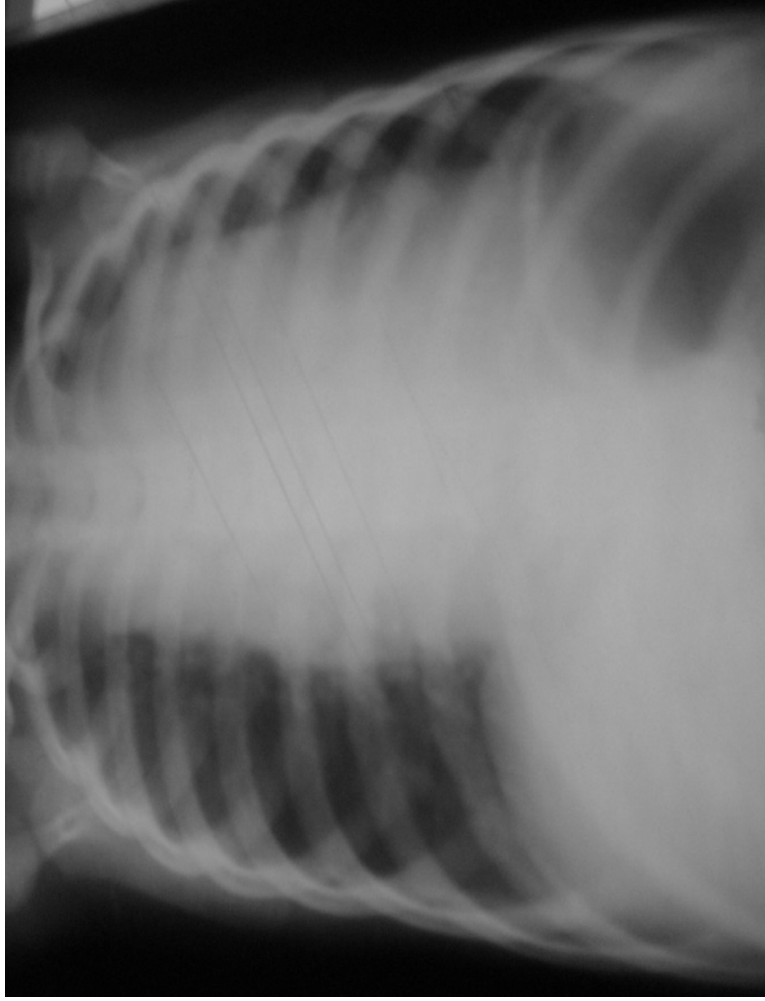


Рис. 7.4. Увеличение размеров средостения у ребенка с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ)



Рис. 7.5. Бластная инфильтрация правого яичка у ребенка с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ)



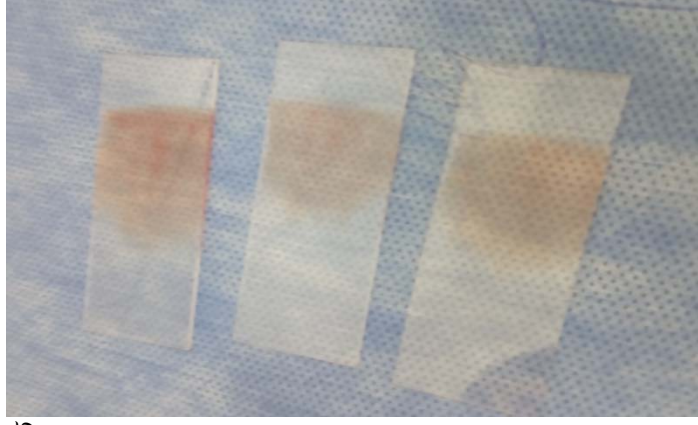
Рис. 7.6. Афтозно-некротическое поражение слизистой оболочки полости рта у ребенка с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) в дебюте заболевания



Рис. 7.7. Пробирка с кровью пациента с острым лимфобластным лейкозом и гиперлейкоцитозом $1200,0 \times 10^9 / \text{л}$



a



б

Рис. 7.8. Аспирационная биопсия костного мозга: *a* — методика проведения; *б* — мазки костного мозга



Рис. 7.9. Люмбальная пункция



Рис. 7.10. Лейкемиды на коже ребенка с острым миелодидным лейкозом



Рис. 7.11. Гиперплазия десен у ребенка с острым миелоидным лейкозом (M4 вариант по FAB-классификации)



Рис. 8.1. Сальные кисты (milium) на носу у новорожденного ребенка



Рис. 8.2. Токсическая эритема новорожденных



Рис. 8.3. Ювенильная телеангиэктазия на коже затылочной области («кукус аиста»). Трофические нарушения на поверхности пятна



Рис. 8.4. Множественные монгольские пятна у новорожденного



Рис. 8.5. Врожденный эпидермальный невус у младенца



**Рис. 8.6. Физиологическая алопеция младенцев.
Дерматит (от трения) затылочной области**



**Рис. 8.7. Неонатальный сепсис:
склерема, маскообразное лицо, мраморный рисунок кожи**



Рис. 8.9. Транзиторный неонатальный пустулезный меланоз



Рис. 8.10. Периаанальный дерматит. Аллергический контактный дерматит на подгузники (воспаление на бедрах в местах прилегания резинки подгузника)



Рис. 8.11. Кандидоз аногенитальной области



Рис. 8.12. Пиодермия аногенитальной области



**Рис. 8.13. Катаральный омфалит.
Микробная экзема умбиликальной области**



Рис. 8.14. Поверхностная гемангиома у грудного ребенка



Рис. 8.15. Неонатальная волчанка. Сливная эритема вокруг глаза («глаза совы»)



Рис. 8.16. Акне у новорожденного ребенка



Рис. 8.17. Акне грудных детей (младенческие акне)



Рис. 8.18. Гнейс и себорея у грудного ребенка



Рис. 8.19. Себорейный дерматит у грудного ребенка



Рис. 8.20. Буллезное импетиго стафилококкового генеза



Рис. 8.21. Везикулопустулез



Рис. 8.22. Псевдофурункулез Фингера



Рис. 8.23. Эксфолиативный дерматит Риттера



Рис. 8.24. Стафилококковый синдром обожженной кожи



Рис. 8.25. Стрептококковое импетиго



Рис. 9.1. Внешний вид ребенка с ДЦП
(двойная гемиплегия, *описание в тексте*), назогастральный зонд

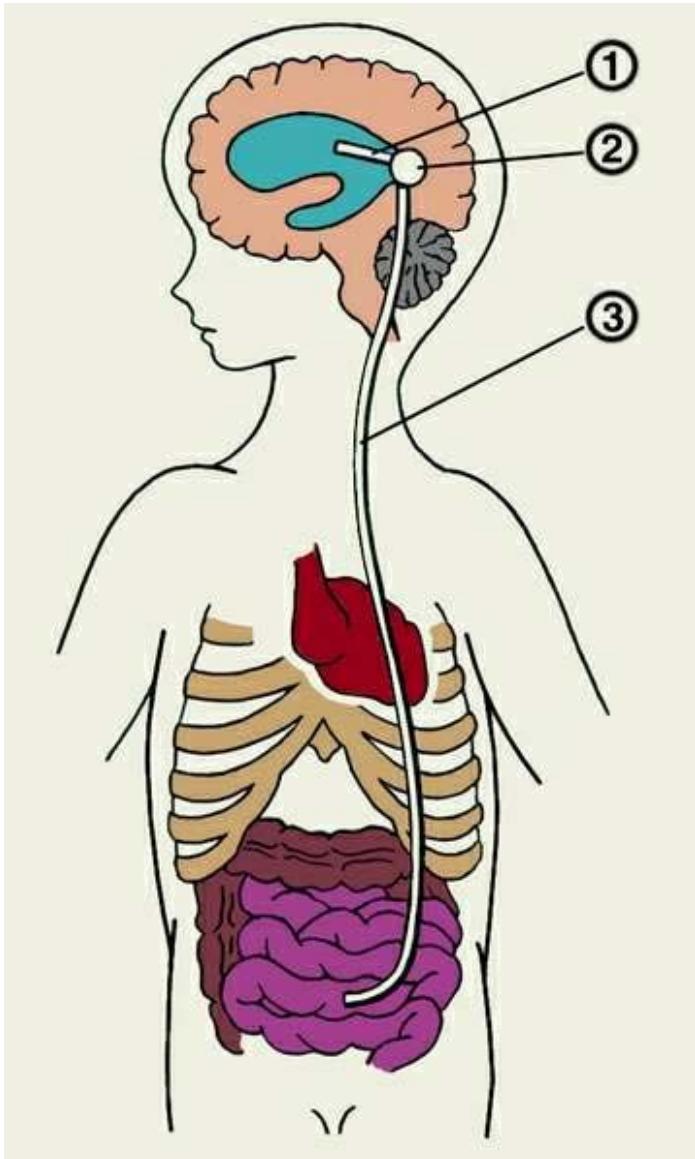


Рис. 9.2. Схематическое изображение вентрикулоперитонеального шунта при гидроцефалии:

1 – катетер, введенный в боковой желудочек головного мозга;

2 – помпа; *3* – катетер, введенный в брюшную полость

ГЛАВА 7 ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

7.1. Общие вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и терапии лейкозов

Определения и эпидемиология

Основную долю среди *злокачественных новообразований (ЗНО)* у детей составляют лейкозы. Успех в лечении детей, страдающих лейкозами, зависит от своевременности и быстроты верификации диагноза.

Лейкозы (синоним: гемобласты) являются гетерогенной группой системных, злокачественных клональных заболеваний, которая характеризуется первичным поражением костного мозга опухолевыми клетками, имеющими гемопоэтическое происхождение, с переменным подавлением нормального кроветворения и инфильтрацией различных тканей и органов. Термины «лейкоз» и «гемобластоз» были предложены в 1921 г. В. Эллерманом. Они, по мнению акад. И.А. Кассирского, больше соответствовали сути заболевания, чем предложенный ранее Р. Вирховым термин «белокровие», которое встречается далеко не у всех больных, а само заболевание связано не с кровью, а с патологическим процессом, развивающимся в костном мозге. Однако в англоязычной литературе до настоящего времени сохраняется традиционный «вирховский» термин «лейкемия».

Частота встречаемости лейкоза в детском возрасте составляет 2–5,5 случаев на 100 000 детского населения в год. В РФ впервые лейкозы выявляются в среднем у 5,4 детей в возрасте от 0 до 18 лет на 100 000 детского населения в год (данные 2006–2010 гг.). По данным Национального института рака

США, в структуре всех ЗНО у детей в возрасте от 0 до 15 лет доля лейкозов составляет 30,4 %. Среди подростков в возрасте от 15 до 19 лет гемобластозы находятся на 3-м месте и составляют 11,9 %, уступая первенство лимфоме Ходжкина и герминогенно-клеточным опухолям. В РФ лейкозы также занимают первое место среди ЗНО у детей с частотой 29,7 %. В детской популяции среди заболевших лейкозами всех возрастов доминируют мальчики, в различных возрастных группах показатель полового соотношения мальчики : девочки варьирует от 1,2 до 1,9.

Классификация

В 1889 г. В. Эбштейн предложил делить лейкозы на острые и хронические с учетом длительности и характера течения заболевания. В 1900 г. О. Нэгели предложил деление лейкемии на лимфоидные и миелоидные варианты. В 1976 г. международной группой исследователей была сформулирована морфологическая Франко-американо-британская классификация (FAB-классификация), предусматривающая деление лейкозов по морфологическим характеристикам опухолевых клеток. Среди группы острых лейкозов были выделены острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) и острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ, синоним: острые миелоидные лейкозы, ОМЛ). В структуре гемобластозов у детей ОЛЛ составляют около 80 %, ОНЛЛ – приблизительно 16–17 %, на хронический миелолейкоз (ХМЛ) и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) вместе приходится около 3–4 %.

Продолжающиеся исследования опухолевого субстрата при лейкозах, однако, показали, что морфологические признаки опухолевых клеток дают далеко не полную информацию об их разновидностях, прогнозе, не всегда позволяют сориентироваться в выборе лечебной тактики. Поэтому под патронажем ВОЗ в 2001 г. была предложена новая классификация злокачественных опухолей гемопоэтической и лимфоидных

тканей, в нее были внесены сведения, накопленные к началу XXI в., об этиологии, морфологических, иммунологических и генетических особенностях данных опухолей. В 2017 г. увидело свет 4-е дополненное издание данной классификации.

Этиология

Несмотря на то, что лейкозы являются группой тщательно изученных заболеваний, до настоящего времени определенных причин их развития не установлено. Среди факторов риска развития большинства ЗНО у детей, включая гемобласты, выделяются такие, как изменения окружающей среды (загрязнение воздуха, ионизирующая радиация), наследственные факторы (семейная или этническая предрасположенность, некоторые генетические синдромы), возраст родителей, отравления химическими соединениями (например, пестицидами), хроническое воздействие химических веществ (например, бензола, что связано с риском развития ОМЛ), в ряде случаев предшествующая химиотерапия. Однако в каждом отдельном клиническом случае определить с установлением фактора, спровоцировавшего патологический процесс, практически невозможно.

Генетические факторы. Лейкозы возникают в результате мутаций в генах клеток-предшественников, включая стволовую, имеющих решающее значение в гемопоэзе. Доказательствами этого является наличие как случайных, так и спорадических кариотипических аномалий в лейкозных клетках у большинства детей с лейкозами; повышенная частота заболевания при некоторых хромосомных заболеваниях; случаи семейной лейкемии; высокая согласованность развития лейкемии у однояйцевых близнецов; определение различных аллелей в конкретных генах. Исследования геномных ассоциаций недавно выявили несколько однонуклеотидных полиморфизмов зародышевой линии, связанных с существенно более высоким риском развития ОЛЛ и встречающихся

в генах, участвующих в регуляции транскрипции и дифференцировке В-лимфоцитов. Выявлена связь между экспрессией некоторых генов и риском развития детского ОЛЛ, в том числе *ARID5B*, *IKZF1*, *CDKN2A*, *GATA3*, *CEBPE*, *ERG*, *BM11-PIP4K2A*.

Генетические аномалии играют основную роль в понимании биологии и определении тактики лечения лейкозов. Молекулярные основы лейкемогенеза связаны с различными механизмами, включая изменения в клеточных сигнальных путях, с мутациями, которые влияют на активность или экспрессию специфических киназ и других белков, aberrантную экспрессию протоонкогенов или подавление генов-супрессоров, а также экспрессию химерных факторов транскрипции вследствие хромосомных транслокаций. Следствием транслокаций является активация протоонкогенов и их превращение в онкогены, следствием делеций – инактивация генов-супрессоров злокачественности. Считается, что множественные повторяющиеся хромосомные изменения, связанные с измененной регуляцией и функцией клеточных онкогенов, играют ключевую роль в лейкемогенезе при лейкозах. Генетические изменения при лейкозах включают число хромосом (плоидность), структурные перестройки и мутации. Для каждого хромосомного изменения обсуждаются молекулярные и клинические особенности, а также прогностическое влияние конкретных изменений.

Некоторые наследственные синдромы с установленными хромосомными аномалиями связаны с увеличением заболеваемости детскими лейкозами. Так, у детей с трисомией 21 хромосомы (синдром Дауна) или синдромом Эллиса – ван Кревельда (триодермическая хондродисплазия) вероятность развития лейкемии в 10-20 раз выше, чем у здоровых детей. Достоверно чаще острый лейкоз возникает у людей, страдающих некоторыми генетическими заболеваниями. Это, прежде всего, болезни с нарушением репарации молекулы ДНК, такие как наследственные апластические анемии, например анемия

Фанкони, синдром Блума, врожденный дискератоз. При первичных иммунодефицитах (атаксии-телеангиэктазии, X-сцепленной агаммаглобулинемии, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, синдроме Ниймеген и др.) у пациентов страдает противоопухолевый иммунитет, что приводит к развитию ЗНО.

Частота лейкозов несколько выше, чем ожидалось, в семьях больных данным заболеванием. У братьев и сестер детей с лейкозами, включая ОЛЛ, риск развития заболевания примерно в 2–4 раза выше, чем у неродственных детей в общей популяции. Риск конкордантности для детской лейкемии у монозиготных близнецов приближается к 100 %, но для ОЛЛ, диагностированного в возрасте старше 1 года, риск намного ниже, примерно 1 из 10, и уменьшается с возрастом.

Факторы окружающей среды. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность лейкозов у детей ниже в странах с низким и средним уровнем дохода, чем в промышленно развитых странах. Эти различия могут частично отражать гиподиагностику или недостаточную отчетность по некоторым или всем формам лейкозов, включая ОЛЛ, в развивающихся странах, где барьеры в доступе к медицинской помощи могут препятствовать своевременной диагностике болезней и их осложнений. Метаанализ, проведенный для оценки риска развития ОЛЛ, связанного с воздействием краски, профессиональной обработкой от вредителей, загрязнением воздуха, близостью к ядерным объектам и крайне низкочастотными магнитными полями для детей, выявил ассоциации, которые либо слабы, либо не имеют статистической значимости. Однако есть свидетельства того, что интенсивное курение отца, особенно во время зачатия, может быть связано с повышенным риском развития ОЛЛ у ребенка.

Ионизирующее излучение представляет собой одну из немногих установленных причин развития детского лейкоза. Высокая заболеваемость лейкемией среди выживших после

атомной бомбардировки Японии в 1945 г. хорошо документирована. Риск лейкемии у подвергшихся воздействию радиации лиц был связан с дозой облучения и коррелировал с расстоянием проживания от места взрыва. Для лиц, подвергшихся воздействию дозы, превышающей 100 кГр, зависимость «доза–реакция» была линейной, тип наблюдаемой лейкемии был связан с возрастом на момент воздействия – ОЛЛ у детей и ОМЛ у взрослых. Имеются исторические сообщения о повышенном риске развития лейкоза у детей, подвергшихся рентгенографическому обследованию внутриутробно, особенно в первом триместре беременности (в настоящее время имеются альтернативные технологии визуализации), о слабой, но устойчивой связи между риском детских лейкозов и воздействием избыточного естественного фонового излучения.

Инфекционные факторы. Потенциальная роль вирусной инфекции в патогенезе лейкоза человека может подтверждаться пиковым возрастом начала заболевания от 2 до 5 лет (в промышленно развитых странах), что соответствует максимальному развитию лимфоидной ткани в онтогенезе, возможно, более уязвимой к онкогенным эффектам конкретных вирусов. Для объяснения этих данных предлагаются две гипотезы: гипотеза отсроченной инфекции и гипотеза смещения населения. Обе гипотезы предполагают, что лейкоз возникает как аберрантный иммунный ответ на распространенные инфекции у генетически восприимчивых людей.

Согласно первой гипотезе (гипотеза М.Ф. Гривза), дети, изолированные от воздействия инфекций с раннего возраста, могут быть более «иммунологически наивными» и, следовательно, предрасположены к патологической реакции иммунной системы на инфекцию, ускоряющей злокачественную трансформацию. Высказывается предположение, что посещение детских садов в раннем детском возрасте является защитой от развития ОЛЛ, причем степень защиты может быть пропорциональна количеству и частоте социальных контактов.

В рамках второй гипотезы Л. Кинлен предположил, что миграция людей между развивающимися и промышленно развитыми обществами (смешение населения) может привести к беспрецедентному воздействию инфекций на ранее изолированную популяцию, что аналогичным образом приведет к отклоняющемуся иммунному ответу, также предрасполагающему к злокачественной трансформации.

Воздействие конкретных вирусов связывают с определенными типами ОЛЛ. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) связан с эндемической лимфомой Беркитта, морфологическим подтипом L3 ОЛЛ, и некоторыми случаями лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза). Лимфотропные вирусы человека I и II типов являются ретровирусами, вовлеченными в развитие Т-клеточного и волосатоклеточного лейкозов у взрослых. Случаи ЗНО в детском возрасте были связаны с инфекцией, вызванной ВИЧ, но спектр ЗНО, подтвержденных гистологически, отличается от тех, которые наблюдаются у взрослых пациентов со СПИД, и обычно не включает ОЛЛ.

Патогенез

Фундаментальными процессами, лежащими в основе кроветворения (гемопоэза), являются дифференциация/самообновление клетки; пролиферация/остановка жизненного цикла клетки; жизнеспособность/апоптоз. Регулируют данные процессы белки, секретируемые клетками тканей и вовлеченные в межклеточную передачу сигнала, называемые цитокинами. Нарушение или ослабление любого из физиологических процессов, необходимых для полноценного нормального гемопоэза, запускает патологический механизм развития гемобластозов. В основе патогенеза большинства гемобластозов лежат ослабление апоптотических процессов; изменения в системе передачи сигналов в клетках и механизмы активации онкогенов; изменения в механизме действия супрессоров опухолевого роста, а также аномальное поведение опухолевых клеток,

сопровождается нарушением адгезивных клеточных взаимодействий.

Вопрос о том, является ли клеточная пролиферация моноклональной или поликлональной, имеет фундаментальное значение для понимания патогенеза ЗНО гемопоэтической природы. ОЛЛ, как и другие опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей, развивается в результате злокачественной трансформации одной аномальной клетки-предшественницы, которая обладает способностью умножаться (в так называемом клоне потомства, подобного клетке) путем неограниченного самообновления – деления. Не совсем ясно, где в нормальном процессе дифференцировки происходит лейкозное «клональное событие», которое на самом деле может быть очень изменчивым. При детском ОЛЛ есть доказательства того, что эти события происходят у унипотентных лимфоидных предшественников, тогда как при ОМЛ и ОЛЛ с филадельфийской хромосомой, данные о мутациях в нескольких клеточных линиях предполагают инициацию из менее дифференцированных, более примитивных кроветворных клеток.

События, приводящие к злокачественной трансформации, сложны и многофакторны. Начальные предрасполагающие мутации могут возникать в небольшом предлейкемическом клоне за год до появления первых клинических симптомов лейкоза. Эти спонтанные события, вероятно, происходят во время нормального лимфоидного развития. Риск мутации значительно возрастает в процессе перестройки генов иммуноглобулина и Т-клеточного мембранного рецептора для антигена (TCR), когда нити ДНК часто разрываются и повторно раскрываются в новых конфигурациях, что в дальнейшем усугубляется одновременным увеличением скорости клеточной пролиферации. Другая поддержка теории клонального происхождения исходит из классических исследований изотипов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, цитогенетического профиля и молекулярных характеристик. Перестройка тяжелых цепей иммуноглобулина (IgH) и гена TCR была подтверждена как показатель

клональности в В-линии ОЛЛ с идентичными паттернами перестроек генов IgH и TCR в лейкозных клетках, полученных как у впервые заболевших, так и при рецидиве заболевания, что потенциально отражает происхождение от одного и того же наследственного клона. Кроме того, глубокое секвенирование в локусе IgH выявило большое количество низкочастотных субклонов ОЛЛ из диагностических образцов, в некоторых случаях насчитывающих тысячи. Такие второстепенные клоны могут вновь появиться в качестве преобладающих при рецидиве заболевания, по-разному реагировать на различные химиотерапевтические агенты. Массовая цитометрия парных образцов лейкозных клеток, взятых при первичном обследовании, а также при развитии рецидива, выявила фенотип, типичный для В-клеток, который является предиктором рецидива. Это подтверждает представление о том, что устойчивые популяции лейкозных клеток присутствуют в дебюте заболевания, а не возникают на фоне терапии.

Исследования установили, что злокачественные стволовые клетки играют ключевую роль в патогенезе солидных опухолей и гематологических злокачественных заболеваний, таких как ОМЛ, но их роль в патогенезе ОЛЛ менее очевидна. Ключевыми особенностями лейкозных стволовых клеток, также называемых клетками, инициирующими лейкемию (LIC), являются способность к самообновлению и мультипотенциальной дифференцировке, относительно спокойный статус клеточного цикла, малочисленность по отношению к общей популяции опухолевых клеток и установленный иммунофенотип. LIC были идентифицированы у пациентов с некоторыми подтипами ОЛЛ. Предполагается, что способность к длительному покою LIC определяет их устойчивость к стандартной химиотерапии, которая нацелена на быстро делящиеся клетки. Исследование стволовых клеток у больных лейкозами является перспективным для определения нового подхода к лечению.

В предшествующие десятилетия предполагалось, что излечение от лейкозов может быть достигнуто только путем полного уничтожения всех лейкозных клеток. В настоящее время стало ясно, что это маловероятно, так как применяемые технологии определения минимальной остаточной болезни (МОБ) периодически выявляют небольшой процент жизнеспособных лейкозных клеток в конце терапии и даже вне терапии у пациентов, не развивающих впоследствии рецидива. Вопрос, являются ли эти клетки действительно клональными, идентичными клеткам дебюта заболевания, остается спорным. Предполагается, что эти клетки принадлежат исходному лейкозному клону, но собственная иммунная система пациента (или иммунная система, замененная трансплантатом стволовых клеток) адаптировалась, чтобы обеспечить контроль над их пролиферацией.

Таким образом, в дебюте лейкозов в костном мозге происходит потеря способности к апоптозу и бесконтрольная пролиферация клеток мутантного клона, утративших способность к дифференцировке и, как следствие, вытеснение нормальных гемопоэтических клеток. Описанный патологический процесс не может не сказаться на цитологической картине крови, с истощением пула нормальных кроветворных клеток у больного развиваются анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения и лимфопения. При этом количество лейкоцитов может варьировать от низких показателей до значительных в зависимости от интенсивности выхода патологического клона в сосудистое русло. Опухолевые бластные клетки, покидая костный мозг с током крови, инфильтрируют различные органы и ткани (лимфатические узлы, селезенку, печень, тимус, ЦНС, кожу, яички и др.).

Диагностика

Диагностика гемобластозов на современном этапе представляет собой комплексный анализ данных анамнеза

заболевания, осмотра пациента, клинического и биохимического анализов крови, цитологического и биохимического исследования ликвора, а также данных морфологического, цитохимического, иммунологического и генетических исследований клеток костного мозга. При подозрении на лейкоз необходимо сделать общий клинический анализ крови с обязательной «ручной» микроскопией мазка крови с оценкой лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Варианты клинического анализа крови у детей с ОЛЛ/ОМЛ, ХМЛ, ЮММЛ представлены в табл. 7.1.

Таблица 7.1

Варианты клинического анализа крови у детей с ОЛЛ/ОМЛ, ХМЛ, ЮММЛ

Показатели	ОЛЛ/ОМЛ			ХМЛ	ЮММЛ
Гемоглобин, г/л	44	92	99	97	92
Эритроциты, $10^{12}/л$	1,99	3,43	3,68	2,82	2,74
Тромбоциты, $10^9/л$	24	65	90	754	29
Лейкоциты, $10^9/л$	0,49	7,0	296,0	422	153
Бласты, %	–	29	100	8	5
Миелоциты, %	–	8	–	7	6
Метамиелоциты, %	–	3	–	19	4
П/я нейтрофилы, %	–	3	–	20	8
С/я нейтрофилы, %	–	30	–	33	49
Эозинофилы, %	–	–	–	6	–
Базофилы, %	–	–	–	2	–
Лимфоциты, %	3 клетки	22	–	5	3
Моноциты, %	–	5	–	–	25
СОЭ, мм/ч	175	30	100	30	75

В биохимическом анализе крови важны все показатели для оценки органических функций с обязательным определением показателей остаточного азота (мочевой кислоты, мочевины, креатинина), печеночных и панкреатических ферментов (АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза), определение уровня общего белка, альбумина, прямого и непрямого билирубина, электролитов, показателей

ответа острой фазы (С-реактивного белка, серомукоида). При этом первостепенное значение имеет определение показателей распада клеток (уровня калия, ЛДГ, мочевой кислоты), которые могут свидетельствовать о наличии такого грозного осложнения, как синдром острого лизиса опухоли, требующего немедленного лечения.

К диагностическим методам при лейкозах относятся аспирационная биопсия костного мозга, а также биопсия экстрамедуллярных (хлоромных) опухолевых образований с последующим проведением гистологического, иммуногистохимического и генетического исследований с целью подтверждения клональной природы новообразования. Аспирационная биопсия костного мозга может производиться из задней ости тазовой кости, гребня подвздошной кости, у детей грудного возраста манипуляция возможна при пункции пяточной кости или медиального мыщелка большеберцовой кости. Аспирационная биопсия красного костного мозга с последующим изучением его клеточного состава проводится в случаях, когда клиническая картина заболевания и показатели клинического анализа крови заставляют усомниться в предполагаемом диагнозе, например при анемии неясной этиологии, тромбоцитопении, лейкопении, агранулоцитозе или панцитопении. Точная идентификация гемобластозов требует последовательного исследования костного мозга. При проведении биопсии всегда должен быть использован принцип референтного исследования (проведение аналогичных анализов в различных независимых друг от друга лабораториях).

Цитологическое исследование костного мозга позволяет определить не только соотношение клеток (миелокариоцитов) всех линий дифференцировки, но и их качественный состав. Проводится окраска мазка по Маю–Грюнвальду (эозин-метиленовым синим) с дополнительной обработкой мазка костного мозга по Гимзе (азур-эозином). Критериями развития острого лейкоза любого происхождения, установленными ФАВ-классификацией, является обнаружение в костном мозге

более 30 % бластных клеток. Классификация ВОЗ 2017 г. определяет возможность диагностики острого лейкоза при бластозе костного мозга более 20 %. При острых лейкозах, как правило, описывают мономорфную картину с тотальной инфильтрацией (метаплазией) патологическими (анаплазированными) бластными клетками. В дебюте ХМЛ костный мозг представляет собой «пеструю» полиморфную цитологическую картину за счет гиперплазии гранулоцитарного ростка.

Цитохимическое исследование костного мозга является вторым важным этапом исследования мазков костного мозга, позволяющим установить вариант острого лейкоза, линию дифференцировки – происхождения злокачественной бластной популяции в соответствии с FAB-классификацией. Цитохимические реакции позволяют определить активность ряда биологически активных соединений в цитоплазме опухолевых клеток.

1. Активность миелопероксидазы (МПО). Это фермент, который находится в азурофильной зернистости цитоплазмы клеток гранулоцитарного ряда. МПО специфична для миелоидной (гранулоцитарной) линии дифференцировки клеток. Лимфобласты и мегакариобласты всегда МПО-негативны. Монабласты могут быть как МПО-позитивными, так и МПО-негативными.

2. Липиды (свободные фосфолипиды) находятся в цитоплазме. Позитивная реакция с суданом проявляет себя в виде черных гранул обычно в тех же клетках, в которых определяется МПО. В редких случаях отмечаются судан-позитивные лимфобласты. Таким образом, к МПО- и судан-позитивным вариантам лейкоза относятся варианты миелоидного лейкоза.

3. ШИК (PAS) – реакция на гликоген, содержащийся в клетке, проводится для дифференциальной диагностики между ОЛЛ и ОНЛЛ. В лимфобластах PAS-реакция проявляется в виде гранул, в то время как в клетках миелоидного происхождения отмечается диффузное окрашивание цитоплазмы.

4. Неспецифическая эстераза (альфа-нафтилэстераза) является маркером моноцитарного и мегакариоцитарного ряда дифференцировки.

5. Активность щелочной фосфатазы типична для нейтрофильных лейкоцитов и является маркером ХМЛ в хронической фазе.

Иммунологическое исследование (иммунофенотипирование) – исследование, основанное на определении мембранных и цитоплазматических маркеров бластных клеток с помощью моноклональных антител. Лейкозная трансформация и клональная экспансия могут происходить на разных стадиях дифференцировки клеток. С учетом гетерогенности лейкозов иммунофенотипирование позволяет подтвердить линию дифференцировки опухолевых клеток, описать их антигенный профиль и установить уровень дифференцировки, на котором клетка подверглась злокачественной трансформации. Используется метод проточной цитометрии, позволяющий автоматически подсчитывать количество меченых клеточных элементов, совместно окрашиваются образцы костного мозга панелями антител для определения клональных популяций на основе коэкспрессии маркеров. Для оценки иммунофенотипа бластных клеток используется международная система кластеров дифференцировки (англ. cluster of differentiation, CD) лейкоцитарных антигенов. CD-маркерами могут быть белки, служащие рецепторами и участвующие во взаимодействии клеток между собой. Этот метод также используют для оценки прогноза, определения МОБ и обнаружения антигенов, которые можно использовать в качестве мишеней для лечения опухолей. В табл. 7.2 представлены основные иммунологические маркеры при гемобластозах.

Основные иммунологические маркеры при гемобластозах

Лейкоз	Маркеры
ОЛЛ	<i>В-линейные ОЛЛ:</i> CD19; CD22 cyt; CD10; CD20; CD79a cyt; Ig M cyt; Кappa cyt; Lambda cyt; Ig M s; Кappa s; Lambda s; CD23 <i>Острые Т-лимфобластные лейкозы:</i> CD3; cytCD2; CD7; CD5; CD4; CD8; CD99; TCR $\alpha\beta$; TCR $\delta\gamma$; CD1a; CD16; CD56
ОМЛ	CD13; CD33dim; CD15; CD14; CD64; CD61; CD41a; CD42b; Gly A; CD65; CD38; CD36 <i>Маркеры клеток-предшественников:</i> CD34; TdT; CD117 <i>Линейно неограниченные маркеры:</i> HLA-DR; CD45low; CD11a; CD11b; CD11c
ХМЛ	CD13; CD33; CD14; CD11b; CD11c; CD117; CD15; CD41; CD61
ЮММЛ	CD68R

Примечания: cyt – цитоплазматический; Gly A – гликофорин А; HLA – человеческий лейкоцитарный антиген; s – мембранные; TCR – Т-клеточный мембранный рецептор для антигена; TdT – терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза.

Генетические исследования бластных клеток необходимы в качестве дополнительного подтверждающего параметра диагностики гемобластозов. Результаты хромосомного анализа опухолевых клеток определяют прогноз заболевания, план и интенсивность терапии. Очень важно понимать, что хромосомные аномалии, выявляемые в процессе первичной диагностики, являются приобретенными и определяются только в опухолевых (лейкозных клетках), в соматических клетках те же аномалии не определяются. К 20-м гг. XXI в. известны сотни специфических хромосомных аномалий, свидетельствующих об изменении кариотипа опухолевых клеток, играющих решающую роль в дифференциальном диагнозе между вариантами гемобластозов. Для выявления специфических хромосомных аномалий в настоящее время применяют серию методик, которые играют роль референтных друг для друга методов. К ним относятся следующие.

1. *Стандартный цитогенетический анализ* – метод, при котором исследуются хромосомы делящейся (митотической) клетки на этапе метафазы. Метод позволяет определять грубые хромосомные аномалии в клетке, в данном случае – опухолевого субстрата. Клетки, число хромосом в которых увеличено, называют гипердиплоидными; клетки с уменьшенным количеством хромосом – гиподиплоидными. Структурные изменения хромосом включают транслокации (перенос хромосомного участка), делеции (утрата хромосомного материала) или инверсии (поворот сегмента в пределах одной хромосомы на 180°).

2. *Молекулярно-генетическое исследование методом качественной или количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР)*. Методика проводится при многократном и специфическом копировании определенных участков ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы. Метод позволяет определить не только химерные гены, образующиеся при слиянии участков нормальных генов, но и синтезируемые ими белки. С помощью ПЦР в реальном времени можно контролировать МОБ, так как метод очень чувствителен, позволяет определять клетки с аномалиями, даже если их количество не превышает $1/10^6$.

3. *Флюоресцентная in situ гибридизация (fluorescence in situ hybridization – FISH)* – очень точный метод, при котором полнохромосомными ДНК-зондами молекула ДНК опухолевой клетки метится для изучения определенных участков. FISH позволяет нацелить зонд на ранее выявленную аномалию, подтвердить ее присутствие или опровергнуть. Недостатком метода является невозможность выявления всех специфических изменений кариотипа опухолевой клетки.

4. *Метод секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing – NGS)*. Использование данного метода продиктовано накопленными знаниями о специфических изменениях кариотипа опухолевых клеток. Изучение катамнеза пациентов с лейкозами показало, что часть из выявленных мутаций обеспечивает пациенту благоприятный долгосрочный

прогноз и не требует ужесточения режимов полихимиотерапии (ПХТ), обнаружение других мутаций делает необходимым проведение ее интенсивных высокодозных режимов с последующим применением клеточных технологий, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящее время генетические методы необходимы для проведения оценки функции трансплантата после ТГСК при онкологических заболеваниях у детей с использованием генетических методик определения общего и линейного химеризма на различных сроках.

Принципы терапии и оценки ее эффективности

Лечение лейкоза должно проводиться исключительно в специализированном стационаре, где есть необходимые технические возможности для его проведения (лабораторная база, отделение или палата интенсивной терапии, возможность проведения гемотрансфузий, обученный и квалифицированный персонал). Современный подход включает в себя специфическое лечение различных вариантов лейкоза, разделение их по целому ряду признаков на разные терапевтические группы в соответствии с факторами риска. В различных клиниках применяются разные протоколы для лечения тех или иных форм лейкоза. Отличаются комбинации химиопрепаратов, дозы и способы их введения.

Целью терапии лейкозов является полное системное устранение опухолевой популяции клеток с последующим восстановлением физиологического кроветворения и полным выздоровлением пациента. Поставленная цель достигается путем применения комбинированной терапии, включающей использование лекарственных средств, обладающих миелотоксическим эффектом (химиотерапия), гормональной терапии для отдельных вариантов лейкозов (ГКС) и лучевой терапии.

Для острых лейкозов были определены **основные этапы терапии**:

– индукция ремиссии – этап терапии, после проведения которого у пациента должна быть достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия;

– консолидация ремиссии – этап терапии, необходимый для закрепления достигнутого эффекта и преодоления МОБ путем полной или частичной смены состава противоопухолевой терапии;

– интенсификация – этап терапии, также необходимый для закрепления достигнутого эффекта и преодоления МОБ путем многократного увеличения доз противоопухолевой терапии;

– поддерживающая терапия – это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона в добавление к перечисленным режимам.

Успехи в лечении ЗНО, особенно лейкозов, которые достигнуты в течение последних 50 лет, связаны с интенсификацией химиотерапевтических планов, введением в практику таргетной терапии, иммунотерапии, а также клеточных технологий.

Химиотерапия является обязательным компонентом комплексного лечения подавляющего большинства опухолей у детей, что обусловлено высокой чувствительностью ЗНО к химиотерапии у пациентов детского возраста. Основой лечения острых лейкозов является ПХТ, которая, как и в случаях лечения других онкологических заболеваний, определяется лечебным протоколом. Протокол представляет собой свод правил проведения лечения, в котором определены перечень обязательных исследований для диагностики лейкоза, отражены все препараты, используемые при терапии заболеваний, сроки, дозы, способ и условия введения конкретного химиопрепарата. В современных протоколах лечения, наряду с описанием пер-

вичной диагностикой, указаны сроки обследования, необходимые для оценки эффективности терапии, контроль МОБ, сроки и условия проведения диспансерного наблюдения. В зависимости от частоты встречаемости в популяции той или иной формы онкологического заболевания существуют международные и национальные протоколы, которые могут объединять клиники в рамках региона, страны, континента и мира.

Большинство химиопрепаратов, внедренных в практику, имеют цитотоксическое воздействие, зависимое от жизненного цикла клетки, включая этап деления; не обладают избирательным действием на опухолевую клетку, что обуславливает у пациентов, лечащихся от лейкоза, органныю токсичность, требующую профилактики и/или коррекции.

В настоящее время в арсенале терапевтических средств, необходимых для лечения детей с ЗНО, включая лейкозы, находятся (1) химиопрепараты – цитостатики, входящие в стандартную программную терапию протоколов лечения; (2) моноклональные антитела и таргетные препараты; (3) препараты эпигенетической терапии. Среди лекарственных средств каждой из этих обобщенных групп есть препараты, препараты, в инструкции к которым указаны возрастные ограничения к применению или нет указания на детскую группу пациентов (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Основные противоопухолевые препараты и их применение у детей

Группа препарата	Название препарата	Показания к применению у детей
I. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)		
Хлорэтиламины	Мелфалан	Есть
	Циклофосфан	Нет, но в показаниях указана опухоль Вильмса
	Ифосфамид	Нет, но в показаниях указаны опухоль Вильмса, нейробластомы, лимфомы
Метилирующие агенты	Прокарбазин	Нет
	Дакарбазин	Ограничение к применению – детский возраст

Группа препарата	Название препарата	Показания к применению у детей
Комплексные соединения платины	Цисплатин	Нет
	Карбоплатин	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности
II. Антиметаболиты		
Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат	Ограничение к применению – детский возраст
Антагонисты пиримидина	Цитарабин	Нет
	5-фторурацил	Нет
	Гемцитабин	Нет
	Азациитидин	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности
Антагонисты пурина	Децитабин	Нет
	Меркаптопурин	Ограничение – дети до 2 лет
	Кладрибин	Нет
Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы	Флударабин	Нет
	Гидроксикарбамид	Нет
III. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты		
Актиномицины	Дактиномицин	Ограничение – дети до 1 года
Антрациклины	Даунорубицин	Есть
	Доксорубицин	Нет
	Идарубицин	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности
Антрацендионы	Митоксантрон	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности
Флеомицины	Блеомицин	Ограничение к применению – детский возраст
IV. Препараты растительного происхождения		
1. Ингибиторы митоза		
Винкаалкалоиды	Винкристин	Есть
	Винбластин	Нет
	Винорелбин	Есть, возможность применения у детей не изучена

Группа препарата	Название препарата	Показания к применению у детей
Таксаны	Паклитаксел	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности
	Доцетаксел	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности
2. Ингибиторы топоизомераз ДНК		
Ингибиторы топоизомеразы I	Иринотекан	Нет
Ингибиторы топоизомеразы II – подофиллотоксины	Этопозид	Есть, но отсутствуют данные по эффективности и безопасности у детей младше 2 лет
V. Ферментные препараты		
Ферментные препараты	Пэгаспарагиназа	Есть
VI. Гормоны и антигормоны		
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	Нет
	Преднизолон	Нет
	Метилпреднизолон	Нет
Антиэстрогены	Тамоксифен	Нет
Аналоги соматостатина	Октреотид	Есть
VII. Модификаторы биологических реакций		
1. Цитокины		
Интерфероны	α -интерфероны	Есть, но имеются ограничения к применению
	Интерферон β 1a	Есть, но эффективность и безопасность не определены
Интерлейкины	Алдеслейкин	Есть, но эффективность и безопасность не определены
Колонистимулирующие факторы*	Филграстим	Дети старше 2 лет
	Ленограстим	Нет
	Эритропоэтины	Нет
	Тромбопоэтины	Есть
2. Моноклональные антитела		
Моноклональные антитела	Ритуксимаб	Есть, но эффективность и безопасность не определены

Группа препарата	Название препарата	Показания к применению у детей
3. Дифференцирующие агенты		
Дифференцирующие агенты	Изотретиноин	Нет
	Ретиноиды (полностью трансретиноевая кислота, англ. – all-trans-Retinoic acid, ATRA)	Нет

Современные подходы к изучению молекулярно-генетических и биологических основ онкогенеза позволяют постепенно расшифровывать механизмы опухолевой трансформации, что привело к разработке молекулярно-нацеленных препаратов. Такой метод лечения злокачественных опухолей был назван **таргетной (целевой, точечной) терапией**.

Наиболее успешные таргетные методы лечения используют химические субстанции, которые нацелены преимущественно на белок или фермент, отражающий мутацию или другие генетические изменения, являющиеся специфичными только для опухолевых клеток и не присутствующие в нормальной ткани хозяина. Очевидно, что назначению таргетной терапии и/или иммунотерапии должно предшествовать проведение углубленного иммунологического и генетического исследований клеток опухолевой ткани референтными методами, позволяющими выявить и взаимно подтвердить специфические антигены и мутации.

Назначение таргетной терапии и иммунотерапии основывается на опыте и результатах исследовательских клинических протоколов. Моноклональные антитела и таргетные препараты назначаются вне утвержденной инструкции по медицинскому применению, то есть «off-label». Применение препаратов «off-label» – это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной

инструкции. Консенсус по применению препаратов «off-label» 2007 г. включает следующие кумулятивные критерии: 1) наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания; 2) отсутствие специфических средств лечения; 3) анализ научных данных дает основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект у данного пациента.

Обсуждая вопросы и принципы терапии гемобластозов, нельзя не остановиться на таком методе лечения, как клеточная терапия, к которой, несомненно, можно отнести *трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток*. Первоначально ТГСК была создана для усиления интенсивной противоопухолевой терапии. В настоящее время задачи ТГСК расширились, она стала средством нецелевой иммунотерапии за счет эффекта «трансплантат против опухоли», способом замены патологического костного мозга при генетических гемопоэтических, иммунных заболеваниях, отдельных врожденных нарушениях метаболизма.

Эволюция методик, применяемых при ТГСК, способствовала превращению ее в общедоступный и успешный метод лечения. Существующие сегодня молекулярные методы исследования с высоким разрешением используются для более точного сопоставления типа человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) у доноров и реципиентов. Для реципиентов, не имеющих близкородственного донора, возможен подбор среди большого количества людей в реестрах неродственных доноров. К 20-м гг. XXI в. рутинной практикой являются несколько видов ТГСК: аутологичная трансплантация и аллогенная трансплантация (алло-ТГСК) с такими возможными вариантами, как трансплантация от полностью совместимого родственного донора, трансплантация от не полностью совместимого родственного донора (гаплоидентичная), трансплантация от полностью совместимого неродственного донора. Дополнительный вопрос касается наилучшего источника стволовых клеток для ТГСК, особенно в связи с тем, что гаплоидентичные

подходы к ТГСК становятся более безопасными и все чаще используются. Проводится оценка ситуаций, в которых предпочтение отдается стволовым клеткам периферической крови или костному мозгу, а также относительных преимуществ гаплоидентичных и неродственных доноров для пациентов, у которых нет подходящего родного брата или сестры.

Определение оптимального источника и подхода для конкретного пациента зависит от множества факторов, включая основной диагноз, степень несоответствия потенциальному источнику стволовых клеток, а также возраст пациента. Совершенствование профилактики болезни «трансплантат против хозяина» и поддерживающая терапия в период подавления кроветворения и иммунитета после трансплантации помогли снизить смертность, связанную с самим методом терапии и его осложнениями на различных сроках. Эти достижения позволили использовать ТГСК в качестве метода лечения, который часто может привести к более высокой долгосрочной безрецидивной выживаемости при заболеваниях высокого риска по сравнению с другими терапевтическими подходами. До настоящего времени сохраняется проблема, связанная с ТГСК, которая заключается в периодическом пересмотре показаний к трансплантации по мере изменения результатов как ТГСК, так и альтернативных методов лечения, а также получения обновленных представлений об онкологических заболеваниях, включая информацию о факторах риска на основании геномных исследований.

В проводимых в настоящее время клинических испытаниях оцениваются несколько различных методов *иммунотерапии*, таких как инфузия CAR-T-клеток, несущих химерный рецептор антигена (англ. – chimeric antigen receptor), инфузия НК-клеток, инфузия цитотоксических Т-клеток и вакцинация дендритными клетками, а также изучаются иммуномодулирующие эффекты инфузаций мезенхимальных клеток и регуляторных Т-клеток.

Для *оценки эффективности* проведенной терапии лейкоза принято использовать общепринятые критерии:

– полная клинико-гематологическая ремиссия – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии $\leq 5\%$ бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений;

– молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза;

– рефрактерное течение лейкемии – сохранение клинических симптомов лейкоза и/или отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии;

– рецидив – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным;

– костномозговой рецидив – обнаружение в костном мозге 25 % и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедуллярного поражения после констатации ремиссии;

– ЦНС-рецидив (нейрорецидив) – появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями; при внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга; в костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5 %;

– тестикулярный рецидив – изолированный рецидив в яичке диагностируется при появлении одно- или двустороннего увеличенного безболезненного яичка и значительного

увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге $\leq 5\%$ опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС, требует гистологического подтверждения;

– комбинированные рецидивы – сочетание двух и более поражений различной локализации, при комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов;

– поздний рецидив – рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии;

– ранний рецидив – рецидив, зарегистрированный ранее чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии;

– очень ранний (сверхранний) рецидив – рецидив, развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии;

– молекулярный рецидив – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии;

– минимальная остаточная (резидуальная) болезнь – наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрии);

– общая выживаемость – продолжительность жизни от даты диагноза основного заболевания до смерти пациента;

– бессобытийная выживаемость – продолжительность жизни от даты диагноза основного заболевания до любого негативного события (рецидив, смерть от любых причин, развитие второй опухоли или рефрактерность), даты последней явки пациента;

– безрецидивный интервал – период времени от момента достижения ремиссии до рецидива (смерть по причинам, не связанным с основным заболеванием, здесь не учитывается).

Основные принципы сопроводительной терапии при лечении лейкозов

Чрезвычайные, угрожающие жизни ситуации могут возникнуть на любом этапе течения злокачественного заболевания как в дебюте болезни, так и на фоне курса противоопухолевой терапии. Некоторые жизнеугрожающие синдромы являются начальным проявлением злокачественного процесса или развиваются по мере постановки диагноза, другие возникают как следствие терапии, а некоторые – во время прогрессирования или рецидива заболевания. Усовершенствование методов лечения лейкозов потребовало от клиницистов серьезно задуматься и воплотить в практику комплексный подход, направленный на профилактику и лечение развивающихся осложнений. Врачи, участвующие в судьбе детей, больных онкологическим заболеванием, должны уметь распознавать опасные для жизни симптомы и/или синдромы и быстро, надлежащим образом выявлять и лечить неотложные состояния. Все современные протоколы лечения детских ЗНО содержат значительный по объему раздел, посвященный сопроводительной терапии.

Без сопроводительной терапии ни один пациент не сможет пройти химиотерапевтический план без осложнений и перерывов в лечении, которые не могут не сказаться на результате. Среди основных направлений сопроводительной терапии при гемобластозах выделяют следующие:

- 1) терапия, направленная на профилактику или лечение синдрома лизиса опухоли и коррекцию метаболических нарушений на фоне противоопухолевой терапии;
- 2) трансфузионная терапия компонентами крови;
- 3) профилактика или лечение инфекционных осложнений в дебюте заболевания и в периоде цитостатической аплазии кроветворения;
- 4) профилактика и лечение тошноты и рвоты;
- 5) профилактика органной токсичности (кардиотоксичности, гепатотоксичности, нефротоксичности и пр.);

- 6) лечение болевого синдрома;
- 7) нутритивная поддержка (энтеральное и парентеральное питание).

Всем пациентам в дебюте заболевания после трансфузионной подготовки (коррекция анемии, тромбоцитопении и коагулопатии) необходима установка центрального венозного катетера, который обеспечивает возможность мониторинга центрального венозного давления, частых заборов крови, высокую скорость введения больших объемов жидкостей и трансфузий компонентов крови.

Среди первых проблем, с которыми сталкивается врач в дебюте лейкозов, – **синдром лизиса опухоли**, представляющий собой комплекс метаболических расстройств в результате распада клеточной опухолевой массы как спонтанно, так и в начале противоопухолевой терапии. При синдроме лизиса опухоли происходит высвобождение продуктов клеточного распада в плазму крови пациента. Метаболические расстройства характеризуются нарушениями экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. У ребенка развиваются гиперурикемия, гиперкалиемия и гиперфосфатемия, сопровождающиеся гипокальциемией и требующие немедленной коррекции.

При несвоевременной диагностике или неправильном лечении метаболических расстройств у пациента могут развиваться сердечная аритмия, мочекишечная нефропатия с исходом в острую почечную недостаточность, отечный синдром, судороги, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), как результат – смерть больного. Поэтому важнейшим этапом профилактики синдрома лизиса опухоли является адекватная гидратация, защелачивание мочи и коррекция электролитных нарушений. Стандартной водной нагрузкой является 3000 мл/м² площади поверхности тела жидкости в сутки, у детей с массой тела менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки в сочетании с 0,9 % раствором NaCl с 5 % раствором глюкозы в соотношении 1:1, первично без добавления (!) раствора калия.

В случаях угрозы развития гиперурикемии, например при гиперлейкоцитозе в дебюте заболевания, обеспечение нейтрального или слабощелочного рН мочи достигается добавлением в инфузионный раствор гидрокарбоната натрия. В первые 8 дней от начала противоопухолевой терапии всем пациентам показано назначение противоподагрического средства, ингибитора ксантиноксидазы, которым является аллопуринол (10 мг/кг/сут через рот, не более 500 мг/сут).

Также в начале лечения очень важно не допустить развитие *синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ)*, представляющего собой продолжительную патологическую секрецию АДГ независимо от осмолярности плазмы крови, что приводит к снижению эффективного осмотического давления плазмы, развитию гипонатриемии и водной интоксикации. Как правило, при гемобластозах развитие синдрома неадекватной секреции АДГ может быть связано с внутрисерепными и внутригрудными опухолевыми и/или неопухолевыми патологическими процессами (инфекционно-воспалительными процессами, кровоизлияниями, ишемическими очагами и т. п.), а также с применением ряда лекарственных препаратов, включая химиопрепараты (производные карбоксамида, производные барбитуровой кислоты, винкаалкалоиды, хлорэтиламины и пр.). Тяжесть патологического процесса при синдроме неадекватной секреции АДГ связана с уровнем гипонатриемии (< 130 ммоль/л). В крови фиксируются гипосмолярность и понижение уровня мочевины. В общем анализе мочи у пациента выявляются гиперосмолярность, повышенная удельная плотность и повышение показателя выделения натрия (> 20 ммоль/л). При подозрении на синдром неадекватной секреции АДГ необходимо проводить дифференциальную диагностику с нефротическим синдромом и другими заболеваниями, протекающими с почечной недостаточностью. Тактика лечения зависит от степени выраженности синдрома и варьирует от необходимости неотложной коррекции уровня натрия при судорогах и коматозных состояниях до мер

по ограничению введения или приема жидкости эквивалентно выделительной функции.

Еще одним грозным состоянием в дебюте гемобластозов может быть **синдром верхней полой вены (ВПВ)**. ВПВ находится в правом верхнем переднем средостении, соседствует с правым главным бронхом и окружена лимфатическими узлами. В случаях увеличения медиастинальных лимфатических узлов (чаще при Т-ОЛЛ), формирования в области верхнего переднего средостения их конгломератов происходит механическое сдавление трахеи и ВПВ с нарушением оттока крови в пределах ее бассейна. У пациента развиваются отечность мягких тканей лица и шеи, цианоз области головы и шеи разной степени выраженности; инъекции склер; расширение поверхностных вен передней грудной клетки (симптом «голова медузы»); кашель, стридор, ортопноэ, вялость, сонливость (рис. 7.1, см вклейку). Единственным терапевтическим методом в случае развития синдрома ВПВ является лечение опухолевого процесса. В случаях развития тяжелой дыхательной недостаточности диагностика и первые дни программной терапии проводятся в условиях ОРИТ.

Всем пациентам, которые получают программную комбинированную противоопухолевую терапию и являются иммунокомпромитированными больными, рекомендована стандартная профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол + триметоприм] в режиме 5 мг/кг/сут по триметоприму 3 дня в неделю на протяжении всего курса лечения. Всем пациентам с лейкозами при появлении лихорадки или признаках инфекции необходимо назначение эмпирической **антибактериальной терапии** независимо от показателя нейтрофилов (подробнее см. параграф 7.3).

В случае развития лихорадочного эпизода на фоне нейтропении (нейтрофилы $< 500/\text{мкл}$), расцениваемого как фебрильная нейтропения, пациентам следует немедленно провести бактериологические исследования биологических сред с учетом инфекционных очагов. Выбор стартовой комбинации

антибиотиков осуществляется по результатам первичных и повторных бактериологических исследований с учетом длительности текущей нейтропении, состава предшествующего курса ПХТ, инфекционного анамнеза ребенка, предшествующих курсов антибиотиков и их эффективности (если они были). Эффективность стартовой антибактериальной терапии следует оценивать через 24–36 часов, далее с повторными интервалами 8–12 часов. Оценка эффективности терапии должна осуществляться с детальным осмотром пациента, фиксацией стабильности гемодинамики, степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. У пациентов с нейтропенией в случае эффективности антибактериальной терапии (отсутствие лихорадки и других признаков инфекции) она продолжается до разрешения нейтропении. В случае неэффективности системной антибактериальной терапии, появления специфичных для других возбудителей инфекционных очагов, обнаружения грибов, а также выявления методами ПЦР и/или ИФА вирусных/внутриклеточных агентов, к антибактериальной терапии добавляются соответствующие антимикробные лекарственные препараты (противогрибковые, противовирусные, влияющие на внутриклеточных паразитов и пр.).

Трансфузионная тактика в дебюте заболевания и в процессе противоопухолевой терапии требует особого внимания. При гемобластозах стандартизированы следующие показатели для проведения заместительной терапии компонентами крови.

1. Эритроцитная взвесь – снижение показателей гемоглобина < 70 г/л и гематокрита $< 0,3$ или развитие клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, бедность кожи и слизистых оболочек, одышка, тахикардия, систолический шум в точке проекции верхушки сердца или пансистолический шум). Расчетная доза переливаемой эритроцитарной массы – 10 мл/кг/сут.

2. Тромбоконцентрат – снижение показателя уровня тромбоцитов $< 10 \times 10^9$ /л или при более высоких показателях тромбоцитов, при которых у пациента отмечается развитие

геморрагического синдрома, а также на фоне инфекционного процесса. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг массы ребенка (4–6 доз на 1,5 м² площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбоконцентрата должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В случае необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбоконцентрат переливается при количестве тромбоцитов менее 40 000–50 000/мкл. В случае необходимости проведения нейрохирургических вмешательств или других видов операций, предполагающих большую кровопотерю, уровень тромбоцитов необходимо поддерживать > 100 000/мкл.

3. Свежезамороженная плазма и/или криопреципитат – при наличии нарушений плазменного звена гемостаза (гипокоагуляции: фибриноген < 1 г/л, протромбиновый индекс < 50 %, АЧТВ > 55 секунд) и/или развитии геморрагического синдрома.

Рекомендуемая литература

1. Детская онкология: национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. – 684 с.

2. Детская онкология: учебник / под ред. М.Ю. Рыкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 432 с.

3. Лейкозы у детей / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: руководство для врачей. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006. – 447 с.

5. Тэмл Х., Диам Х., Хаферлах Т. Атлас по гематологии: практическое пособие по морфологической и клинической диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.

7.2. Острый лимфобластный лейкоз

Эпидемиология

ОЛЛ составляет около 25 % от всех ЗНО у пациентов от рождения до 18 лет, что делает его самым распространенным онкологическим заболеванием в детском возрасте, заболеваемость ОЛЛ у детей варьирует от 3 до 5 случаев на 100 000 детского населения в год. С наибольшей частотой ОЛЛ встречается у детей в возрасте от 2 до 5 лет. Вопросы этиологии и патогенеза ОЛЛ представлены в параграфе 7.1.

Принципы классификации

Изучение морфологических, цитохимических и иммунофенотипических особенностей лимфобластов подтвердило, что ОЛЛ представляет собой биологически гетерогенное заболевание. Гетерогенность ОЛЛ означает, что различные субтипы лейкозов могут возникать из лимфоидных предшественников на разных стадиях дифференцировки или обладать маркерами, связанными более чем с одним этапом нормальной дифференцировки. В большинстве случаев детских лейкозов (80–85 %) бластные клетки экспрессируют маркеры, указывающие на происхождение от ранних предшественников В-клеток. Эти случаи ранее назывались пре-В-ОЛЛ, в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. они называются В-ОЛЛ. Т-лимфобластный лейкоз, происходящий из ранних предшественников Т-линии лимфоцитов, составляет примерно 15 % всех случаев у острых лейкозов детей, а зрелый В-клеточный лейкоз или Беркитт-лейкоз, который в настоящее время классифицируется как зрелый В-клеточный лейкоз/лимфома, составляет примерно 2 % случаев.

Морфологическая и цитохимическая классификация ОЛЛ. Исторически классификация ОЛЛ основывалась на мор-

фологических критериях, таких как размер клеток, соотношение ядра к цитоплазме, форма ядра, количество и видимость ядрышек, характер и интенсивность окрашивания цитоплазмы, наличие цитоплазматических гранул, видимость цитоплазматических вакуолей и характер ядерного хроматина. Однако данные параметры технически сложны для воспроизведения и в настоящее время не имеют значимых клинических корреляций. В морфологической FAB-классификации были описаны три категории лимфобластов:

- L1 – лимфобласты с морфологией малых клеток, скудной цитоплазмой, как правило, содержащие одно ядрышко;
- L2 – лимфобласты с морфологией больших полиморфных клеток, разнообразной формой ядра, содержащие много ядрышек и низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- L3 – лимфобласты с морфологией крупных полиморфных клеток с интенсивной базофильной цитоплазмой, содержащих множество мелких перинуклеарных вакуолей.

Морфологическое исследование остается крайне важным для дифференциального диагноза между ОЛЛ и ОМЛ, который необходим для начала неотложной противоопухолевой терапии в ожидании окончательного диагноза с помощью иммунофенотипирования бластной популяции. Определяющиеся в цитоплазме злокачественных клеток палочкоподобные азурофильные гранулы (палочки Ауэра) являются доказательством их миелоидного происхождения, однако нет никаких морфологических признаков, которые надежно указывают на принадлежность бластных клеток к В- или Т-линиям дифференцировки.

Цитохимическое окрашивание (см. параграф 7.1) по-прежнему играет важную роль в первичной диагностике подтипов лейкозов с обязательным последующим подтверждением диагноза методом иммунофенотипирования.

Имунофенотипическая и генетическая классификация. Выбор диагностической панели может варьировать в зависимости от учреждений и лабораторий, но для характеристики лимфоидных лейкозов такая панель обычно включает антитела для нескольких Т-линий, В-линий и миелоидных антигенов (см. табл. 7.2). Использование панели моноклональных антител позволяет классифицировать клетки В-линии в зависимости от наличия или отсутствия цитоплазматического и поверхностного иммуноглобулинов. Однако при лейкозах опухолевые клетки часто экспрессируют антигены, которые не синхронны с нормальными стадиями дифференцировки, или антигены могут быть связаны с более чем одной родословной. В таких случаях невозможно отнести вариант острого лейкоза к определенному линейному субтипу, что значительно затрудняет определение дальнейшей тактики ведения пациента. Ранее считалось неблагоприятным прогностическим признаком наличие некоторого положительного маркера миелоидного антигена в клетках, которые преимущественно маркируются как лимфоидные. Позже было выяснено, что такие иммунофенотипические особенности не имеют прогностического значения и не влияют на план терапии.

В классификации ОЛЛ ВОЗ кроме иммунофенотипов заболевания описаны свойственные для их отдельных вариантов транслокации, мутации. Для Т-ОЛЛ наиболее характерны следующие генетические аномалии: TAL1, TAL2, TLX1, НОХА. Для В-ОЛЛ определено соответствие между генотипом, прогнозом заболевания, параметрами ответа на терапию и/или риском развития рецидива: группе низкого риска соответствуют случаи с генетической аномалией ETV6-RUNX1 и гипердиплоидным клоном; группе промежуточного риска соответствуют случаи с такими аномалиями, как TCF3-PBX, DUX4/ERG, ETV6-RUNX1-подобная, PAX5, перестройка в гене *ZNF384*, *iAMP21*; группе высокого риска соответствуют случаи с BCR-ABL1-подобной аномалией, перестройкой в гене

KMT2A, *BCR-ABL1*, гиподиплоидным клоном перестройкой в гене *MEF2D*.

Младенческий ОЛЛ, по-видимому, возникает из очень ранних мультипотентных гемопоэтических предшественников, в которых отсутствует экспрессия общего антигена ОЛЛ (CD10) и зрелых антигенов В-клеток. Острый лейкоз смешанного фенотипа – это диагноз, который представлен в классификации ВОЗ 2008 г., заменив прежний диагноз билинейного или бифенотипического острого лейкоза. Острый лейкоз смешанного фенотипа составляет примерно 1,5 % от всех острых лейкозов, имеет комбинированную дифференцировку линий, чаще всего В-клеточную и миелоидную. Существует мало систематических данных об этой редкой форме лейкемии, и результаты лечения, как правило, оставляют желать лучшего.

Клиническая картина

При оценке клинического статуса больного с ОЛЛ выделяют следующие синдромы, которые типичны и для других лейкозов.

1. ***Анемический синдром*** проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, бледностью кожных покровов, систолическим шумом в области верхушки сердца и является следствием недостаточного образования в костном мозге эритроцитов, что приводит к развитию гемической гипоксии. Анемия – нормохромная, нормоцитарная.

2. ***Геморрагический синдром*** протекает по микроциркуляторному (петехиально-пятнистому) типу кровоточивости (см. табл. 5.8, т. 2). Причина кровоточивости при лейкозах – тромбоцитопения, связанная с недостаточной продукцией тромбоцитов из малого числа мегакариоцитов в костном мозге, который тотально замещен опухолевыми клетками. Геморрагический синдром при ОЛЛ проявляется как мелкие петехии и экхимозы на коже и слизистых оболочках, но возможны и крупные подкожные кровоизлияния, массивные

кровотечения со слизистых оболочек (носовые, желудочно-кишечные, почечные, маточные). Главными характеристиками кровоизлияний являются асимметричность поражения, возникновение в месте травмы и непосредственно после травмы (рис. 7.2, 7.3, см вклейку).

3. **Гиперпластический синдром** может проявляться увеличением размеров печени и селезенки (гепатоспленомегалией), увеличением размеров лимфатических узлов (лимфаденопатией), появлением лейкоэмических инфильтратов на коже (лейкемидов) и в различных тканях и органах (хлором). Частым симптомом, связанным с инфильтрацией бластами костного мозга, растяжением надкостницы, являются «летучие» боли в костях, возможен суставной синдром. При пальпации печени и селезенки могут ощущаться каменистой плотности органы с ровным краем, пальпация может быть болезненна за счет растяжения капсулы органов. Увеличенные лимфатические узлы, как правило, безболезненные, плотные, температуры тела, не спаянные с окружающими тканями. Для различных вариантов ОЛЛ характерна генерализованная лимфаденопатия.

Т-линейный ОЛЛ характеризуется более частым поражением лимфоидных органов средостения (тимуса и лимфоузлов), может осложняться обструкцией дыхательных путей, развитием синдрома сдавления верхней полой вены, который проявляется отеком верхней половины туловища (рис. 7.1, см. вклейку). На рентгенограмме органов грудной клетки определяется расширение средостения (рис. 7.4, см. вклейку). Для зрелого В-линейного ОЛЛ характерно быстрое нарастание опухолевой массы, причем гиперпластический синдром чаще проявляется увеличением лимфоидной ткани в области головы и шеи. Возможна инфильтрация яичек (рис. 7.5, см. вклейку).

4. **Частые инфекционные заболевания.** Возникают вследствие нарушения продукции костным мозгом лейкоцитов. При этом ребенок заболевает без видимых причин тяжелыми бактериальными, грибковыми, вирусными инфекциями.

Характерно наличие нескольких инфекционных очагов в несвязанных между собой областях (например, пневмония и панариций, отит и фурункулез), возможны некрозы, афтозно-некротическое поражение слизистой оболочки полости рта (рис. 7.6, см. вклейку).

5. **Опухолевая интоксикация** проявляется в виде немотивированных подъемов температуры тела до фебрильных значений без видимых очагов инфекции, потерей аппетита, уменьшением массы тела, астеническим синдромом.

6. **Неврологическая симптоматика** может свидетельствовать о распространении лейкоемического процесса в ЦНС (нейролейкозе) и включает головную боль, головокружение, повышение аппетита с прибавкой массы тела. Могут быть боли в мышцах конечностей, судороги, рвота, менингеальные и очаговые (парез лицевого нерва, гемипарез и пр.) симптомы. Клиническая картина зависит от локализации процесса, часто поражение может быть бессимптомным.

Диагностика и дифференциальная диагностика

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на семейный анамнез ЗНО, время появления первых клинических проявлений. От момента первых клинических проявлений до момента цитологической верификации диагноза проходит от нескольких дней до нескольких месяцев. Это связано с тем, что клиническая картина лейкозов не имеет специфических симптомов и представлена обилием «клинических масок». Диагностика ОЛЛ у детей объективно затруднена из-за отсутствия четких жалоб, скрытого течения, неопределенности проявлений заболевания. Полноценный сбор жалоб и осмотр пациента необходим для создания целостной картины заболевания.

Основными характеристиками **общего анализа крови** при ОЛЛ будут также признаки, свидетельствующие о депрессии нормального кроветворения, – анемия, тромбоцитопения,

агранулоцитоз (снижение уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов). При подсчете лейкоцитарной формулы характерно появление ранних предшественников гранулоцитов (бластов), отсутствующих в норме в периферической крови (см. табл. 7.1). Появление бластных клеток в лейкоцитарной формуле при наличии анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоза делает диагноз острого лейкоза очевидным уже при проведении общего анализа крови, однако для подтверждения диагноза и определения варианта острого лейкоза необходимо проведение аспирационной (пункционной) биопсии костного мозга. На рис. 7.7 (см. вклейку) представлена пробирка с кровью пациента с ОЛЛ и гиперлейкоцитозом $1200,0 \times 10^9$ /л.

Подтверждают диагноз ОЛЛ результаты **аспирационной биопсии костного мозга** (рис. 7.8, см. вклейку) с последующим морфологическим (цитологическим), цитохимическим, иммунологическим исследованием (см. параграф 7.1). Иммунологическое исследование имеет огромное значение, прежде всего, для определения вариантов ОЛЛ, но также и для проведения дифференциального диагноза с вариантами ОНЛЛ. Для диагностики ОЛЛ важно определение как так называемых «ранних» маркеров, присутствующих на недифференцированных лимфобластах (CD34, CD10), так и антигенов В-клеточной (CD19, CD20, CD22) и Т-клеточной (CD3, CD5, CD7, CD4, CD8) линий дифференцировки. На основании иммунофенотипа можно поставить окончательный диагноз варианта ОЛЛ в соответствии с современной классификацией.

Генетическое исследование. Обычно проводится поиск наиболее характерных и часто встречающихся генетических аномалий, необходимых для постановки точного диагноза по классификации ВОЗ (табл. 7.4).

Таблица 7.4

Наиболее распространенные генетические аномалии при различных иммунологических вариантах острого лимфобластного лейкоза

В-линейные ОЛЛ из клеток-предшественников	Острый В-лимфобластный лейкоз	Острый Т-лимфобластный лейкоз
t(12;21)(p13;q22) t(9;22)(q34;q11) t(4;11)(q21;q23) t(1;19)(q23;p13) del(6q) t(11;14)(q13;q32) t или del 12p12 6q- 9p- Трисомия 21 хромосомы Гипердиплоидность: 50–65 хромосом Гиподиплоидность: 26–34 хромосомы	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p11–13;q24)	t или del 14q11 t(11;14)(p13;q11) t(10;14)(q24;q11) t(1;14)(p34;q11)6q-9p-

Примечания: t – транслокация; del – делеция; q – длинное плечо хромосомы; p – короткое плечо хромосомы.

Для определения наличия или отсутствия поражения ЦНС (нейролейкоза) необходимо **исследование цереброспинальной жидкости**, которое проводится с помощью люмбальной пункции (рис. 7.9, см. вклейку). Определяется уровень белка, глюкозы и цитологическое исследование осадка (цитоза). Диагностическим является обнаружение пяти и более бластных клеток в 1 мкл. При наличии характерной неврологической симптоматики и отсутствии диагностического количества опухолевых клеток в ликворе для диагностики нейролейкоза проводятся **КТ и/или МРТ головы**. Для постановки диагноза нейролейкоза необходимо прибегнуть к помощи специалистов-консультантов (невропатолога и офтальмолога). Принципиально важен в этой связи **осмотр глазного дна**. Характерно исчезновение различий в окраске артерий и вен. Вены расширены, извиты, полнокровны. Замедленный ток крови в них напоминает

пересыпание песка в песочных часах. Стенки вен в периферических отрезках покрыты беловатой «гильзой», представляющей паравазальные скопления бластов. Иногда отмечаются белесоватые узелки, окруженные красноватой каемкой. Часто отмечается помутнение сетчатки, расширение границ диска зрительного нерва. Иногда можно увидеть кровоизлияния и обусловленную ими отслойку сетчатки.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится всем больным с подозрением на острый лейкоз. Оно позволяет выявить очаговые лейкоэмические поражения паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов и образование хлором в висцеральной клетчатке. Исключительную важность имеет **УЗИ яичек** у мальчиков для диагностики их поражения, поскольку нередко в дальнейшем они могут стать источником рецидива. Для диагностики поражения легких и лимфоидных органов средостения используется **рентгенография грудной клетки**.

Также для определения тяжелых системных нарушений необходимы оценка состояния сердечной мышцы (**электрокардиография, эхокардиография**), оценка состояния системы гемостаза (**коагулограмма**), оценка мочевыделительной системы (**общий анализ мочи**). Проводятся исследования уровней сывороточных иммуноглобулинов, серологические тесты на спектр инфекций, ассоциированных с трансфузиями (ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты, цитомегаловирус), а также оппортунистических инфекций (микоплазмы, хламидии, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, ВЭБ).

Дифференциальная диагностика проводится, прежде всего, с так называемыми лейкомоидными реакциями, при которых отмечаются изменения в общем анализе крови, с появлением клеток-предшественников, атипичных лейкоцитов, анемией, а также может быть гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. Эти изменения являются реактивными проявлениями

обычно инфекционного процесса, вызванного рядом возбудителей. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать ОЛЛ, представлены ниже.

1. Инфекционный мононуклеоз – заболевание, вызванное ВЭБ, при котором отмечаются лихорадка, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, в общем анализе крови – атипичные мононуклеары, может быть анемия, тромбоцитопения. С аналогичными симптомами могут протекать генерализованная цитомегаловирусная и другие инфекции, вызванные оппортунистическими возбудителями, что особенно характерно для детей первых трех лет жизни. В более старшем возрасте часто приходится проводить дифференциальный диагноз с туберкулезом. Причиной лимфоцитарной лейкомоидной реакции может быть коклюш.

2. Анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз с появлением клеток-предшественников, вплоть до юных клеток, в общем анализе крови могут иметь место при тяжелом септическом процессе.

3. Панцитопения, в сочетании с лихорадкой, гепатоспленомегалией, геморрагической сыпью может быть при целом ряде системных заболеваний соединительной ткани, прежде всего ювенильном идиопатическом (ревматоидном артрите), панникулите.

4. Другие системные заболевания крови – апластическая анемия, хронический миелолейкоз в стадии бластного криза.

5. Эозинофилия в сочетании с лихорадкой, гепатоспленомегалией может быть проявлением гиперэозинофильного синдрома.

6. Панцитопенией может сопровождаться тяжелое течение мегалобластной анемии. Аналогичные проявления геморрагического синдрома и тромбоцитопения встречаются также при иммунной тромбоцитопенической пурпуре, иногда вместе с постгеморрагической анемией и лимфаденопатией (реактивного инфекционного происхождения). Панцитопения может сопровождать течение апластического криза, а анемия и

лейкоцитоз с появлением ранних предшественников – течение гемолитического криза при различных гемолитических анемиях.

7. Панцитопения с обнаружением в костном мозге «бластных» клеток может отмечаться в случаях метастазирования солидных опухолей (нейробластома, ретинобластома, рабдомиосаркома), неходжкинские лимфомы (НХЛ). ОЛЛ и НХЛ из предшественников В- или Т-клеток в детском возрасте являются тесно связанными заболеваниями, и провести различие между ними бывает сложно. Многие пациенты, у которых имеются признаки, характерные для лимфомы, такие как опухоль переднего средостения, массивная лимфаденопатия, или и то и другое, также могут иметь поражение костного мозга. Злокачественные Т-клетки лимфобластной лимфомы неотличимы от клеток Т-ОЛЛ, а злокачественные В-клетки лимфомы Беркитта похожи на таковые у детей со зрелым В-клеточным ОЛЛ. Зрелый В-ОЛЛ разделяет иммунологические и молекулярно-генетические особенности лимфомы Беркитта и считается диссеминированным процессом. Консенсус состоит в том, чтобы процент бластных клеток в костном мозге стал критерием дифференциального диагноза для ОЛЛ и В- или Т-лимфоцитарной НХЛ. Как правило, выявление 25 % бластов в костном мозге подтверждает диагноз лейкоза, меньшее вовлечение костного мозга согласуется с диагнозом лимфомы.

Реактивные изменения в общем анализе крови характеризуются отсутствием характерного для острого лейкоза лейкоцитарного провала, клетки-предшественники имеют морфологию, отличную от опухолевой. Хорошим подспорьем в проведении дифференциального диагноза может быть подробный сбор анамнеза, назначение дополнительных, прежде всего серологических, обследований. Во всех сомнительных случаях рекомендуется проводить пункционную биопсию костного мозга. Следует помнить, что выявление инфекционного заболевания не исключает диагноз ОЛЛ, а, наоборот, является одним из признаков, позволяющих его заподозрить.

Лечение

На различных этапах терапии ОЛЛ (см. параграф 7.1), как правило, используют ГКС (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон), алкалоиды (винкристин), антрациклины (даунорубицин), ферменты (L-аспарагиназу и ее пролонгированную форму), антиметаболиты (метотрексат, меркаптопурин, цитарабин), алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) и др.

Непростой задачей является лечение нейролейкоза, поскольку химиопрепараты при их пероральном или парентеральном назначении плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Поэтому у больных без поражения ЦНС обязательно проводится профилактика нейролейкоза, которая состоит из регулярных интратекальных введений химиопрепаратов во время люмбальных пункций и профилактического краниального облучения. Для лечения нейролейкоза используются также интратекальные введения химиопрепаратов с последующим облучением головного мозга до суммарной общей дозы 12 Гр. Однако при этом используется установка специального резервуара Оммайя, связанного с желудочками головного мозга, который позволяет вводить химиопрепараты в ЦНС с большей частотой.

В последние годы особое внимание уделяется включению в лечебные протоколы, наряду с химиопрепаратами, альтернативных лекарств, таких как дифференцирующие агенты и моноклональные антитела. Кроме того, в настоящее время для лечения зрелоклеточного В-ОЛЛ применяют моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб), позволяющие фиксировать опухолевые клетки для потенцирования действия на них химиопрепаратов. Для лечения варианта ОЛЛ с филадельфийской хромосомой применяются ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб), ингибиторы деацетилазы гистонов (вальпроевая кислота), моноклональные антитела – анти-CD19 (блинатумумаб) и др.

Одним из основных направлений развития терапевтических протоколов является разработка методов оценки МОБ, состояния, при котором сохраняется небольшая популяция опухолевых клеток, неразличимая для световой микроскопии. В этой ситуации определить наличие бластов можно лишь с помощью молекулярных или иммунологических методов. Именно на борьбу с МОБ нацелена вся терапия после завершения первого этапа – индукции ремиссии. Стандартизация методов оценки МОБ позволяет по-новому выделять группы риска больных уже на последующих этапах ПХТ, более эффективно проводить профилактику рецидива заболевания.

Для лечения целого ряда вариантов ОЛЛ, в основном рецидивов и первичных больных из групп высокого риска, применяется алло-ТГСК (костного мозга, стволовых клеток периферической крови). Показания и особенности проведения метода ТГСК регулируются в каждом конкретном случае лечебным протоколом и зависят от варианта ОЛЛ, группы риска, наличия родственного донора, степени гистосовместимости трансплантата. Гаплоидентичная ТГСК проводится от неполностью совместимого родственного донора, которым может быть родитель больного ребенка. Основной принцип действия ТГСК – миелоабляция (радикальное удаление костного мозга реципиента, содержащего опухолевые клетки), а также активация противоопухолевого иммунитета, основанная на феномене «трансплантат против лейкоза».

Прогноз

Острый лейкоз, как и другие онкологические заболевания, без специфического лечения приводит в 100 % случаев к летальному исходу. Оценивая результаты современной терапии, говорят о пятилетней выживаемости. Основным фактором, определяющим ее, является биология опухоли, прежде всего, генетический вариант, а также морфологические, иммунологические варианты. В случаях ОЛЛ наименее

благоприятный прогноз отмечается в случаях ОЛЛ с филадельфийской хромосомой (специфична для ХМЛ); младенческого ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$, встречающегося на первом году жизни. ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)$ и гипердиплоидные варианты, при которых в опухолевых клетках отмечается увеличение количества хромосом, относительно неплохо поддаются лечению. Определенную роль играет также клинический статус больного на момент диагноза. Играют роль величина лейкоцитоза в периферической крови, наличие или отсутствие нейрорлейкоза, а также возраст больного.

Диагностика ОЛЛ, лечение пациентов и оценка реакции на лечение в последние десятилетия претерпели значительные улучшения. Для общей группы пациентов с ОЛЛ бессобытийная выживаемость при лечении по современному отечественному протоколу группы Москва-Берлин равна 88 %. Достижения в исследовании и лечении детского ОЛЛ часто упоминаются как парадигма успеха современных клинических исследований, основанных на фундаментальных научных знаниях. Показатели долгосрочной выживаемости при ОЛЛ у детей увеличились за 70 лет с незначительных, приближающихся к нулю, в 1950-х гг. до нынешних показателей, стремящихся к 90 %.

Высокий уровень долгосрочной выживаемости при ОЛЛ обусловлен разработкой эффективных комбинированных режимов лечения, включающих химиотерапевтические протоколы с оптимизацией дозировок лекарственных препаратов, применение гормональной и лучевой терапии, а также значительными достижениями в области поддерживающей терапии. Современная программная терапия ОЛЛ направлена как на системное воздействие, так и на опухолевый процесс, развивающийся в сложно доступных для стандартной химиотерапии локализациях (ЦНС, яички). Будущее открывает большие перспективы для дальнейшего улучшения показателей выживаемости за счет достижений в областях, которые включают распознавание и терапевтическое нацеливание на молекулярные аномалии, присутствующие в опухолевых (лейкемических)

клетках, инновации в разработке ингибиторов сигнальных путей и иммунотерапии, а также адаптацию терапии на основе фармакогенетических особенностей хозяина. Фундаментальные, трансляционные и клинические исследования ОЛЛ не закончатся до тех пор, пока показатели выживаемости не достигнут 100 %, без острых осложнений – токсичности или отдаленных последствий.

Рекомендуемая литература

1. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз. Возрастная группа: дети. – М.: 2020. – 80 с.
2. Лейкозы у детей / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.
3. Острый лимфобластный лейкоз у детей / под ред. М. Като. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 272 с.

7.3. Острые миелоидные лейкозы

Определение и эпидемиология

Острые миелоидные лейкозы – гетерогенная группа злокачественных заболеваний системы кроветворения, которая характеризуется инфильтрацией костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов клональными аномальными предшественниками миелопоэза. Также возможно поражение негемопоэтических органов. У детей ОМЛ встречается в 17–20 % от всех лейкозов, или 0,5–0,7 на 100 000 детского населения в год.

Принципы классификации

FAB-классификация ОМЛ, основанная на морфоцитохимических характеристиках опухолевых клеток, включает 8 вариантов заболеваний (табл. 7.5). Все варианты встречаются в детском возрасте, хотя варианты М6 и М7 несколько реже, чем остальные. Варианты М4 и М5 ОМЛ чаще отмечаются у детей младше 2 лет. Наиболее частым вариантом ОМЛ у детей является вариант М2.

Таблица 7.5

FAB-классификация острых миелоидных лейкозов

Вариант	Характеристика
М0	Острый недифференцированный лейкоз Бласты средних размеров с округлым ядром, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, отсутствием зернистости и палочкоподобных азурофильных гранул (палочек Ауэра). Менее чем в 3 % бластных клеток определяется активность МПО
М1	Острый миелобластный лейкоз без признаков созревания Гранулоцитарная дифференцировка очень слабо выражена. Более чем в 3 % бластных клеток определяется активность МПО. Варибельно могут присутствовать палочки Ауэра. В некоторых бластах (тип 1) присутствуют нуклеолы и слабо выраженные гранулы, в других опухолевых клетках (тип 2), которые несколько больше по размеру, содержится от одной до шести азурофильных гранул и отмечается более низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение
М2	Острый миелобластный лейкоз с признаками созревания Более выраженная, чем при варианте М1, миелоидная дифференцировка, иногда вплоть до промиелоцитов. Имеются палочки Ауэра. В бластных клетках отмечается активность МПО
М3	Острый промиелоцитарный лейкоз Выраженная грануляция бластов. Палочки Ауэра ярко выражены и часто встречаются в виде пучков – «вязанок хвороста»
М3v	Острый промиелоцитарный лейкоз (микрогранулярный вариант) Опухолевые клетки характеризуются присутствием большого количества микроскопических гранул, плохо визуализируемых в обычный световой микроскоп, но при цитохимическом исследовании выявляется выраженная активность МПО

Вариант	Характеристика
М4	Острый миеломонобластный лейкоз Опухолевый пул клеток имеет смешанную характеристику. От 20 до 80 % незэритроидных клеток может быть отнесено к моноцитойдной линии, часто с преобладанием промоноцитов. Минимум 30 % всех незэритроидных клеток должны быть опухолевыми. В анализе периферической крови часто отмечается моноцитоз ($> 5 \times 10^9/\text{л}$). При цитохимическом исследовании выявляется активность МПО и неспецифической эстеразы
М4Ео	Острый миеломонобластный лейкоз с эозинофилией Присутствует большое число эозинофилов ($> 5\%$) с аномальной грануляцией
М5	Острый монобластный лейкоз В отличие от варианта М4 присутствует более 80 % клеток моноцитойдной линии. Различают две формы: М5а, при которой более 80 % опухолевых клеток относятся к незрелым монобластам, и М5b, при которой сочетание монобластов, промоноцитов или моноцитов составляет более 80 % опухолевых клеток
М6	Острый эритроцитарный лейкоз Диагноз устанавливается в случае определения более 50 % эритробластов в костном мозге. Если присутствие опухолевых эритробластов колеблется в пределах 30 % от незэритроидных клеток, то такое состояние необходимо рассматривать как миелодиспластический синдром
М7	Острый мегакариоцитарный лейкоз Опухолевые клетки полиморфны с округлыми ядрами и нежным сетчатым ядерным хроматином. Кроме того, бласты могут иметь овальную в виде «ручного зеркала» или круглую форму с выростами цитоплазмы вокруг голых ядер. Обычно активность МПО отсутствует, также негативна реакция с суданом черным, в то же время они могут быть ШИК-позитивны

ФАВ-классификация должна подтверждаться данными иммунофенотипирования опухолевых клеток костного мозга, посредством которого можно определить антигены на поверхности бластов. В некоторых случаях именно определение поверхностных антигенов является диагностически значимым для установления диагноза. Это особенно важно для

диагностики острого мегакариоцитарного лейкоза (вариант М7), так как морфоцитохимически очень тяжело отличить вариант М7 от морфологического варианта ОЛЛ L2. Экспрессия поверхностных антигенов CD41, CD42 или CD61 подтверждает диагноз М7 ОМЛ. В 2004 г. ВОЗ была создана, а в 2017 г. усовершенствована классификация, объединяющая результаты морфоцитохимических и генетических исследований опухолевых клеток при ОМЛ (табл. 7.6).

Таблица 7.6

Перечень вариантов острого миелоидного лейкоза (ВОЗ, 2016)

<p>ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); ген <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ОМЛ с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); ген <i>CBFB-MYH11</i> Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); ген <i>PML-RARA</i> ОМЛ с t(9;11)(q22;q23); ген <i>MLLT3-MLL</i> ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); ген <i>DEK-NUP214</i> ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); гены <i>RPN1-EVII</i>; <i>GATA2</i>, <i>MESOM</i> ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); ген <i>RBM15-MKLI</i> ОМЛ с мутацией гена <i>BCR-ABL1</i></p>
<p>ОМЛ с генными мутациями ОМЛ с мутантным геном <i>NPM1</i> ОМЛ с биаллельной мутацией гена <i>CEBPA</i></p>
<p>ОМЛ с миелодиспластическими изменениями</p>
<p>ОМЛ, связанный с предшествующей химиотерапией (вторичный ОМЛ)</p>
<p>ОМЛ, относящийся к другим категориям без специфических особенностей ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без признаков созревания ОМЛ с признаками созревания Острый миеломонобластный лейкоз Острый монобластный/моноцитарный лейкоз Острый эритробластный лейкоз Острый мегакариобластный лейкоз Острый базофильный лейкоз Острый панмиелоз с миелофиброзом</p>

Миелоидная саркома
Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна
Транзиторный аномальный миелопоэз ассоциированный с синдромом Дауна
Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

Примечания: t – транслокация; inv – инверсия; q – длинное плечо хромосомы; p – короткое плечо хромосомы.

Нормальные гемопоэтические клетки изменяются по мере созревания от стволовых до различных линейно-специфических клеток костного мозга, также меняется экспрессия тех или иных поверхностных антигенов. Моноклональные антитела используются для определения линейно-специфических и стадийспецифических антигенов лимфоидной и миелоидной дифференцировки на поверхности бластов. Применение моноклональных антител помогает установить диагноз ОМЛ и дифференцировать ОМЛ от ОЛЛ, если это затруднительно при морфологическом и цитохимическом исследовании. Как минимум одно из моноклональных антител, относящееся к дифференцировочным маркерам миелоидной линии (CD33, CD13, CD15, CD11b, CD14, CD36) дает положительную реакцию с соответствующим антигеном на поверхности бластов в более чем 90 % всех случаев ОМЛ. Некоторые миелоидные маркеры могут определяться и на лимфобластах, тогда диагноз ОМЛ не может быть установлен, основываясь только на результатах иммунофенотипирования.

Недифференцированный М0 лейкоз может быть отнесен к ОМЛ при условии, если на поверхности бластов определяются миелоидные, но не лимфоидные антигены (см. табл. 7.2). При М4 и М5 вариантах ОМЛ ярко выражена экспрессия моноцитотидных CD14 и CD15 антигенов, а при М3, в отличие от М1 или М2, наблюдается экспрессия антигенов, характерных для более зрелых клеток (CD11b и CD13), при этом отсутствует экспрессия HLA-DR антигена. Для острого эритробластного лейкоза характерна экспрессия гликофорина А, для острого

мегакариобластного лейкоза – маркеров CD41, CD42. В случае затруднения диагностирования острого мегакариобластного лейкоза посредством иммунофлюоресцентного метода можно определить экспрессию цитоплазматических тромбоцитарных антигенов.

Патогенез

ОМЛ возникает вследствие трансформации стволовой гемопоэтической клетки в стволовую лейкемическую клетку из-за накопления множественных, последовательных, точечных, взаимодействующих друг с другом генных мутаций и хромосомных аномалий. Лейкемическая стволовая клетка ведет себя и как стволовая клетка, поддерживая собственную популяцию, и как опухолевая клетка, продуцируя клоны опухолевых клеток, которые вытесняют нормальные клетки костного мозга, а также может поражать экстрамедуллярные ткани. Точное количество генных мутаций, участвующих в возникновении ОМЛ, до сих пор неизвестно, как не вполне ясны и точные цели этих мутаций. В большинстве случаев ОМЛ нельзя определить клетку-родоначальницу опухолевого клона. Путь трансформации в ОМЛ теоретически может произойти с любой клеткой: от полипотентной стволовой до клетки-предшественницы, например, миелобласта. Использование клональных маркеров, которые определяются посредством цитогенетического анализа, помогает выявить происхождение опухолевых клонов.

У части больных ОМЛ является результатом эволюции предлейкемических ***врожденных и наследственных синдромов*** (транзиторный миелопрлиферативный синдром у пациентов с синдромом Дауна, анемия Фанкони, нейрофиброматоз типа II, тяжелая врожденная нейтропения, врожденная тромбоцитопения/тромбоцитопатия со склонностью к развитию ОМЛ), приобретенной апластической анемии и некоторых других синдромов.

Для поддержания роста большинства лейкозных клеток при ОМЛ требуется **наличие ростковых факторов**, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-3. Но в то же время в 20–25 % всех случаев ОМЛ отмечается спонтанный рост культуры лейкозных клеток без экзогенного добавления гемопоэтических факторов роста, при этом «обессмертившаяся» лейкозная клеточная линия не может сама себя воспроизводить.

Еще одним механизмом патогенеза ОМЛ может быть **блокировка нормальной дифференцировки клеток-предшественников гемопоэза**. Одним из примеров является острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). При данном варианте ОМЛ в результате транслокации $t(15;17)(q22;q21)$ происходит слияние части гена *PML*, находящегося на длинном плече хромосомы 15, и фрагмента гена α -рецептора ретиноевой кислоты (*RAR α*), расположенного на длинном плече хромосомы 17, с образованием двух химерных генов: *PML/RAR α* на деривате хромосомы 15 и *RAR α /PML* – на деривате хромосомы 17.

Транслокация $t(15;17)$ выявляется только при ОПЛ. Продукт нормального гена *RAR α* – это фактор транскрипции, способный связываться с рецепторами ретиноидов. В результате образования химерного гена происходит синтез патологического белка *PML/RAR α* , который блокирует клеточную дифференцировку путем ингибирования рецептора к ретиноидам. Лейкозные клетки нормально дифференцируются до промиелоцита, после которого происходит полный блок дифференцировки клеточной линии. Этот блок дифференцировки может быть преодолен путем назначения метаболита ретинола (витамина A1) – полностью трансретиноевой кислоты (англ. all-trans-Retinoic acid, ATRA). Данный пример иллюстрирует возможность лечения ОМЛ посредством назначения агентов клеточной дифференцировки.

Развитие высокой разрешающей способности техники хромосомного анализа дало возможность изучить молекулярные основы ОМЛ. Клональные хромосомные аномалии могут определяться в большинстве случаев ОМЛ и способствовать более точной диагностике. Существуют **хромосомные аномалии**, непосредственно характерные для определенных морфологических вариантов ОМЛ: транслокация $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ для ОПЛ; транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ для острого миелобластного лейкоза с признаками созревания и инверсия $inv(16)(p13;q22)$ для острого миеломоноцитарного лейкоза с избыточной эозинофилией. В то же время другие аномалии, например, вовлекающие лизин (K)-специфическую метилтрансферазу 2A (KMT2A), не только могут определяться при различных морфологических вариантах ОМЛ, но и при ОЛЛ. Исследование с помощью FISH предоставляет возможность определить генетические аномалии при ограниченных возможностях стандартного цитогенетического исследования.

Транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ наиболее часто встречающаяся хромосомная аномалия среди ОМЛ (15 % всех ОМЛ у детей). В результате ее на хромосоме 8 происходит соединение двух генов с образованием химерного гена *RUNX1-RUNX1T1*, который кодирует продукцию белка RUNX1-CBFA2T1, ответственного за ингибицию созревания клеток миелоидной линии.

Эпигенетическая дисрегуляция – отличительный признак опухолевого заболевания, в том числе и ОМЛ. Нарушение эпигенетической регуляции вызывается генетическими повреждениями с участием эпигенетических регуляторов, включая перестройки гена *KMT2A*. Кроме того, были идентифицированы повторяющиеся мутации в ряде дополнительных эпигенетических регуляторов. Мутация гена ДНК-метилтрансферазы (*DNMT3A*) отмечается примерно в 20 % случаев ОМЛ у взрослых и является признаком плохого прогноза. Кроме того, мутации генов *IDH1* и *IDH2* присутствуют еще у 20 % взрослых с ОМЛ, эти мутации с усилением функций способствуют развитию лейкемии за счет ингибирования белков ТЕТ. Хотя

эти регуляторы метилирования ДНК обычны при ОМЛ у взрослых, они довольно редки при ОМЛ у детей. Это указывает на разные механизмы лейкемогенеза у взрослых по сравнению с детьми.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина ОМЛ проявляется анемическим, геморрагическим, инфекционным и токсическим синдромами вследствие снижения продукции эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов соответственно.

Тромбоцитопения обычно является причиной развития геморрагического синдрома. На момент диагностики уровень тромбоцитов в анализе периферической крови составляет не более $50 \times 10^9/\text{л}$ приблизительно у 50 % детей, больных ОМЛ. Кроме того, геморрагический синдром часто бывает проявлением ДВС-синдрома, который особенно характерен для ОПЛ, так как активированный тромбопластин находится в гранулах патологических промиелоцитов. ДВС-синдром усиливается при лизисе опухолевых промиелоцитов вследствие индуктивной цитостатической терапии.

Количество лейкоцитов в анализе периферической крови детей, больных ОМЛ, варьиabelно. Приблизительно у $\frac{1}{4}$ детей с ОМЛ отмечается увеличение количества лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$. Количество бластных клеток в анализе периферической крови может быть, как выраженным (более 80 %), так и незначительным, вплоть до полного их отсутствия, несмотря на гиперклеточное состояние костного мозга с содержанием бластных клеток 90–100 %. Одним из проявлений течения ОМЛ у детей является снижение абсолютного количества гранулоцитов (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) в анализе периферической крови, в связи с чем у больных часто развивается инфекция, вызванная сапрофитными микроорганизмами, локализующимися в полости рта, кишечнике, параректальной области, легких, на

коже. У 30–50 % больных ОМЛ отмечается фебрильная лихорадка при диагностике заболевания. Наиболее часто лихорадка отмечается при снижении абсолютного количества нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Поэтому фебрильную температуру тела до начала цитостатической терапии необходимо рассматривать как инфекционное осложнение, которое требует бактериологического исследования (крови, кала, мочи, мазков из полости рта, носа и с поверхности кожи) и назначения эмпирической антибиотикотерапии (до получения результатов посевов).

Гепатомегалия и спленомегалия встречается более чем в половине случаев ОМЛ у детей. Очень выраженное увеличение печени и селезенки встречается у 25 % больных ОМЛ и больше характерно для пациентов с моноцитоидным компонентом опухолевых клеток. Лимфатические узлы у большинства больных небольших размеров, безболезненные, не спаяны с кожей и друг с другом. В редких случаях наблюдаются увеличенные лимфатические узлы размером от 2,5 до 5 см с образованием конгломератов в шейно-надключичной области. Изменения в костно-суставной системе в некоторых случаях проявляются выраженными оссалгиями в нижних конечностях и в области позвоночного столба, что сопровождается нарушением движений и походки. На рентгенограммах костной системы отмечаются деструктивные изменения различной локализации, периостальные реакции, явления остеопороза.

Лейкозное экстрамедуллярное поражение кожи и/или мягких тканей может быть первым симптомом ОМЛ у детей (рис. 7.10, см. вклейку). Инфильтрация опухолевыми клетками десен и мягких тканей параорбитальных областей проявляется гингивитом (рис. 7.11, см. вклейку) и экзофтальмом, в том числе двусторонним, соответственно; в редких случаях отмечается опухолевая инфильтрация небных миндалин и лицевого нерва. Также встречается инфильтрация мягких тканей забрюшинной локализации, парапозвоночной области с распространением опухоли в спинномозговой канал со сдавлением

спинного мозга, что проявляется парезом и параличом нижних конечностей, нарушением функции тазовых органов.

Экстрамедуллярные локализации ОМЛ объединяет термин гранулоцитарная (миелоидная) саркома, включая классическую хлорому и непигментированные опухоли. По данным аутопсии гранулоцитарная (миелоидная) саркома диагностируется в 3–8 % случаев у больных ОМЛ. Она может предшествовать поражению костного мозга или сочетаться с признаками ОМЛ, характеризующимися бластной инфильтрацией костного мозга и наличием бластов в периферической крови, а также наблюдаться при рецидиве заболевания.

Вовлечение в лейкозный процесс ЦНС отмечается у 5–15 % детей с ОМЛ. Оно может быть локальным, представленным гранулоцитарной саркомой ЦНС, или диссеминированным поражением оболочек головного мозга. Клинически поражение ЦНС проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, фотофобией. Поражение ЦНС коррелирует с высоким лейкоцитозом или возрастом пациентов менее двух лет на момент диагностики ОНЛЛ, а также с миеломоноцитарным вариантом ОМЛ.

Основными методами диагностики ОМЛ являются морфоцитохимическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования пунктата костного мозга. Обычно при морфологическом исследовании костный мозг нормоклеточный либо гиперклеточный, количество бластных клеток при этом колеблется от 30 до 100 %. Согласно критериям диагностики ОМЛ необходимо не менее 20 % бластных клеток в цитологических препаратах костного мозга больного. Цитогенетическое исследование требуется с целью уточнения варианта ОМЛ. В случае с ОПЛ данные цитогенетического исследования особенно важны, так как подтверждение наличия транслокации $t(15;17)$ является основанием лечить больного посредством АТРА, что существенно снижает геморрагические осложнения, повышает вероятность достижения ремиссии и выживаемость больных.

Кроме специфического исследования костного мозга, общего анализа крови, с целью выявления очагов инфекции и экстрамедуллярных лейкозных инфильтратов больным необходимо проведение КТ органов грудной клетки и пазух носа, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинной области. Для выявления ДВС-синдрома необходимо исследование гемостаза. С целью выявления опухолевого поражения ЦНС до начала химиотерапии показано биохимическое (глюкоза, белок) и цитоморфологическое исследование ликвора, а также МРТ головного мозга. При наличии экстрамедуллярных очагов поражения в забрюшинной области, брюшной полости, параназальной клетчатке для точной оценки объема опухоли показана МРТ заинтересованной области. Диагностика ОМЛ должна проводиться как можно быстрее, так как с каждым днем отсрочки терапии увеличивается вероятность гибели больного вследствие недостаточности кровотока, опухолевой интоксикации, инфекционных или геморрагических осложнений. Дифференциальную диагностику приходится проводить не только с онкологическими, но и с неонкологическими заболеваниями. Так, при многих инфекциях может отмечаться лейкомоидная реакция, которая имитирует лейкозы.

Лечение

Главной непосредственной целью при лечении детей, больных ОМЛ, является наиболее быстрое достижение полной и максимально длительной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии с сохранением хорошего качества жизни. Лечение больных ОМЛ основано на принципе максимального уничтожения лейкозного клона клеток. Основным методом лечения заболевания является ПХТ. Современные программы лечения ОМЛ состоят из различных этапов (см. параграф 7.1), поддерживающее лечение в периоде ремиссии продолжается, как правило, не менее 2 лет от начала лечения. Одновременно

проводится профилактика нейрорлейкоза с помощью эндолюмбального введения химиопрепаратов (цитозинарабинозид). После достижения ремиссии заболеванием задачей следующего этапа в лечении ОМЛ является поддержание состояния ремиссии, которая достигается посредством проведения послеиндуктивной терапии.

Сопроводительная терапия. Часто большинство больных ОМЛ поступают в специализированный стационар с угрожающими жизни осложнениями заболевания. Геморрагический и инфекционный синдромы, синдром лизиса опухоли, лейкостаз необходимо купировать до начала химиотерапии. Кровотечение при ОМЛ чаще всего бывает вторичным вследствие тромбоцитопении и ДВС-синдрома. Спонтанные кровотечения со слизистой оболочки носа, кишечника, матки, кровоизлияния в ЦНС могут отмечаться, пока уровень тромбоцитов не превысит $20 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови. В случае присоединения инфекции кровотечения могут возникать и при более высоком содержании тромбоцитов. Поэтому с целью предупреждения развития геморрагических осложнений рекомендуется удерживать уровень тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ у детей, больных ОМЛ без признаков инфекции путем трансфузий донорских тромбоцитов. У пациентов с инфекционными осложнениями следует удерживать более высокое количество тромбоцитов. При возникновении ДВС-синдрома вместе с трансфузией донорских тромбоцитов показана трансфузия свежзамороженной плазмы. ДВС-синдром особенно характерен для острого промиелоцитарного и острого монобластного морфологических вариантов. Для профилактики ДВС-синдрома применяют малые дозы гепарина ($100\text{--}150$ Ед/кг/сут каждые 6 часов внутривенно). Использование АТРА для лечения детей с ОПЛ существенно сократило количество геморрагических осложнений.

Несмотря на небольшую частоту (не более чем у 40 % пациентов с ОМЛ) подтверждения бактериологическими методами инфекционной природы лихорадки, при фебрилитете показано назначение эмпирической антибактериальной терапии, включающей комбинацию полусинтетических пенициллинов, устойчивых к β -лактамазе, с аминогликозидом или комбинацию цефалоспоринов III поколения с аминогликозидом. Можно назначить препарат из группы карбапенемов в качестве стартовой монотерапии, но лишь в том случае, когда у больного отмечается септический шок и нет времени на подбор антибиотиков или если при исследовании санитарного состояния отделения выявлены микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам. При отсутствии эффекта в течение 24 часов от начала антибактериальной терапии назначают ванкомицин как антибактериальный препарат с бактерицидным действием на грамположительные метициллин резистентные микроорганизмы. При отсутствии эффекта в течение 36 часов от назначения ванкомицина следует начинать противогрибковую терапию. Последующая коррекция антибиотикотерапии проводится в зависимости от результатов бактериологических исследований.

Лейкостазом называют процесс, в результате которого происходит стаз крови в кровеносных сосудах из-за закупорки их лейкозными клетками, что приводит к гипоксии тканей. Чаще всего лейкостаз отмечается у детей с инициальным лейкоцитозом более $200 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее опасным является нарушение кровообращения в сосудах головного мозга и легких. Клинически лейкостаз в сосудах легких проявляется дыхательной недостаточностью. При нарушении кровообращения в сосудах, кровоснабжающих головной мозг, возможны головная боль, тошнота, головокружение, судороги, нарушение сознания. Перед началом химиотерапии для снижения уровня лейкоцитов превентивно необходимо назначить терапию цитозинарабинозидом в дозе $50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в сочетании

с 6-меркптопурином. Также для снижения количества лейкоцитов можно применять лейкоцитофорез, который также является эффективным средством, предупреждающим лейкостаз. Терапию, предупреждающую лейкостаз, надо начинать немедленно после того, как выявлен лейкоцитоз.

Индукция ремиссии. Индуктивный курс химиотерапии должен быть начат не позднее чем через 24 часа от момента установления диагноза (обычно этого времени достаточно для проведения мероприятий, описанных выше). Наиболее эффективными цитостатическими препаратами, используемыми для лечения ОМЛ, являются антрациклины (даунорубицин, идарубицин, митоксантрон) и цитозинарабинозид, относящийся к группе антиметаболитов. С 1980-х гг. в программы лечения был включен этопозид, что улучшило результаты терапии. Наиболее эффективными программами лечения ОМЛ (AML, англ. – acute myeloid leukemia), включающими этопозид, оказались протоколы немецкой группы BFM (Berlin – Frankfurt – Münster, нем. – Берлин – Франкфурт – Мюнстер) 1983 и 1987 гг. AML BFM-83 и AML BFM-87.

Индукция ремиссии проводится цитозинарабинозидом, даунорубицином и этопозидом, а консолидация – винкристином, даунорубицином, цитозинарабинозидом, 6-тиогуанином, преднизолоном, циклофосфаном с последующей поддерживающей терапией (цитозинарабинозид и 6-тиогуанин до 104 недель с момента наступления ремиссии). По данным исследования BFM-87, пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 47 %. Применение митоксантрона для лечения ОМЛ у детей позволило увеличить количество полных ремиссий, особенно у больных с плохим прогнозом.

Во многих протоколах контроль эффективности химиотерапии производится на 14–15-й день от начала химиотерапии. Присутствие бластных клеток более 5 % в цитологических препаратах подразумевает наличие остаточных опухолевых клеток и возможное восстановление костного мозга лейкозными клетками раньше, чем наступит восстановление здоровым

клеточным пулом. В этом случае обычно на 15-й день начинают следующий курс химиотерапии, то есть для индукции ремиссии проводится сдвоенный курс. Гипопластичный костный мозг на 14-й день от начала терапии с содержанием менее 5 % бластных клеток является признаком хорошего ответа и, возможно, становления ремиссии ОМЛ. Продолжительность панцитопении вследствие химиотерапии для индукции ремиссии может быть от 21 до 30 дней от начала химиотерапии и более, если был применен сдвоенный курс ПХТ.

Вместе с тем более интенсивный индуктивный химиотерапевтический режим, повышая безрецидивную выживаемость детей больных ОМЛ, может повышать число летальных осложнений ПХТ. Основной токсичностью является гастроинтестинальная, представленная мукозитом. Мукозит – это болезненное воспаление и изъязвление слизистых оболочек ЖКТ в результате ПХТ. Часто происходит поражение слепой кишки (тифлит), что проявляется болями в правой подвздошной области, диареей, кишечным кровотечением. При появлении данных симптомов необходимо назначить антибактериальную и адекватную инфузионную терапию для восполнения объема циркулирующей крови и электролитов. Такие больные должны обязательно наблюдаться хирургом, так как существует вероятность перфорации кишечника, которая проявляется выраженными болями в животе, напряжением передней брюшной стенки живота, отсутствием перистальтики кишечника, осложняется септическим шоком.

Несмотря на большие достижения в лечении ОМЛ, около 5–8 % больных детей не достигают полной клинико-гематологической ремиссии. Часть пациентов, не достигших ремиссии, нуждаются в более интенсивных курсах химиотерапии с включением в них цитостатиков, не использованных в предыдущем режиме. Кроме того, приблизительно 4 % детей с ОМЛ умирает вследствие развившейся инфекции, геморрагического синдрома или другой токсичности. Поэтому, интенсифицируя индуктивную химиотерапию, необходимо совершенствовать

сопроводительную терапию с целью снижения токсичности лечения.

Послеиндуктивная терапия. Установлено, что в результате индукции у больных, достигших ремиссии, количество лейкозных клеток в костном мозге снижается на 2–3 порядка, но при этом в костном мозге сохраняется остаточный опухолевый пул клеток. Если после индуктивной химиотерапии специфическое лечение прекратить, то в дальнейшем рецидив ОМЛ разовьется в течение одного года. Поэтому для получения длительной ремиссии больные нуждаются в послеиндуктивном лечении, которое состоит из консолидации ремиссии, курсов интенсификации, поддерживающей терапии и возможной трансплантации костного мозга (для пациентов, включенных в группу высокого риска).

Консолидация ремиссии по своей интенсивности не уступает индукции ремиссии, но задача ее заключается в максимальном сокращении остаточного опухолевого клона. Для усиления послеиндукционной химиотерапии применяются курсы ранней интенсификации. Группой ВFM было показано, что использование высоких доз цитозинарабинозида (3 г/м^2 каждые 12 часов) с этопозидом или митоксантроном и последующей поддерживающей химиотерапией позволяет повысить безрецидивную выживаемость. Также оказались эффективными, но одновременно высокотоксичными курсы, состоящие из высоких доз цитозинарабинозида (6 г/м^2 каждые 12 часов) и L-аспарагиназы.

Алло-ТГСК также может быть включена в послеиндуктивную терапию во время первой ремиссии. Достоверно доказана эффективность алло-ТГСК от полностью совместимого родственного, гаплоидентичного (от одного из родителей) или неродственного полностью совместимого донора по сравнению со стандартной ПХТ у детей с ОМЛ, включенных в группу высокого риска. Показание к проведению алло-ТГСК – доказанная МОБ.

Значение облучения головного мозга до конца не изучено. В настоящее время полагают, что нет необходимости облучать головной мозг детям больным ОМЛ кроме пациентов с $inv(16)/t(16;16)$, а также пациентов с инициальным лейкозным поражением ЦНС.

Лечение острого промиелоцитарного лейкоза. Терапия ОПЛ выделяется из всей группы ОМЛ. Для ОПЛ характерна транслокация $t(15;17)$, продуктом химерного гена, образующегося в результате является химерный белок PML/RAR α , который обуславливает основные характеристики ОПЛ: блок дифференцировки опухолевых клеток и высокую чувствительность опухолевых клеток к АТРА. Кроме АТРА также применяется еще один изомер ретиноевой кислоты – 13 цис-ретиноевая кислота. По данным исследований *in vitro*, изомеры ретиноевой кислоты в культуре клеток способствуют терминальной дифференцировке лейкозных промиелоцитов в гранулоциты и последующий их апоптоз. Впервые для лечения ОПЛ АТРА была с успехом применена в Китае в середине 1980-х гг. Полная ремиссия при монотерапии АТРА достигалась в 90 % случаев в течение 50–60 дней лечения без фазы аплазии и развития геморрагического синдрома. Использование АТРА резко сократило количество смертельных исходов во время индукции ремиссии. Современное лечение ОПЛ с помощью АТРА позволяет отнести данный вариант ОМЛ к наиболее благоприятным формам у детей.

Одним из осложнений АТРА является развитие синдрома ретиноевой кислоты, который обусловлен нейтрофильным гиперлейкоцитозом с формированием тромбозов и лейкостаза в сосудах легких. Клинически отмечается выраженная одышка, гипоксемия. В клиническом анализе крови отмечается высокое содержание нейтрофилов. В случае развития синдрома ретиноевой кислоты необходимо дозу АТРА снизить до 25 мг/м² либо препарат отменить полностью, также должен быть назначен дексаметазон в дозе 20 мг/м²/сут и инфузионная терапия. При неэффективности проводимых мероприятий и сохраняющейся

гипоксемии показана интубация трахеи с последующей ИВЛ. У взрослых больных ОПЛ при инициальном уровне лейкоцитов в общем анализе крови менее $10 \times 10^9/\text{л}$ в настоящее время применяются протоколы лечения без химиопрепаратов, они состоят только из сочетания двух препаратов: АТРА и триоксида мышьяка. Больным с более высоким инициальным уровнем лейкоцитов, наряду с АТРА, назначается даунорубицин лишь с целью снижения количества лейкоцитов.

Важным компонентом лечения ОПЛ является консолидирующий и поддерживающий курсы химиотерапии. Для сохранения длительных ремиссий препараты ретиноевой кислоты должны использоваться как во время консолидации ремиссии, так и во время поддерживающего лечения.

Лечение детей с рецидивами острого миелоидного лейкоза. Приблизительно у 35–40 % детей с ОМЛ развивается рецидив заболевания, чаще всего в течение первых двух лет от начала лечения, а рефрактерная к терапии форма отмечается у 5–8 % больных. Лечение рецидивов ОМЛ является актуальной задачей, решение которой приведет к увеличению выживаемости детей, больных ОМЛ. Одной из причин развития рецидива ОМЛ может быть развитие множественной лекарственной резистентности вследствие экспрессии гена множественной лекарственной резистентности (*MDR*), который кодирует Р-гликопротеин. Выявление Р-гликопротеина до начала лечения указывает на резистентность бластов к таким химиопрепаратам, как этопозид, митоксантрон, другие антрациклиновые антибиотики. С целью преодоления лекарственной резистентности использовали циклоспорин, при этом количество полных ремиссий было довольно высоким, но выживаемость больных, получавших циклоспорин во время рецидива ОМЛ, не была выше, чем пациентов, в курс ПХТ которых не был включен циклоспорин.

Еще одним из направлений преодоления лекарственной резистентности может быть применение новых, ранее не использованных химиопрепаратов. В настоящее время

препаратами резерва выступают митоксантрон и аналоги пуриновых оснований (флюдарабин, 2-хлордеоксиаденозин). Аналоги пуриновых оснований относятся к группе антиметаболитов и активно проникают в клетку, богатую деоксицидинкиназой и находящуюся в любой фазе жизненного цикла, способствуя апоптозу бластной клетки. Кроме того, они не разрушаются аденозиндеаминазой, чего нельзя сказать о цитозинарабинозиде, а также усиливают цитостатическую активность последнего. Обычно длительность повторных ремиссий короче первых, и ТГСК является необходимой для повышения выживаемости детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Таким образом, при лечении детей с рецидивами ОМЛ необходимо использовать терапию более интенсивную, чем предшествующая, включающую в себя новые, ранее не применяемые, препараты в сочетании с модуляторами биологических реакций.

Инновационные и перспективные направления в лечении детей с острым миелобластным лейкозом. В настоящее время использование только ПХТ в лечении ОМЛ себя исчерпало, поэтому, наряду с цитостатическими агентами, внедряются новые таргетные препараты и препараты эпигенетического действия. В частности, может применяться гемтузумаб озогаминин у детей с высокой экспрессией CD33 и мутациями гена *FLT3*. Гемтузумаб озогаминин представляет собой конъюгат моноклонального антитела к CD33 и озогаминина.

Другим новым направлением в лечении детей с ОМЛ является иммунотерапия, направленная на блокировку рецептора CD123, который представляет собой альфа-цепь рецептора ИЛ-3, опосредующего передачу сигналов для стимуляции всех ростков кроветворения в костном мозге и пролиферации эндотелиальных клеток. Лиганд рецептора, ИЛ-3, стимулирует пролиферацию бластных клеток при ОМЛ. При нормальном

кроветворении экспрессия CD123 на клетках варьирует в зависимости от клеточной линии. При ОМЛ CD123 экспрессируется на поверхности более 80 % клеток.

Еще одним новым вариантом терапии детей с ОМЛ является ингибирование мутантных генов, участвующих в развитии опухолевого процесса. Так, мутации гена *FLT3*, кодирующего *fms*-подобную тирозинкиназу 3 (CD135), встречаются у 20 % детей с ОМЛ, а мутации гена *KIT*, кодирующего рецептор тирозинкиназы, – у 10 %. На продукты данных генов могут быть нацелены агенты-ингибиторы мультикиназ, такие как сорафениб, мидостаурин, креноланиб, креноланиб и дазатиниб.

Вероятно, деметилирование ДНК и ингибирование деацетилазы гистонов может способствовать изменению структуры хроматина и активности генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку стволовых лейкоэмических клеток. Добавление препаратов с прямым деметилирующим действием (децитабин, азацитидин) к стандартной терапии может увеличить выживаемость больных.

Прогноз

Интенсификация химиотерапии в сочетании с сопроводительной терапией улучшили прогноз ОМЛ, повысив общую выживаемость детей больных ОМЛ за последние 20 лет с 40 % до 70 %. Распределение больных ОМЛ на группы с различным прогнозом (группы благоприятного, среднего, высокого риска) необходимо для принятия решения о необходимости проведения ТГСК, а также выбора более интенсивной химиотерапии для больных с неблагоприятным прогнозом с возможностью не подвергать чрезмерному лечению пациентов с благоприятным прогнозом. Неблагоприятными признаками, влияющими не только на длительность ремиссии ОМЛ, но и на уровень достижения ремиссии являются экстремедулярные поражения (особенно кожные), моносомия (-7) или делеция (7q-)

хромосомы 7, гиперлейкоцитоз ($>100 \times 10^9/\text{л}$) в анализе периферической крови и ОМЛ, развившийся в результате миелодиспластического синдрома. Благоприятный прогноз отмечался у больных с М1 и М2 морфологическими вариантами и наличием палочек Ауэра, транслокациями $t(8;21)$, $t(15;17)$, М3 вариантом ОМЛ, транслокациями $t(9;11)$, $t(16;16)$ или инверсией $inv(16)$ в сочетании с М4Ео морфологическим вариантом ОМЛ. С развитием технологии терапии больных ОМЛ, снижением количества смертей в ремиссии от осложнений, с появлением новых знаний о биологии ОМЛ многие прогностические признаки нивелировались, но появились другие. В настоящее время прогностически значимыми характеристиками ОМЛ у детей являются определенные цитогенетические аномалии и мутации.

Рекомендуемая литература

1. Клинические рекомендации. Острый миелоидный лейкоз. Возрастная группа: дети. – М., 2020. – 70 с.
2. Михачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 10–27.

7.4. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

Определение и эпидемиология

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз относится к группе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний и характеризуется устойчивой аномально избыточной миелопролиферацией миелоидных предшественников и моноцитов, агрессивным клиническим течением и плохой выживаемостью. Длительное время ЮММЛ относили к группе

заболеваний, входящих в миелодиспластический синдром. В отличие от ОМЛ при ЮММЛ нет нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников миелоидного ряда, поэтому количество бластных клеток в периферической крови и костном мозге может быть невысоким.

ЮММЛ встречается у 1 % детей, больных лейкозами, или с частотой 1,2 случая на 1 миллион детей в год. Средний возраст на момент больных на момент постановки диагноза – 2 года. Соотношение мальчиков и девочек 2,5:1. Около $\frac{3}{4}$ из всех заболевших приходится на возраст до 3 лет и только $\frac{1}{4}$ на возраст старше 6 лет. У детей среди миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний ЮММЛ занимает 20–40 %.

Этиология и патогенез

При ЮММЛ дифференцировка клеток направлена в сторону моноцитоидной линии. Клетки-предшественницы ЮММЛ обладают высокой чувствительностью к ГМ-КСФ и Г-КСФ из-за активации сигнального пути Ras-Raf-MEK-ERK. Повышенное производство клеток миелоидной линии приводит к подавлению других клеточных линий, что проявляется анемией и тромбоцитопенией. В то же время анемия сопровождается высоким уровнем HbF, что указывает не просто на угнетение эритроидной клеточной линии за счет пролиферации гранулоцитарно-моноцитарного ряда, но и вовлечение эритроидного ростка кроветворения в опухолевый процесс. ЮММЛ может трансформироваться в ОЛЛ, это подтверждает гипотезу о развитии заболевания из стволовой клетки-предшественницы. Мутации подсемейства генов *RAS* присутствуют почти у 90 % пациентов с ЮММЛ, включая в том числе белки, кодируемые следующими генами: *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF-1*. Также могут отмечаться мутации в генах *JAK3*, *ALK* и *ROS1*. Кроме того, отмечаются мутации в генах, участвующих в эпигенетической регуляции: *EZH2*, *ASXL1*, *DNM3A*, *BMP4*,

CALCA, *CDKN28* и *RARB*. Кроме мутаций генов при ЮММЛ возможны и цитогенетические аномалии: моносомия хромосом 7 или 5 (-7, -5) либо делеция длинного плеча хромосом 7 (7q-) или 5 (5q-).

Клиническая картина

Учитывая снижение количества эритроцитов и тромбоцитов у больного ЮММЛ будут клинические признаки анемии, геморрагический синдром. Функция моноцитов и гранулоцитов при ЮММЛ снижена в связи с тем, что биологически это опухолевые клетки, и из-за гипофункции гранулоцитов отмечается присоединение инфекции (фебрильная лихорадка, диарея и др.). Гепатоспленомегалия и респираторный дистресс-синдром обусловлены инфильтрацией паренхиматозных органов незрелыми моноцитами и макрофагами. Инфильтрацией незрелыми (лейкемическими) гранулоцитарно-макрофагальными клетками обусловлена сыпь на коже (экзема, ювенильная ксантогранулема, пятна цвета «кофе с молоком»), встречающаяся у 80 % больных.

ЮММЛ часто развивается у детей с нейрофиброматозом типа I (НФ-1) и синдромом Нунан. У детей с нейрофиброматозом возможны множественные пятна цвета «кофе с молоком», различные узловые образования в мягких тканях, большое количество веснушек в подмышечных и паховых складках, глиома зрительного нерва и повреждение костей. Вероятность развития ЮММЛ при НФ-1 повышается в 200 раз по сравнению с общей популяцией детей. «Кофейные пятна» при НФ-1 у детей могут проявиться к году, при этом клинические признаки ЮММЛ могут появиться раньше появления первых признаков НФ-1. Синдром Нунан – генетическое заболевание, характеризующееся дисморфизмом лица, задержкой роста и врожденными пороками сердца. У детей с синдромом Нунан ЮММЛ обычно развивается как миелопролиферативное заболевание, которое может спонтанно регрессировать у детей раннего возраста.

Диагностика, диагностические критерии и дифференциальная диагностика

Для диагностики ЮММЛ необходимо выполнить общий анализ крови, пункцию костного мозга с морфоцитохимическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим исследованиями пунктата костного мозга и молекулярно-генетическим исследованием крови и пунктата костного мозга для определения мутаций генов, характерных для ЮММЛ. В анализе периферической крови характерна анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, моноцитоз более $1 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг гранулоцитарной формулы влево до бластов. Сочетание бластов с промиелоцитами не должно превышать более 5 % от всех лейкоцитов (см. табл. 7.1). При морфологическом исследовании пунктата костного мозга нет патогномоничных признаков, характерных для ЮММЛ. Костный мозг, как правило, гиперклеточный, эритроидные предшественники представлены мегалобластами, количество мегакариоцитов снижено, превалирование миелоидных предшественников над эритроидными может варьировать, достигая более чем 94-кратного преобладания. Количество бластов не превышает 20 %, палочки Ауэра не определяются. Для ЮММЛ нет специфической иммунофенотипической характеристики, но на клетках пунктата костного мозга и из экстрамедуллярных очагов могут присутствовать моноцитотипные антигены: CD14, CD11b, CD68R и лизоцим. Цитоплазматическая МПО может быть позитивной в основном в клетках из экстрамедуллярных очагов. При мутации в гене *CBL* возможна экспрессия CD33/+CD34+ или CD33+, CB14+CD38^{low}. Увеличение уровня HbF является одним из патогномоничных признаков ЮММЛ. В табл. 7.7 представлены диагностические критерии ЮММЛ.

**Диагностические критерии ювенильного
миеломоноцитарного лейкоза**

Категория 1 – основные действующие критерии ВОЗ (должны присутствовать все)	Категория 2 (должен присутствовать хотя бы один)	Категория 3 (пациенты без молекулярно-генетических признаков, но должны быть критерии категории 1)
Отсутствие химерного гена <i>BCR-ABL1</i> Число моноцитов в анализе периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$ Число бластов в костном мозге, периферической крови $< 20\%$ Спленомегалия	Соматическая мутация <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> или <i>PTPN11</i> (герминогенная мутация должна быть исключена) Мутация гена <i>NF-1</i> при диагностике ЮММЛ или появление НФ-1 в процессе течения заболевания	Моносомия 7 или другие хромосомные аномалии, или как минимум 2 из следующих критериев: – миелоидные и эритроидные предшественники в анализе периферической крови; – повышение уровня HbF; – гиперфосфорилирование STAT-5; – повышенная чувствительность к ГМ-КСФ

ЮММЛ необходимо дифференцировать с неопухолевыми и опухолевыми заболеваниями. К неопухолевым заболеваниям относятся инфекции, вызванные цитомегаловирусом, ВЭБ, вирусом герпеса человека 6 типа, парвовирусом В19, токсоплазмоз, инфекция мочевыводящих путей. Среди опухолевых заболеваний ЮММЛ необходимо дифференцировать с другими миелопролиферативными заболеваниями, протекающими с лейкоцитозом, спленомегалией, имитирующими ЮММЛ:

1) миелопролиферативное заболевание с транслокацией рецептора тирозинкиназы *ALK*; при атипичном течении ЮММЛ отмечается перестройка гена киназы анапластической лимфомы *ALK*, что практически всегда сочетается с моносомией хромосомы 7;

2) миелопролиферативные заболевания, протекающие с эозинофилией ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, прежнее название: гиперэозинофильный синдром) – группа опухолевых заболеваний

миелоидной ткани, включая эозинофильный росток, в основе которых лежат нарушения ряда генов (*PDGFR-α*, *PDGFR-β*, *FGFR1*, *JAK2*);

3) инфантильный острый лейкоз (лейкоз детей в возрасте до одного года) с перестройкой гена *KMT2A (MLL)*;

4) ХМЛ с химерным геном *BCR-ABL1*, фаза акселерации;

5) ОМЛ.

Лечение

При подозрении на ЮММЛ необходимо незамедлительно начать сопроводительную терапию, так как гиперлейкоцитоз, гепатоспленомегалия, гиперспленизм, тромбоцитопения, анемия являются угрожающими жизни состояниями. Для коррекции уровня лейкоцитов при выраженном лейкоцитозе (более $100 \times 10^9/\text{л}$) и для подготовки к алло-ТГСК показана терапия гидроксимочевиной 25–30 мг/м²/сут. Уровень гемоглобина должен поддерживаться выше 80 г/л, уровень тромбоцитов – выше $20 \times 10^9/\text{л}$. При необходимости проводятся оксигенотерапия, антибактериальная и обезболивающая терапия.

Основная задача противоопухолевого лечения детей, больных ЮММЛ, заключается в подготовке пациента к алло-ТГСК. Для решения этой задачи может применяться химиотерапия, лечение с применением деметилирующих препаратов и спленэктомия. В настоящее время нет режимов химиотерапии, при которых возможно достижение ремиссии. Применение 6-меркаптопурина в сочетании с цитарабином в низких дозах у некоторых больных дает частичный или транзиторный ответ. До сих пор нет стандартной сдерживающей терапии перед проведением алло-ТГСК. Нет стандартной химиотерапии для детей, у которых развился рецидив заболевания после алло-ТГСК. При интенсивной химиотерапии отмечается очень высокая смертность без повышения уровня выживаемости.

К гипометилирующим ДНК препаратам относятся 5-азациитидин и 5-аза-2-деоксицитидин, которые успешно

применяются для лечения детей, больных ЮММЛ. Применение гипометилирующих ДНК препаратов позволяет достичь ремиссию, в том числе и цитогенетическую у 80 % больных. Гипометилирующие ДНК препараты позволяют достичь повторную ремиссию у больных с рецидивом ЮММЛ после алло-ТГСК. Гипометилирующие ДНК препараты хорошо переносятся, не приводят к длительной аплазии костного мозга, что уменьшает вероятность развития инфекционных осложнений. Гипометилирующая ДНК терапия в сочетании с низкими дозами цитарабина позволяет подготовить больного к алло-ТГСК, пока проводится поиск донора и подготовка. В случае невозможности проведения алло-ТГСК (противопоказания со стороны пациента, невозможность подобрать донора) низкие дозы химиопрепаратов в сочетании с деметилирующими ДНК препаратами могут быть терапией выбора.

До появления деметилирующей ДНК терапии спленэктомия выполнялась с паллиативной целью. Спленэктомия без химиотерапии и алло-ТГСК может лишь ненадолго и в незначительной степени снизить зависимость больного от трансфузий тромбоцитов и эритроцитов, при этом повышая риск присоединения инфекции. В настоящее время проведение спленэктомии показано только при гиперспленизме и при рефрактерности к трансфузиям препаратов крови перед алло-ТГСК с тщательным взвешиванием всех рисков.

Рекомендуемая литература

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Миелодиспластический синдром у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 23–35.

2. Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Скворцова Ю.В. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом у пациентов в Российской детской клинической больнице // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 20–29.

7.5. Хронический миелолейкоз

Определение и эпидемиология

Хронический миелолейкоз представляет собой миелопролиферативное заболевание, происходящее из аномальных плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Он характеризуется миелоидной гиперплазией костного мозга, экстремодулярным кроветворением, увеличением общего пула гранулоцитов в организме и лейкоцитозом. ХМЛ ассоциируется с химерным геном *BCR-ABL1*, который у большинства пациентов является продуктом транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ – филадельфийской хромосомы. Филадельфийская хромосома была описана в американском городе Филадельфия С. Nowell и D.A. Hungerford в 1960 г. и первоначально расценена как делеция. В 1973 г. J. Rowley продемонстрировала транслокацию между хромосомами 9 и 22. ХМЛ встречается во всех возрастных группах, однако с наибольшей частотой у взрослых на четвертом и пятом десятилетиях жизни. У детей частота заболеваемости ХМЛ составляет 1–2 человека на 1 миллион детского населения, 3 % среди всех форм лейкоза у детей. Чаще встречается у детей старше 10 лет.

Этиология и патогенез

Ионизирующее излучение является единственным фактором окружающей среды, приводящим к развитию ХМЛ. Основываясь на исторических данных последствий атомной бомбардировки Японии 1945 г., между первоначальным мутационным событием и клиническими симптомами ХМЛ проходит в среднем 8 лет.

Заболевание ассоциируется с формированием так называемой абберрантной филадельфийской хромосомы, которая образуется путем реципрокной транслокации между 9-й (сегмент 9q34.1) и 22-й (сегмент 22q11) хромосомами – $t(9;22)$. При

этом протоонкоген *ABL1*, кодирующий тирозинкиназу, переносится на 22-ю хромосому, в ее особый ломкий участок, называемый геном *BCR* (Breakpoint Cluster Region – область множественных разрывов, англ.) с образованием химерного гена *BCR/ABL1*, продуктом деятельности которого является аномальная тирозинкиназа. Этот белок активирует сложный каскад ферментов, контролирующих клеточный цикл, ускоряя тем самым деление клетки, ингибирует процессы репарации ДНК, что приводит к нестабильности генома клетки, делая клетку восприимчивой к дальнейшим мутациям. Наиболее часто патологический ген *BCR/ABL1* определяется при ХМЛ, реже при ОЛЛ (3-5 %) и крайне редко при ОМЛ (1 %).

Классификация

Современная классификация выделяет три фазы ХМЛ, отражающие степень прогрессирования заболевания (табл. 7.8).

Таблица 7.8

Фазы хронического миелолейкоза по классификации ВОЗ

Фаза ХМЛ	Критерии
Хроническая	Выявление транслокации t(9;22) или химерного гена <i>BCR-ABL1</i>
Акселерации	<p>Один или несколько параметров:</p> <ul style="list-style-type: none"> • стойкий или увеличивающийся лейкоцитоз (> 10 000/мкл), не связанный с терапией; • стойкая или увеличивающаяся спленомегалия, не связанная с терапией; • стойкий или увеличивающийся тромбоцитоз (> 1 000 000/мкл), не связанная с терапией; • 20 % или более базофилов в крови; • 10–19 % бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; • специфические дополнительные клональные хромосомные аномалии в Ph⁺ клетках при постановке диагноза; любая новая клональная хромосомная аномалия в Ph⁺ клетках, возникающая на фоне терапии

Фаза ХМЛ	Критерии
Бластный криз	<ul style="list-style-type: none"> • наличие в периферической крови или в костном мозге ≥ 20 % бластных клеток; • появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток, кроме селезенки; • выявление большого скопления бластных клеток при гистологическом исследовании костного мозга

Примечание. Ph⁺ клетки – клетки, содержащие филадельфийскую хромосому.

Клиническая картина и диагностика

У большинства пациентов с ХМЛ в дебюте заболевания диагностируется хроническая фаза. Почти 50 % вновь диагностированных случаев протекают бессимптомно и обнаруживаются, когда в клиническом анализе крови, проведенном в рамках обычного медицинского обследования, определяется аномальное число лейкоцитов. Общие симптомы при презентации заболевания включают усталость, недомогание, потерю массы тела, ночную потливость и анемию, около 50 % пациентов имеют ощутимую спленомегалию. Атипичные проявления в гемограмме включают выраженный тромбоцитоз без лейкоцитоза, который имитирует эссенциальную тромбоцитемию или другие типы миелопролиферативных новообразований. Около 5 % случаев диагностируются в фазе акселерации или бластной фазе. Без терапии большинство случаев ХМЛ прогрессирует от хронической до бластной фазы (непосредственно или через фазу акселерации) в течение 3–5 лет после постановки диагноза. Клинически при этом определяются снижение работоспособности, лихорадка и потеря массы, а также симптомы, связанные с тяжелой анемией, тромбоцитопенией, увеличением количества лейкоцитов, увеличением селезенки и переходом в бластную фазу, что приводит к фатальному исходу. Диагностика ХМЛ предусматривает оценку клинико-anamнестических и лабораторных данных (см. параграф 7.1). Типичные для ОМЛ изменения в общем анализе крови представлены в табл. 7.1, основные иммунологические маркеры – в табл. 7.2.

Лечение

В XX в. основными препаратами для лечения ХМЛ явились гидроксимочевина, цитарабин, бусульфан и интерферон- α . С их помощью удавалось получить не только гематологические (отсутствие клинических симптомов и признаков заболевания в общем анализе крови и костном мозге), но и цитогенетические (отсутствие мутации *BCR/ABL1*) ремиссии. Однако ремиссии имели кратковременный характер, исчезновение мутантного гена отмечалось в небольшом проценте случаев. Основной целью такой терапии был перевод из фазы акселерации в хроническую фазу, возможно долгое продолжение хронической фазы, недопущение прогрессирования заболевания. Внедрение в практику метода алло-ТГСК позволило добиться значительных успехов в лечении ХМЛ. Было показано, что проведение ТГСК от HLA-совместимого родственного донора (брата или сестры) в начале хронической фазы заболевания позволяет достичь излечения у 87 % детей. Несколько худшие результаты показал опыт ТГСК во время фазы акселерации и бластного криза, проведения ТГСК от неродственного и/или HLA-несовместимого донора, а также в поздние сроки от момента постановки диагноза, на фоне консервативного лечения.

Новые возможности в лечении ХМЛ появились после внедрения в начале XXI в. в клиническую практику ингибиторов *BCR/ABL1*-тирозинкиназы, первым среди которых является препарат таргетной терапии иматиниб. В отличие от препаратов для консервативного лечения, подбиравшихся эмпирически, в данном случае используется молекулярный механизм действия, направленный на ключевое звено в патогенезе заболевания – патологическую *BCR/ABL1*-тирозинкиназу. Именно этот фермент является субстратом химерного гена *BCR/ABL1* и запускает процессы бесконтрольного деления клеток, сбой в системе репарации ДНК. Лечение иматинибом позволяет у большинства больных достичь стойкого полного гематологического и цитогенетического ответа.

Однако с течением времени у ряда больных развивается резистентность к препарату, что ведет к быстрому прогрессированию болезни. Для преодоления устойчивости к иматинибу переходят на ингибиторы тирозинкиназы следующих поколений. В настоящее время в практику введено несколько поколений препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы: дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб. Также разрабатываются препараты с другими молекулярными мишенями патогенеза ХМЛ, которые в будущем позволят сделать терапию ХМЛ разнонаправленной.

Лечение больных в хронической фазе и в фазе акселерации в основном отличается используемыми дозами препаратов. В фазу бластного криза, когда заболевание напоминает картину острого лейкоза, проводится высокодозная ПХТ с использованием схемы лечения для острых лейкозов, в зависимости от преобладающего клона бластных клеток. Мировой опыт показывает, что у больных, у которых отмечались продвинутые фазы болезни (акселерация или бластный криз), не существует альтернативы ТГСК после предварительного консервативного лечения, хотя в эти периоды течения заболевания ТГСК дает значительно меньший эффект по сравнению с результатами ее применения у больных в хронической фазе.

Прогноз

При целенаправленной терапии ингибиторами тирозинкиназы и тщательном мониторинге заболевания частота развития фазы акселерации и бластной фазы снизилась, а общая 10-летняя выживаемость при ХМЛ составляет 80–90 %.

Рекомендуемая литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза / под ред. В.Г. Савченко // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 294–316.
2. Лейкозы у детей / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.

ГЛАВА 8 ДЕРМАТОЛОГИЯ

8.1. Пропедевтика заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки у детей

8.1.1. Развитие, возрастные особенности кожи и жировой клетчатки у детей и их клиническое значение

Кожа состоит из двух основных слоев: эпидермиса и дермы (собственно кожа); под дермой располагается гиподерма (подкожная жировая клетчатка, ПЖК).

Эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий и состоит из 5 слоев: базального, шиповатого, зернистого, блестящего и рогового. Границей между эпидермисом и дермой служит базальная мембрана.

Дерма является соединительнотканной основой, в которой заключены волосяные сосочки, кровеносные и лимфатические сосуды, сальные и потовые железы, нервные окончания.

Гиподерма состоит из рыхлой соединительной ткани, заполненной жировыми дольками, состоящими из белых и бурых липоцитов.

Кожа

Внутриутробное развитие. Эпидермис и придатки кожи (волосы, ногти, потовые и сальные железы) развиваются из наружного зародышевого листка (эктодермы), а соединительнотканьные слои (дерма) – из мезенхимы (дерматомеров). Эпителий закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития, когда эктодерма разделяется на нейроэктодерму и эпидермис.

На этом этапе эпителий состоит из одного слоя плоских клеток. На 5–7-й неделе он приобретает двуслойную структуру. Позже из внутреннего (базального, зародышевого слоя) путем дифференцировки образуются остальные слои, и к 3-му месяцу гестации эпителий становится многослойным, в его наружных слоях начинаются процессы ороговения. Начиная с 20-й недели определяется зернистый слой, клетки которого содержат гранулы кератогиалина. На 22–24-й неделе начинается синтез ФЛГ, способствующего агрегации кератина.

Мутации в гене ФЛГ являются фактором нарушения регуляции эпидермального барьера, что играет роль в патогенезе аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита (АтД, см. параграф 6.4). Кальций-зависимый фермент трансглутаминаза I в кератиноцитах рогового слоя способствует формированию связей между различными белками (инволюкрин, ФЛГ и др.) с образованием компактного непрозрачного покровного слоя. Мутации в гене трансглутаминазы I – одна из причин ламеллярного ихтиоза. К моменту рождения дифференцировка слоев кожи завершается. На 2–3-м месяце гестации закладываются зачатки волос, сальных и потовых желез, ногтей. В мезенхиме начинает формироваться густая сеть кровеносных сосудов, в которых появляются очаги кроветворения; на 5-м месяце внутриутробного развития кроветворение в коже прекращается. Пролонгация присутствия очагов экстрамедуллярного кроветворения до рождения ребенка проявляется в виде симптома «черничной сдобы» (англ. – blueberry muffin baby), характеризующегося наличием пурпурных (цвет от синевато-красного до фиолетового) пятен, папул и узелков, которые на 1–2 мм возвышаются над уровнем кожи. Данный симптом является результатом внутриутробных инфекций, гематологических (наследственный сфероцитоз, гемолитическая болезнь плода и новорожденного), онкологических заболеваний (нейробластома,

врожденные лейкоз, рабдомиосаркома), гистиоцитоза из клеток Лангерганса, системной красной волчанки (СКВ).

Предшественники меланоцитов мигрируют из нервного гребня и заселяют эпидермис в течение I триместра беременности. Локализуются меланоциты в базальном слое эпидермиса. К рождению их количество достигает приблизительно $15\,000/\text{мм}^3$. Синтез меланина начинается с 3–4-го месяца внутриутробного развития. У светлокожих людей в одном меланоците содержится 10–12 меланосом, у темнокожих – от 450 до 600. У новорожденных, в том числе у детей темнокожих рас, видимая пигментация кожи проявляется в течение первых месяцев жизни. При нарушении синтеза меланина развивается альбинизм.

Кожный покров позволяет судить о сроке внутриутробного развития. Начиная с 20-й недели гестации все тело плода покрыто пушковыми волосами, или *лануго* (лат. *lanugo* – пух, пушок) – это первичное эмбриональное оволосение. Лануго выполняют защитную функцию, задерживая казеозную смазку на поверхности кожного покрова. С 33-й недели гестации лануго начинает постепенно исчезать – сначала на лице, затем на туловище и конечностях. К 40-й неделе пушковые волосы остаются только в области лопаток, а к 42-й неделе, как правило, полностью исчезают. Недоношенные дети могут родиться с довольно густым покровом первичных пушковых волос. Борозды на коже подошв появляются с 32–34-й недели внутриутробного развития; к 40-й неделе вся стопа плода исчерчена бороздами.

Возрастные морфологические особенности. Эпидермис у детей тоньше, чем у взрослого. Базальный слой у новорожденных выражен хорошо и представлен двумя видами клеток: базальными и меланоцитами. Вследствие недостаточного образования меланина в меланоцитах кожа у новорожденных более светлая; у детей негроидной расы имеет красноватый оттенок. Зернистый, блестящий, шиповатый слой

у детей выражены слабо, поэтому кожа у новорожденных выглядит более прозрачной, имеет розоватый цвет. В клетках зернистого слоя у новорожденных отсутствует кератогиалин, придающий коже белую окраску. Роговой слой у новорожденных тонкий и состоит из 2–3 рядов ороговевших клеток. Структура клеток эпидермиса у детей более рыхлая, отмечается более высокое содержание воды, что создает впечатление большей толщины данного слоя. Так, у взрослого в коже содержится 6 % воды, у новорожденного – до 17 % , в основном в виде внеклеточной жидкости. Высокое содержание воды и обильное кровоснабжение являются факторами, обеспечивающими хороший тургор тканей.

Поверхность кожи новорожденного покрыта секретом с рН, близким к нейтральному (рН 6,3–5,8). Уже в течение первого месяца жизни величина рН значительно снижается и достигает 3,8, что сопровождается существенным усилением бактерицидных свойств кожи.

Граница между эпидермисом и дермой у детей неровная, извилистая. Вследствие слабого развития разделяющей их базальной мембраны эпидермис может легко отслаиваться от дермы, чем объясняется легкость возникновения эпидермолиза в местах давления, трения, а также при стрепто- и стафилодермии.

Дерма у детей имеет преимущественно клеточную структуру; у взрослых же структура дермы волокнистая, с малым количеством клеточных элементов. Гистологическое строение дермы приближается к таковому взрослых приблизительно к 6 годам, однако коллагеновые волокна еще долго остаются тонкими, а эластические волокна развиты слабо. В табл. 8.1 представлена морфологическая характеристика кожи доношенного новорожденного ребенка и взрослого человека.

Площадь поверхности кожи у новорожденного ребенка в среднем составляет 0,25 м², у ребенка в возрасте 1 года – 0,43 м², у взрослого – 1,75 м².

Таблица 8.1

Различия строения кожи у доношенного новорожденного ребенка и взрослого человека [по Хегеру П., 2013]

Критерий	Зрелый новорожденный	Взрослый человек
Толщина всего кожного покрова	1,2 мм	2,1 мм
Толщина эпидермиса	40–50 мкм	50–60 мкм
Толщина рогового слоя	9–10 мкм	10–15 мкм
Количество слоев роговых клеток	10–12 слоев	не менее 15 слоев*
Меланоциты	Нормальное количество клеток	Нормальное количество клеток, с возрастом уменьшается
Выработка меланина в меланоцитах	В небольших количествах	Достаточная
Пучки коллагеновых волокон в сетчатой дерме	Средние	Крупные
Эластические волокна в сетчатой дерме	Волокна очень маленькие, их структура незрелая	Волокна крупные со зрелой структурой
Подкожная жировая клетчатка	Развита хорошо, присутствует бурая жировая ткань	Развита хорошо, в основном белая жировая ткань

* На ладонной и подошвенной поверхности > 100 слоев.

Возрастные функциональные особенности. Кожа выполняет многообразные функции, которые имеют свои особенности у детей, в особенности у новорожденных и младенцев.

1. Защитная функция. Кожа представляет собой защитный орган благодаря прочности и способности выдерживать растяжение, давление и сжатие. У детей эта функция выражена значительно слабее: кожа более ранима, имеет склонность к мацерации, частому инфицированию в связи с недостаточной кератинизацией рогового слоя, его тонкостью, а

также вследствие незрелости местного иммунитета. Кожа у детей более сухая, имеет выраженную склонность к шелушению вследствие физиологического паракератоза и более слабого функционирования железистого аппарата. Указанные особенности делают кожу детей ранимой и склонной к развитию воспаления, а также лежат в основе частых в данном возрасте изменений кожи, таких как эритема, опрелости, себорейный дерматит и др. Даже минимальные щелочные свойства мыла могут легко вызвать мацерацию кожи, а затем и ее воспаление, – с этим связаны рекомендации об использовании детского мыла с нейтральным рН.

2. Дыхательная функция. Интенсивность кожного дыхания у детей во много раз выше, чем у взрослых. В связи с этим кожа ребенка требует более тщательного ухода, особенно в первые месяцы жизни.

3. Терморегуляторная функция. Регуляция температуры тела за счет кожи (около 80 % теплоотдачи) несовершенна у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Дети склонны как к перегреванию, так и переохлаждению из-за большой площади поверхности тела и хорошо развитой сети сосудов и вместе с тем несовершенства регуляции сосудистого тонуса и кровотока в коже. Потери тепла и жидкости у детей происходят в основном за счет испарения.

4. Резорбционная функция кожи у детей выражена значительно из-за тонкого рогового слоя и обилия сосудов. Вследствие этого некоторые лекарственные препараты для местного применения (кремы, мази, пасты) могут оказывать системное действие на организм ребенка, что необходимо учитывать при их применении. У ребенка через кожный покров также легко проникают вода и токсические вещества.

5. Кожа является сложным *органом чувств*. В ней заложены многочисленные и разнообразные рецепторы, воспринимающие раздражения, идущие извне, поэтому кожа играет исключительную роль в процессе приспособления ребенка к условиям внешней среды. Многие рефлексy новорожденных

вызываются при прикосновении к коже. Новорожденный ребенок узнает мать с помощью тактильного восприятия.

6. Синтетическая функция. Кожа является местом образования ферментов, биологически активных веществ, витамина D. Так, у ребенка с белой кожей во время прогулки в ясную солнечную погоду с каждого сантиметра площади кожи, не прикрытой одеждой, образуется в течение часа около 6 МЕ витамина D₃.

7. Выделительная функция кожи связана с потоотделением: с потом из организма удаляются соли, продукты обмена, жидкость, что также играет роль в терморегуляции организма. У детей младшего возраста функция потоотделения развита недостаточно; потовые железы начинают полноценно функционировать только к периоду полового созревания. Несовершенство многих функций кожи, в первую очередь функций защиты, терморегуляции и выделения, диктует необходимость создания особых условий гигиенического содержания и ухода за детьми.

Микробиом кожи. Первичная колонизация кожи у новорожденных зависит от типа родоразрешения. При родах через естественные родовые пути колонизация происходит бактериями из влагалища матери, при родах кесаревым сечением – с кожи матери. Относительная плотность микроорганизмов кожи меняется в период полового созревания, когда повышенный уровень половых гормонов стимулирует функцию сальных желез. Среда кожи в постпубертате способствует размножению липофильных бактерий (*Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.*), грибов *Malassezia spp.*, в то время как у детей до полового созревания на коже более распространены *Firmicutes spp.*, *Bacteroidetes spp.*, *Proteobacteria spp.* В связи с этим частота случаев стафилококкового АТД снижается у детей к периоду полового созревания, а число кожных инфекций, вызванных *Malassezia spp.*, увеличивается у взрослых.

Придатки кожи

К придаткам кожи относятся волосы, ногти, а также потовые и сальные железы.

Внутриутробное развитие. Придатки кожи развиваются из первичных эпителиальных зародышевых клеток. Ногти представляют собой измененный эпидермис (не содержит зернистого и стекловидного слоев). Ногти появляются на 5-й неделе внутриутробного развития. Зачатки, из которых образуются волосы и сальные железы, возникают на 5–7-й неделе внутриутробного развития и представляют собой продукт дифференциации клеток базального слоя эпидермиса.

Возрастные морфологические особенности. Волосы. Волосы на голове у здоровых доношенных новорожденных могут быть разной длины и цвета, что не определяют дальнейшую пышность волосяного покрова. В первые 2 года жизни волосы растут медленно. Толщина волос на голове существенно увеличивается с возрастом. Окончательно структура волос формируется к 7 годам. У детей наблюдается быстрый рост *ресниц*. Если у новорожденных детей они малы и слабо развиты, то уже к 5-летнему возрасту достигают такой же длины, как и у взрослых, чем и объясняется выразительность и красота лица у детей этого возраста.

Ногти. У доношенных новорожденных детей ногти полностью покрывают ногтевое ложе, что является одним из критериев зрелости. У недоношенного ребенка ногти не доходят до конца дистальной фаланги.

Потовые железы. Потовые железы начинаются развиваться с 8-й недели внутриутробного периода, в первую очередь на ладонях и подошвах. Общее количество потовых желез к моменту рождения такое же, как у взрослого человека. Поэтому по мере роста ребенка количество потовых желез на единицу поверхности тела прогрессивно уменьшается. Однако морфологически их формирование к моменту рождения

еще не завершено, в частности, выводные протоки развиты недостаточно, с чем связано несовершенство потоотделения. По мере созревания структуры потовых желез и вегетативной нервной системы меняется порог потоотделения: так, у 2-недельного ребенка потоотделение начинается при температуре воздуха 35 °С, а у ребенка 2,5 месяцев жизни – при температуре воздуха 27–28 °С. Соответствие потоотделения смене температуры воздуха формируется в течение первых 7 лет жизни.

Выделяют два вида потовых желез: апокриновые (при секреции происходит отделение апикальных участков клеток) и эккриновые (выделение секрета не сопровождается повреждением клетки). Начиная с 3–4-месячного возраста активизируется функция эккриновых потовых желез. Формирование выводных протоков эккриновых желез начинается на 5-м месяце внеутробной жизни, а заканчивается после 7 лет. Раньше начинают функционировать потовые железы на лбу и волосистой части головы, затем на коже груди и спины. Апокриновые железы развиваются на более раннем этапе эмбрионального развития, на 16–22-й неделе гестации, в первую очередь на ладонях и подошвах. Однако у детей раннего возраста они не функционируют; начало их активности проявляется только после 8–10 лет. Секрет апокриновых желез обуславливает особенности запаха кожного покрова.

Сальные железы. Сальные железы распространены по всей коже, за исключением ладоней и подошв. Они полностью оформляются морфологически и начинают функционировать уже на 7-м месяце внутриутробного развития и гистологически не отличаются от структуры сальных желез у взрослых. Сальные железы могут перерождаться в кисты, особенно на коже носа, формируя мелкие, самостоятельно регрессирующие бело-желтые образования – *милиумы* (от лат. *milium* – просо), являющиеся проявлением неонатальной адаптации (см. параграф 2.2, том 1; рис. 8.1, см. вклейку). Возрастные

циклы активности и заболевания сальных желез обсуждаются в параграфе 8.3.

При рождении кожа ребенка покрыта серо-белесоватой жирной вязкой массой – **сыровидной, или первородной, смазкой** (лат. *vernix caseosa*), которая формируется в последнем триместре беременности. Она на 80 % состоит из воды, а также липидов, белков и слущенного эпидермиса. Липиды первородной смазки образуются в клетках эпидермиса и в сальных железах и содержат холестерол, церамиды, фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты. В состав первородной смазки также входят антибактериальные пептиды, аналогичные антимикробным пептидам грудного молока, которые играют защитную роль как до, так и после рождения. *Vernix caseosa* внутриутробно защищает кожу от мацерации амниотической жидкостью, важна ее роль в адаптации новорожденного к жизни в воздушной среде. Смазка взаимодействует с развивающимся эпидермисом, гидроизолирует его поверхность и способствует внутриутробному ороговению. Наиболее выражена на коже лица, ушных раковин, в подмышечных областях и на пояснице. У здорового новорожденного первородная смазка отделяется от кожи в течение 1–2-х недель. У переносенного ребенка количество сыровидной смазки уменьшено, из-за чего может возникнуть мацерация кожи.

Жировая клетчатка

Внутриутробное и постнатальное развитие. Во внутриутробном развитии жировой ткани наблюдается следующая этапность: 1) образование рыхлой соединительной ткани; 2) ангиогенез с конденсацией мезенхимы; 3) дифференцировка мезенхимальных клеток в звездчатые преадипоциты внутри сосудистого матрикса; 4) образование первичных жировых скоплений (долек); 5) образование окончательных

жировых долек, изолированных одна от другой перегородками соединительной ткани.

До 14-й недели внутриутробного развития на месте будущей жировой ткани обнаруживаются островки рыхлой соединительной ткани из аморфного вещества и волокон. Родоначальниками клеток жировой ткани являются адипобласты, не содержащие ферментов, необходимых для накопления липидов. Следующая стадия дифференцировки – преадипоциты, имеющие вдвое большие размеры и уже содержащие жировые включения в цитоплазме. Зрелые белые адипоциты имеют одно большое жировое включение, которое смещает ядро к периферии.

Формирование жировой ткани начинается при достижении плодом массы 125 грамм, а полное завершение ее клеточной дифференцировки происходит при массе плода 625 грамм, т.е. II триместр беременности является критическим периодом для формирования жировой ткани. В конце внутриутробного развития и в течение первого года жизни ребенка увеличение жировой ткани происходит за счет количества жировых клеток. Предполагается, что после года жизни количество адипоцитов не увеличивается, происходит накопление жира в уже существующем пуле. Отложение жира наиболее интенсивно происходит после 34-й недели гестации и продолжается до 9-11 месяцев жизни ребенка. Этот период можно назвать «физиологическим ожирением», он совпадает с визуально определяемым округлением фигуры ребенка. Необходимость в накоплении жировой ткани у детей связана с огромной потребностью в пластических жирах для интенсивно развивающихся головного, спинного мозга, растущих нейронов и других органов и тканей.

Можно предполагать, что особые негативные последствия в виде повышенного риска ожирения связаны с избыточностью питания именно в раннем возрасте, когда идет увеличение количества жировых клеток. Однако убедительных

эпидемиологических данных, подтверждающих это положение, к настоящему времени нет. Из детей, имеющих ожирение в раннем возрасте, не более 25–30 % сохраняют его до пубертатного периода.

Периоды наибольшего накопления жировой массы – 1–3-й годы жизни и период полового созревания. В период полового созревания появляются и полоспецифические особенности распределения жировой ткани: у мальчиков больше в верхней половине туловища и вокруг всех внутренних органов, у девочек – больше в нижней половине тела и в ПЖК. У девочек малая выраженность мышечного рельефа тела и округлость форм объясняются тем, что более 70 % жировой ткани приходится на подкожный жир, в то время как у мальчиков в норме подкожный жировой слой составляет около 50 % общей жировой массы тела. Избыточное отложение жира влияет на сроки полового созревания, причем у мальчиков – как в сторону ускорения, так и в сторону замедления.

С возрастом происходят изменения состава жировой ткани. У новорожденного на собственно жир приходится только 36 %, к первому году жизни жир составляет уже 56 %, а у взрослых – от 60 до 90 % состава жировой ткани. Соответственно изменяются и соотношения различных компонентов жировой ткани – рыхлой соединительной ткани и адипоцитов.

Для жирнокислотного состава жира новорожденного характерен большой удельный вес насыщенных тугоплавких жирных кислот (пальмитиновая, стеариновая) по сравнению с этим показателем у детей более старшего возраста и взрослых, что свидетельствует о преимущественном синтезе этих жирных кислот из углеводов. Когда температура кожи понижается ниже точки плавления жира, происходит кристаллизация. Эта биохимическая особенность является предпосылкой для развития таких патологических состояний, как некроз ПЖК, склерема и склередема новорожденных; холодовой паникулит; обуславливает более плотный тургор мягких тканей у детей грудного возраста.

К моменту рождения ПЖК более развита на лице, конечностях, груди, спине по сравнению с другими областями. В этих областях жировой слой достигает максимального развития к 6-й неделе, на животе – к 4–6-му месяцу.

Возрастные морфофункциональные особенности.

У новорожденных и грудных детей подкожная жировая ткань отличается рядом особенностей:

1) адипоциты мельче и содержат ядра, по мере роста размер клетки увеличивается, а ядра – уменьшается;

2) отношение подкожного жирового слоя у детей 1 года жизни к массе тела больше, чем у взрослых, что объясняет округлые формы тела детей;

3) в грудной, брюшной полостях, забрюшинном пространстве скопление жировой клетчатки почти отсутствует (появляется только к 5-7 годам), чем объясняется легкая смещаемость внутренних органов (например, почек);

4) сохранение у новорожденных и грудных детей очагов кроветворения в жировой ткани;

5) наличие скоплений бурой жировой ткани.

Бурая жировая ткань. Отличия бурых и белых адипоцитов представлены в табл. 8.2.

Таблица 8.2

Сравнительная характеристика белых и бурых адипоцитов

Показатель	Белый адипоцит	Бурый адипоцит
Цвет	Белый	Бурый
Размер клетки	Большой	Малый
Митохондрии	Одна	Большое количество
Ядро	Смещено к периферии	Расположено центрально
Жировые вакуоли	Одна большая жировая вакуоль	Множество мелких жировых включений (вакуолей) в цитоплазме
Состав клетки	В основном триглицериды	Жирные кислоты (большое количество), триглицериды
Функция	Защитная, запасы энергии	Термогенез

Бурую жировую ткань впервые описал К. Гесснер в XVI в. и охарактеризовал ее как «ни жир, ни плоть». В настоящее время установлено различное происхождение белой жировой ткани (из боковой мезодермы) и бурой жировой ткани (миобластное происхождение из параксиальной мезодермы). Основной функцией бурой жировой ткани является **несократительный термогенез**, максимальная выраженность которого приходится на первые дни жизни младенца. Несократительный термогенез – это теплопродукция, не связанная с мышечным сокращением, но обусловленная увеличением интенсивности обмена веществ, а значит, и увеличением потребления организмом кислорода. Окисление жирных кислот в бурой жировой ткани происходит без значимого синтеза макроэргов (в частности АТФ) в результате разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях с максимально возможным образованием теплоты. За счет этих процессов уровень теплопродукции в организме может увеличиться в 3 раза по сравнению с уровнем основного обмена (50 грамм бурого жира могут обеспечить 20 % обмена энергии). Термогенез в бурой жировой ткани активируется через индукцию специфического белка термогенина, осуществляемую с помощью катехоламинов и гормонов щитовидной железы. Этот факт может быть одним из объяснений склонности к гипотермии недоношенных детей, у которых указанные гормоны вырабатываются недостаточно (транзиторный вторичный гипотиреоз, обусловленный незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы), запасы бурой жировой ткани незначительны. Бурая жировая ткань хорошо иннервирована: на бурых адипоцитах находится большое количество норадреналиновых рецепторов, симпатические норадренергические нервные окончания.

Бурый жир появляется и начинает интенсивно накапливаться, начиная с 4–5-го месяца внутриутробного развития. Наибольшие его скопления находятся вокруг мышц и кровеносных сосудов шеи, на щеках (комочки Биша), вокруг щитовидной и паращитовидных желез, в аксиллярной области,

супраилеоцекальной зоне и вокруг почек. Меньшие по размеру участки обнаруживаются в межлопаточном пространстве, в области трапецевидной и дельтовидной мышц, а также вокруг магистральных сосудов. Васкуляризация бурой жировой ткани в 4–6 раз больше по сравнению с белой жировой тканью. У доношенного новорожденного общее количество бурого жира составляет от 30 до 80 грамм, или 1–3 % массы тела; эти запасы могут обеспечить ребенку защиту от умеренного охлаждения на 1–2 дня. С возрастом содержание бурой жировой ткани уменьшается, также снижается ее способность к теплопродукции. У детей, подвергшихся длительному охлаждению, бурая жировая ткань может полностью исчезнуть. При голодании сначала уменьшается количество белой жировой ткани, и только при больших сроках и степенях голодания исчезает бурый жир. Именно поэтому у дистрофичных детей резко увеличивается склонность к охлаждению.

8.1.2. Методика обследования и семиотика поражений кожи и подкожной жировой клетчатки

Кожа является индикатором возраста внутриутробного развития, маркером многих инфекционных и неинфекционных заболеваний. Любая патология в детском возрасте приводит к ее выраженным изменениям, поэтому при исследовании любой системы всегда особо тщательно необходимо оценивать состояние кожного покрова. Оценка состояния жировой ткани также очень важна, так как жировая ткань участвует в накоплении и хранении энергетических субстратов, терморегуляции, механической защите органов, метаболизме ряда веществ, в частности половых гормонов, а также продуцирует ряд гормоноподобных веществ, цитокинов, оказывает влияние на чувствительность к инсулину, иммунную, репродуктивную функции и др.

Анамнез

Основные составляющие анамнеза в детской дерматологии представлены в табл. 8.3.

Таблица 8.3

Основные составляющие анамнеза в детской дерматологии [по Хегеру П., 2013]

Анамнез	Вопросы	Значимость
Семейный анамнез	<ul style="list-style-type: none">• Кровное родство родителей• Наследственные заболевания• Предрасположенность к атопии	<ul style="list-style-type: none">• Генодерматозы• Атопические заболевания
Перинатальный анамнез	<ul style="list-style-type: none">• Инфекции в период беременности• Течение родов• Преждевременный разрыв плодного пузыря, зеленые околоплодные воды• Способ родоразрешения• Оценка по шкале Апгар	<ul style="list-style-type: none">• Врожденные инфекции• Некроз подкожной жировой клетчатки после перинатальной асфиксии• Слабость родовых схваток при дефиците стероидосульфатазы
Анамнез у детей в грудном возрасте	<ul style="list-style-type: none">• Продолжительность грудного вскармливания• Вид питания• Физическое и нервно-психическое развитие• Время появления первых кожных симптомов	<ul style="list-style-type: none">• Пищевая аллергия и непереносимость продуктов питания• Нарушения развития при дефектах обмена веществ, целиакии• Дифференциальный диагноз себорейной и атопической экземы
Анамнез у детей старше года	<ul style="list-style-type: none">• Фоточувствительность• Прием фотосенсибилизирующих медикаментов• Контакт с шерстью животных и растениями	<ul style="list-style-type: none">• Фотодерматозы• Аллергические заболевания• Дерматофития гладкой кожи и волосистой части головы

При обнаружении патологических симптомов со стороны кожи (изменение ее окраски, наличие сыпи, рубцов, шелушения, нарушения целостности кожного покрова и т.д.) важно оценить следующие показатели:

- время появления обнаруженных изменений;
- их внешний вид, трансформацию (эволюцию) с течением времени (в динамической оценке кожных изменений могут помочь фотографии пациента, сделанные с помощью мобильных устройств);
- первоначальную локализацию и характер распространения по телу;
- наличие сопутствующих симптомов, таких как зуд, боль, покалывание;
- факторы, с которыми родители или сами пациенты связывают появление изменений (прием пищи, лекарственных препаратов, заболевание);
- время начала основного заболевания или воздействия вышеуказанных факторов, с которыми могут быть связаны обнаруженные изменения;
- наличие общих симптомов (лихорадка, нарушение сна, аппетита, вялость, беспокойство), а также симптомов со стороны других органов и систем, энантемы;
- контакты с инфекционными больными с учетом продолжительности инкубационного периода предполагаемого заболевания;
- наличие схожих симптомов у членов семьи, контактных лиц;
- возникновение подобных изменений ранее;
- какие применялись методы лечения и эффект от них;
- есть ли у пациента хронические заболевания, аллергия;
- принимает ли пациент регулярно какие-либо препараты;
- сведения о профилактических прививках, склонности к аллергии, о путешествиях, контактах с животными;

– имеется ли у пациента риск венерических заболеваний (подростки).

Важным симптомом кожных заболеваний является **зуд**. Сильным зудом сопровождаются крапивница (см. параграф 6.3), АТД (см. параграф 6.4), чесотка, лекарственная аллергия. Причинами генерализованного зуда без кожного заболевания могут быть гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, холестаза, железодефицитная анемия, лимфома, лекарственная гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, паразитарные и глистные инвазии, психогенные причины, сухость кожи. Острицы обуславливают зуд в области заднего прохода. При контактном аллергическом дерматите беспокоит жжение.

Осмотр

Крайне важным для корректной оценки осматриваемой области является обеспечение достаточного освещения; желательно проводить осмотр при дневном свете. Осмотр необходимо проводить сверху вниз, начиная с кожи волосистой части головы, шеи, затем осматривают туловище, зоны естественных складок, паховую и ягодичную области, после чего приступают к осмотру конечностей с тщательным обследованием ладоней, подошв, межпальцевых промежутков.

При осмотре необходимо оценивать:

- цвет кожи и видимых слизистых оболочек;
- состояние придатков кожи (ногтей, волос);
- наличие сыпи, ее характер, локализацию, размер и количество элементов, их форму, цвет, время проявления (см. параграф 8.1.3);
- особенности расположения множественных поражений (элементы могут располагаться рассеянно, группами, кластерами, линейно, выделяют зостериформное расположение элементов, также они могут сливаться);

- наличие венозной сети и ее локализацию;
- состояние кожных складок;
- у новорожденных – состояние пупочной ранки (наличие геморрагической корочки, отделяемого из пупочной ранки, состояние кожи вокруг пупка).

Кожа. Нормальная кожа ребенка имеет так называемый **физиологический цвет**, который зависит от этнической принадлежности: бледно-розовая окраска – у представителей европеоидной расы, смуглая – у монголоидной, темного цвета – у представителей негроидной расы.

Яркая **гиперемия** кожи наблюдается как физиологическое явление у новорожденных первых дней жизни – это физиологическое явление (простая эритема). От простой эритемы необходимо отличать токсическую эритему, также пограничное состояние новорожденных (см. параграф 2.2, т. 1; рис. 8.2, см. вклейку). У старших детей гиперемия кожи возникает под влиянием психического, физического напряжения, повышенной температуры воздуха. Местной гиперемией сопровождаются ожоги, артриты, инфильтрированные раны.

Диффузная **бледность** кожного покрова может указывать на недостаточное кровенаполнение периферических сосудов, в том числе при их временном спазме под влиянием стрессовых факторов. Бледность кожи отмечается при различных видах анемий, при острой сердечной недостаточности. Чрезмерную бледность выявляют в тех местах, где минимальна естественная пигментация кожи и лучше поверхностное кровоснабжение (конъюнктивы, язык, слизистые оболочки ротовой полости, ладонные складки). Самый достоверный физикальный признак анемии – бледность конъюнктивальной каймы. Отличить конституциональную бледность кожи от бледности вследствие анемии позволяет оценка цвета ушных раковин, которые при конституциональной бледности будут розовыми.

Цианоз кожи развивается в результате повышенного содержания гемоглобина с синеватым оттенком (дезоксигемоглобина) в поверхностных сосудах кожи при тяжелой

дыхательной и сердечной недостаточности. В редких случаях это метгемоглобин вследствие отравления угарным газом, нитратами (кровь при этом приобретает бледно-лиловый цвет) или другие патологические формы гемоглобина. У пациентов с центральным цианозом губы, язык, слизистая оболочка подъязычной области, кожа кистей и стоп приобретают синюшный оттенок. Лучше всего взаимосвязь между степенью десатурации и оттенком кожи видна при оценке состояния кожи губ и слизистой оболочки щек. Для появления центрального цианоза необходимо минимальное абсолютное содержание дезоксигемоглобина в артериальной крови $\geq 2,38$ г/дл или $SpO_2 \leq 80\%$ и $PaO_2 \leq 45$ мм рт. ст. у пациентов с нормальным содержанием гемоглобина. Отсутствие центрального цианоза значительно снижает вероятность такой тяжелой гипоксемии. При полицитемии цианоз развивается быстрее, чем при анемии. При периферическом цианозе (акроцианоз) синеют кисти и стопы, а цвет слизистой оболочки ротовой полости, кожного покрова другой локализации не изменяется. При согревании конечностей периферический цианоз обычно уменьшается, так как нормализуется кровоток. Основными причинами периферического цианоза являются низкий сердечный выброс, поражения артерий и вен. Акроцианоз – нормальное состояние у новорожденных в первые 24–48 часов жизни. Цианоз только верхней или нижней половины туловища у новорожденных может быть связан с транспозицией магистральных артерий, открытым артериальным протоком соответственно. Интермиттирующий цианоз у новорожденных чаще связан с неврологическими расстройствами. Периорбитальный цианоз сопутствует гипертрофии аденоидных вегетаций.

Диффузная желтая окраска кожи наблюдается при желтухах различной этиологии. Желтуха выявляется у 70–80 % взрослых пациентов с уровнем билирубина в сыворотке крови выше 2,5–3,0 мг/дл, у 83 % с уровнем выше 10 мг/дл и у 96 % при уровне билирубина выше 15 мг/дл.

В первую очередь обычно появляется иктеричность или субиктеричность склер, нижней поверхности языка и мягкого неба. Окраска кожных покровов при желтухе может иметь различные оттенки: лимонно-желтый – при гемолитической анемии, зеленоватый – при механических желтухах, оранжевый – в начальных стадиях заболеваний, когда билирубин только начинает накапливаться в коже. У пациентов с желтухой расширение вен брюшной стенки, пальмарная эритема, сосудистые звездочки и асцит повышают вероятность заболевания печени с поражением гепатоцитов. Ложная желтуха (псевдожелтуха, каротиновая желтуха) развивается вследствие накопления в коже пигментов (каротинов) при длительном и обильном употреблении в пищу моркови, свеклы, апельсинов, мандаринов, тыквы, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов. При ложной желтухе, в отличие от истинной, окрашиваются только кожные покровы, склеры же цвет не меняют.

Значительно реже у детей можно встретить **бронзовую окраску кожи**, например, при хронической надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона).

При гиповитаминозе РР (пеллагра, от итал. *pelle agra* – шершавая кожа) кожа имеет **грязный оттенок**.

Мраморная кожа является отражением общих сосудистых расстройств, проявляющихся пятнистым или сетчатым кружевным кожным рисунком на темно-красном фоне вследствие неравномерной вазодилатации венул и капилляров при охлаждении ребенка. Наиболее ярко сосудистый рисунок выявляется на конечностях. У доношенных новорожденных мраморность кожи является или признаком незрелости ребенка, или следствием переохлаждения, или симптомом поражения вегетативного отдела ЦНС. Данное состояние на пораженной конечности отмечается при акушерских параличах руки. Нередко наблюдается у детей с синдромом Дауна (трисомия 21), синдромом Эдвардса (трисомия 18). У пациентов в критическом состоянии холодные конечности и

мраморность конечностей повышают вероятность снижения сердечного выброса, свидетельствуя о недостаточной периферической перфузии, и ухудшают прогноз. Мраморную кожу необходимо дифференцировать от сетчатого ливедо – проявления заболеваний соединительной ткани и сосудов.

При оценке **венозной сети** описывают ее локализацию. Поверхностные кожные вены отчетливо выступают на голове при гидроцефалии, гипотрофии тяжелой степени. Резко выраженная венозная сеть на груди и венозные капилляры в межлопаточной области (симптом Франка) отмечаются при значительном увеличении бронхиальных и медиастинальных лимфатических узлов. Венозная сеть на передней брюшной стенке появляется при затруднении тока крови в портальной системе – при портальной гипертензии (симптом «головы медузы»).

Иногда кожные сосуды образуют так называемые **сосудистые звездочки (телеангиоэктазии)**. Они появляются при хронических заболеваниях печени, нередко в сочетании с красными «печеночными» ладонями и стопами. Ювенильные телеангиоэктазии у новорожденных – сосудистые невоспалительные пятна неправильной формы и различной величины красного цвета, образованные вследствие телеангиэктатического расширения капилляров. Стойкой дилатации сосудов способствуют сдавление кожного покрова при прохождении ребенка через родовые пути, влияние материнских эстрогенов. Отмечаются у 70 % новорожденных. Не выступают над поверхностью кожи. При надавливании гиперемия исчезает (этим отличается от гемангиомы), но затем цвет вновь восстанавливается. При плаче ребенка пятна становятся ярче. Располагаются преимущественно в области затылка (пятно Унны, «укус аиста»), верхнего века, лба. Лечение не требуется, исчезают самостоятельно в течение 1–1,5 лет жизни (рис. 8.3, см. вклейку).

Наряду с ювенильными телеангиоэктазиями состоянием, не относящимся к патологии у новорожденных, являются

монгольские пятна – врожденные пигментные пятна синесерого цвета, расположенные в дермальном слое. Как правило, монгольские пятна локализуются в области поясницы и крестца, реже лопаток и ягодиц у новорожденных от родителей ближневосточного, африканского и азиатского происхождения. Размер пятен различен и может достигать до 10 см и более. Исчезают самостоятельно к 4–7 годам, у некоторых детей остаются едва заметные пятна на всю жизнь. Среди детей монголоидной расы встречаются в 90 % случаев. Появление монгольских пятен связывают с неполным переходом меланоцитарных клеток из нервного гребня в эпидермис в процессе эмбриогенеза, часть из которых остается в дерме. Продуцируемый ими меланин и является причиной серо-синюшного окрашивания кожи (рис. 8.4, см. вклейку).

Отсутствие пигментации кожи наблюдается при альбинизме, который можно пропустить при рождении, так как пигментация кожи у большинства младенцев слабая. Пигментация кожи усиливается в первые месяцы жизни. Витилиго – это область депигментированной кожи, которая может наблюдаться при туберозном склерозе и аутоиммунных заболеваниях.

Пятна «кофе с молоком» – это пигментированные пятна диаметром более 1,5 см. Когда их число превышает 6, они могут свидетельствовать о нейрофиброматозе; для этого заболевания также характерны пигментные пятна (лентиго) в подмышечных областях.

Врожденные невусы («родимые пятна») – невоидные образования разнообразного характера (эпидермальные, меланоцитарные, сосудистые и т.д.). Цвет невуса (коричневый, красный, телесный и т.д.) будет зависеть от его происхождения (рис. 8.5, см вклейку). Остаются на всю жизнь. Существует наследственная предрасположенность к появлению невоидных образований. Единичные невусы рассматриваются как вариант нормы. При многочисленных систематизированных невусах требуется дополнительное обследование ребенка

с необходимостью исключить синдромы врожденных невусов и наследственные заболевания.

При осмотре в складках кожи можно выявить гиперемию и мацерацию – *опрелости*, которые часто обнаруживаются у детей с АтД, а также при отсутствии должного ухода за ребенком.

Небольшие *синяки* на лбу являются вполне обычным явлением у малышей, которые недавно приобрели навык ходьбы. Подобные небольшие синяки (их может быть до 20) часто встречаются на коленях и голенях дошкольников и школьников. Характерные места и внешний вид синяков, свидетельствующие о неслучайной травме, описаны в параграфе 1.3 (т. 1).

При обнаружении сыпи важно оценивать не только морфологию элементов, но и пальпаторно определять их консистенцию, плотность и другие тактильные характеристики, учитывать локализацию, которая может быть зависима от возраста, как, например, при АтД (см. табл. 6.19).

Волосы. При оценке волосяного покрова отмечают внешний вид волос, их жесткость, толщину/истончение, ломкость, необычный цвет, равномерность роста, обращают внимание на избыточный рост. К особенностям и патологическим состояниям волосяного покрова можно отнести:

– гипертрихоз (избыточное оволосение туловища и конечностей);

– гирсутизм (не свойственное возрасту и полу оволосение в андроген-зависимых зонах, в том числе рост бороды и усов);

– наличие раннего или нетипичного оволосения в области половых органов.

Чрезмерный рост волос (гипертрихоз, гирсутизм) может быть побочным эффектом некоторых лекарственных препаратов, в том числе фенитоина, диазоксида, миноксидила, циклоспорина и ГКС. Густые волосы на голове при рождении –

норма, но это также может быть признаком врожденного гипотиреоза. Кустистые брови – признак мукополисахаридозов и синдрома Корнелии де Ланге. Длинные ресницы характерны для детей с хроническими заболеваниями легких. Курчавые волосы описаны в составе редкого синдрома Менкеса. Длинные «безжизненные» волосы иногда появляются при целиакии. Дети с синдромом Дауна обычно имеют прямые волосы. Полное отсутствие волос наблюдается при эктодермальной дисплазии (редкое состояние), а также как побочное действие цитотоксичных препаратов. Локальное отсутствие волос у ребенка может отражать либо алопецию, либо трихотилломанию (выдергивание волос). При алопеции область может быть полностью лысой; при трихотилломании обычно присутствуют короткие остатки и корни волос.

Чрезмерное выпадение волос с образованием участков облысения называется *алопецией*, которая может быть местной (региональной) или тотальной (включая отсутствие ресниц, бровей). Рост человеческих волос цикличен, включает три фазы цикла: анаген (фаза активного роста, длится обычно от 2 до 6 лет), катаген (короткая частичная фаза дегенерации, 10–14 дней) и телоген (фаза покоя и выпадения волос, длится от 3 до 4 месяцев). Каждый волосяной фолликул производит множество различных волосков в течение всей жизни. Начиная с зачатия и до годовалого возраста у ребенка происходит две смены волос. На 32–36-й неделе внутриутробного развития лануго начинают заменяться на веллос (первая смена волос у ребенка). Ребенок рождается с хорошо развитыми волосами на голове. В течение первого года жизни волосы меняются еще раз (вторая смена волос) и уже соответствуют структуре взрослых волос (терминальный тип). Вторая смена волос начинается в 3–6-месячном возрасте и представляет собой физиологическую алопецию, наиболее ярко проявляющуюся в затылочной области у младенцев. Данный тип алопеции проявляется в виде овальной или лентовидной формы очага выпадения волос на затылке у детей грудного возраста (рис. 8.6,

см. вклейку). Считается, что причиной данного типа алопеции является сочетание физиологического состояния, когда одновременно все волосики ребенка после рождения переходят в фазу телогена (покоя) и, возможно, локализованного давления на затылочную область во время сна новорожденного. Наиболее ярко транзиторное неонатальное выпадение волос отмечается на 8–12-й неделе жизни ребенка и особенно выражено у детей со светлым типом кожи. В дальнейшем синхронность неонатального роста (смены цикла роста) волос у ребенка постепенно утрачивается и волосы начинают выпадать в мозаичном порядке, не формируя заметных глазом очагов выпадения. Физиологическая алопеция младенцев – частое явление, не требующее лечения.

Гнездная плешивость возникает при некоторых тяжелых инфекционных и соматических, психических заболеваниях, а также при грибковом поражении волос, отравлении таллием или таллийсодержащими продуктами, в некоторых случаях при дерматитах энтерального происхождения (целиакии). Грибковое поражение волос, в частности грибами рода *Microsporium*, характеризуется появлением на коже волосистой части головы красноватых очагов, напоминающих воспаленные участки, хорошо отграниченные от здоровой кожи. Волосы над этими пятнами ломаются очень близко к корню, вследствие чего образуются как бы выстриженные участки.

Редкие, жесткие, ломкие волосы на голове могут наблюдаться при гипотиреозе. При педикулезе у корней волос можно обнаружить множественные песчинкообразные, плотно сидящие яйца паразитов, а также самих передвигающихся вшей.

Ногти. В норме ногти должны иметь розовый цвет, ровную поверхность и ровный край; плотно прилегать к ногтевому ложу; околоногтевой валик не должен быть гиперемированным, болезненным. Ногти могут изменяться как при их заболеваниях, так и в результате патологических процессов в других органах. Периферический цианоз ногтевого ложа – это

норма у новорожденных. При врожденной эктодермальной дисплазии ногти могут отсутствовать вообще, быть деформированными или недостаточно развитыми. Важно помнить, что кожа, зубы, волосы и ногти – это эктодермальные структуры, которые могут быть поражены при данной и подобных врожденных аномалиях. Воспалительный отек вокруг околоногтевого валика, покраснение кожи вокруг него характерны для паронихии. Повреждение ногтей в результате их постоянного обкусывания наблюдается при неврозе, состояниях психической напряженности. Ложкообразные ногти (койлонихии) наблюдаются при железодефицитной анемии. Потеря ногтя происходит при образовании гематомы ногтевого ложа (травматического происхождения), при порфирии (ногти приобретают красноватый оттенок), акродинии, дистрофической форме эпидермолиза. При осмотре ногтей необходимо оценить симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол» (см. параграф 4.1.2, т. 2). Белые поперечные линии на ногтях (лейконихия) можно увидеть при хронических гипоальбуминемических состояниях, таких как нефротический синдром и нарушения функции печени. Небольшие белые пятна на ногтях не указывают на дефицит кальция. Вдавления на ногтевых пластинах описаны при грибковых заболеваниях и псориазе. Для грибкового поражения ногтей характерны их деформация, появление на ногтях мелких ямок, ногти становятся мутными, желтыми, утолщаются, покрываются трещинами, иногда ноготь начинает отделяться от ногтевого ложа.

Подкожная жировая клетчатка. При осмотре подкожного жирового слоя определяют степень его развития, равномерность распределения жировой клетчатки. В процессе нормального роста существует несколько циклов «вытяжения – округления» тела, эти циклы чередуются у детей с интервалом 2,1 года. При голодании и различных заболеваниях уменьшение жирового слоя происходит сначала на животе, затем на конечностях и туловище и в последнюю очередь – на лице

(у детей грудного возраста исчезают скопления жировой клетчатки в щеках – комочки Биша).

Следует обращать внимание на наличие **отеков** и их распространение (локализованный отек – на лице, веках, конечностях; общий отек – анасарка).

Пальпация

Кожа. При пальпации кожи определяют следующие показатели: эластичность, влажность, температуру, чувствительность кожи, дермографизм, состояние кровеносных сосудов.

Для определения **эластичности кожи** необходимо указательным и большим пальцами захватить кожу (без подкожного жирового слоя) в небольшую складку, затем разжать пальцы: при нормальной эластичности кожи кожная складка расправляется мгновенно, при сниженной – медленно, постепенно. Оценку эластичности кожи следует проводить в участках, где мало ПЖК – на передней поверхности грудной клетки над ребрами, в локтевом сгибе, у грудных детей – на животе, на тыльной поверхности кисти (при слабом развитии ПЖК). Снижение эластичности кожи наблюдается при дегидратации, тяжелой недостаточности питания. Снижение массы тела всего на 3,4 % вызывает снижение скорости расправления кожной складки в 40 раз.

Влажность кожи определяется путем поглаживания тыльной поверхностью кисти исследователя кожи пациента на симметричных участках тела: на груди, туловище, в подмышечных впадинах, паховых областях, на конечностях. Определение влажности кожи на затылке имеет особую диагностическую значимость у детей грудного возраста (в контексте диагностики рахита), на ладонях и подошвах – у детей пубертатного возраста. В норме кожа ребенка имеет умеренную влажность.

Сухость кожи наблюдается при гипотиреозе, сахарном диабете, кахексии, гиповитаминозах, хронической интоксикации, ихтиозе, эксикационном дерматите (вследствие обезвоживания кожи после частого купания). Нередко сухость кожи сочетается с шелушением.

Повышенная влажность кожи и усиленная потливость отмечаются у возбудимых детей, особенно при засыпании; сильно потеет волосистая часть головы у больных рахитом; потливость может быть обусловлена особенностями вегетативной регуляции, в частности у детей в препубертатном и пубертатном возрасте. Потливость появляется при критическом снижении температуры тела, гипогликемии, гипертиреозе, коллаптоидном состоянии, в начальном периоде полиомиелита.

Пальпаторно определяют **температуру кожи**, она может быть повышенной и пониженной в зависимости от общей температуры тела. Возможно также и местное повышение или понижение температуры кожи (например, повышение температуры кожи над областью пораженного сустава при артрите). Локальное понижение кожной температуры в виде похолодания конечностей отмечается при спазмах сосудов, при поражении ЦНС.

Также пальпаторно оценивается **симптом «белого пятна»**, определяющий время заполнения капилляров. Кисть больного размещают на уровне сердца. Дистальную фалангу среднего пальца сжимают в течение 5 секунд до побеления, а затем отпускают. Измеряется время, за которое ногтевое ложе вновь приобретет нормальный цвет. При комнатной температуре (21 °С) верхний предел нормального заполнения капилляров у детей составляет 2 секунды. При меньших температурах окружающей среды верхняя граница нормы времени заполнения капилляров может повышаться. Увеличение продолжительности времени заполнения капилляров подразумевает гипоперфузию тканей, дегидратацию вплоть до развития гиповолемического шока. У младенцев время заполнения

капилляров, равное 1,5–3 секунд, может соответствовать дефициту жидкости 50–100 мл, время более 3 секунд – дефициту > 100 мл.

При некоторых заболеваниях (опухоли, травмы, недостаточное кровоснабжение, заболевания нервной системы, а также психические расстройства) развиваются различные **нарушения чувствительности** кожи: анестезия, парестезии, гипестезия, гиперестезия и др.

Гиперестезия (усиление тактильной чувствительности) является одним из важных симптомов менингита, также она наблюдается при поражениях спинного мозга (полиомиелит, миелит).

Исследование дермографизма производят путем проведения сверху вниз кончиком указательного пальца правой руки или рукояткой молоточка по коже груди или живота. Через некоторое время на месте механического раздражения кожи появляется белая (белый дермографизм) или красная (красный дермографизм) полоса. Отмечают вид дермографизма (белый, красный), скорость его появления и исчезновения, размеры (разлитой или неразлитой).

Для оценки функционального состояния кровеносных сосудов, их ломкости используют специальные пробы, которые выявляют эндотелиальные симптомы.

Проба жгута (симптом Кончаловского – Румпель – Леёде): резиновый жгут или манжетку тонометра накладывают на среднюю треть плеча так, чтобы перекрыть венозный отток, но не препятствовать артериальному притоку, т.е. пульс на лучевой артерии должен быть сохранен. При наложении манжетки давление в ней повышают до уровня, ниже максимального на 10–15 мм рт. ст. По прошествии 3–5 минут осматривают кожу в области локтевого сгиба и предплечья: при повышенной ломкости сосудов появляется петехиальная сыпь. Патологическим считается появление более 4–5 петехиальных элементов на площади локтевого сгиба.

Проба щипка (симптом Кожевникова): кожную складку (предпочтительнее на передней или боковой поверхности груди) без подкожного жирового слоя захватывают большим и указательным пальцами обеих рук (расстояние между пальцами правой и левой руки должно быть 2–3 мм) и смещают ее участки в противоположных направлениях. Симптом считается положительным при появлении на месте щипка геморрагических элементов.

Подкожная жировая клетчатка и мягкие ткани. Для оценки *подкожного жирового слоя* требуется несколько более глубокая пальпация, чем при исследовании кожи: большим и указательным пальцами правой руки в складку захватывают не только кожу, но и ПЖК. Определять толщину подкожного жирового слоя следует на нескольких участках, так как скопление жира в различных зонах может быть неодинаковым. В зависимости от толщины подкожного жирового слоя судят о нормальном, избыточном (при паратрофии, ожирении) или недостаточном (при недостаточности питания) отложении жира. Толщину подкожного жирового слоя определяют на животе (на уровне пупка и кнаружи от него), на спине (под лопатками), на конечностях (на внутренне-задней поверхности бедра и плеча). Толщина складки на уровне пупка 1–2 см считается нормальным отложением жира. Соответствие полученных результатов пальпации толщины ПЖК половозрастным нормам можно оценивать по специальным центильным таблицам.

Для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных последствий *ожирения* используется *индекс талия/бедро* (ИТБ) – отношение окружности талии (посередине между нижним краем реберной дуги и подвздошным гребнем) к окружности бедра (в наиболее широкой части ягодичной области). При абдоминальном андройдном ожирении верхнего типа (ожирение типа «яблоко», повышенное значение ИТБ) прогноз менее благоприятен, чем при ягодично-бедренном гиноидном ожирении нижнего типа (ожирение по типу

«груши», пониженный ИТБ). Абдоминальное ожирение формируется в основном за счет висцерального, а не подкожного жира. Висцеральный жир (сальник, брыжеечный жир, забрюшинная жировая клетчатка) метаболически активен, постоянно высвобождает свободные жирные кислоты в систему воротной вены, что способствует гиперлипидемии, атеросклерозу и гиперинсулинемии. Напротив, ягодично-бедренный жир, за исключением периода беременности и послеродового периода, метаболически неактивен. Биологическая роль жира в нижней части тела – предоставление беременной и кормящей женщине энергетических субстратов, особенно при их возможном экзогенном дефиците.

При пальпации следует обращать внимание на консистенцию подкожного жирового слоя; она может быть дряблой, плотной или упругой. Нарушение консистенции жировой ткани у новорожденных, часто недоношенных, может отмечаться при *склереме*. Склерема всегда является результатом предшествовавших тяжелых расстройств, таких как сепсис, особенно вызванный грамотрицательными бактериями, гипотермии и гипоперфузии, желтухи, метаболического ацидоза, длительной гипокальциемии и других реанимационных состояний. Характеризуется внезапно развившимся диффузным уплотнением кожи, ПЖК, которое распространяется от конечностей к туловищу. Кожа холодная на ощупь, не собирается в складку, напоминает плотный, твердый, натянутый холодный панцирь (рис. 8.7, см. вклейку). Ямка при надавливании не образуется. Лицо маскообразно, суставы нижней челюсти неподвижны. Температура тела ребенка обычно снижена, отмечаются приступы апноэ, артериальная гипотензия. Общее состояние новорожденного тяжелое, прогноз серьезен, смерть ребенка наступает обычно в течение 24–48 часов после появления признаков склеремы.

Склередема – состояние, при котором уплотнение кожи и ПЖК одновременно сопровождается отеком. При надавливании на кожу в месте пораженного участка остается углубление.

В некоторых случаях подкожный жировой слой становится более плотным; такое изменение может ограничиваться только отдельными небольшими участками, рассеянными по разным частям тела, и называется *склеродермой*.

Для пальпаторного определения *отеков* необходимо надавить на кожу над областью костных выступов: например, для обнаружения отека на нижних конечностях указательным и средним пальцами правой руки надавливают в области голени над большеберцовой костью. При отеке образуется ямка, которая исчезает постепенно. Нередко о наличии пастозности или отеков свидетельствуют глубокие вдавления кожи в месте прилегания пеленок, резинок одежды, ремней, поясов, носков, тесной обуви. Отек конечности может быть связан с повышенным венозным давлением (например, при застойной сердечной недостаточности), повышенной проницаемостью сосудов (например, при воспалении), пониженным онкотическим давлением (например, при гипоальбуминемии), лимфатической обструкцией (лимфедема), депозитами избыточной жировой ткани (липидеда), приемом лекарственных препаратов (НПВС).

Образование ямки при надавливании на область отека отражает вязкость отечной жидкости и содержание в ней белка. При низкой концентрации белка в отечной жидкости при гипоальбуминемии ($< 3,5$ г/дл), правожелудочковой сердечной недостаточности ямка при надавливании легко образуется и быстро исчезает, в отличие от ямки при более высоком содержании белка в отечной жидкости (например, при лимфедеме и воспалительном отеке). Наиболее важным диагностическим признаком у пациентов с двусторонним отеком ног и возникновением ямки при надавливании считается венозное давление, оцениваемое при исследовании шейных вен. При набухании шейных вен отеки обусловлены заболеванием сердца или легочной гипертензией. Если шейные вены выглядят нормально, то отеки вызваны другими факторами.

Другие отличия сердечных и почечных отеков представлены в табл. 8.4.

Таблица 8.4

Отличия отеков почечного и сердечного происхождения		
Признаки	Почечные отеки	Сердечные отеки
Локализация	На лице	На ногах, при лежачем положении на пояснице
Время возникновения	Утро	Вечер
Цвет кожи	Бледный	Цианотичный
Температура кожи	Обычная	Холодная
Плотность	Мягкие	Плотные
Подвижность	Подвижный	Неподвижный, болезненный
Скорость развития	Быстро	Постепенно

При осмотре можно выявить вздутие кожи в определенных областях – *подкожную эмфизему*, возникающую вследствие скопления в ПЖК воздуха (см. параграф 4.1.5, т. 2), при пальпации определяется крепитирующий звук, напоминающий хруст снега.

Определение *тургора мягких тканей* проводят путем сдавливания большим и указательным пальцами правой руки кожи и всех мягких тканей на внутренней поверхности бедра и плеча, при этом воспринимается ощущение сопротивления или упругости, называемое тургором. Пастозность, снижение тургора тканей и мышц, бледность кожных покровов, светлые волосы в сочетании с избыточной массой тела – маркеры лимфатико-гипопластической аномалии конституции (диатеза), или лимфатизма.

Дополнительные методы обследования

1. Тепловидение, или инфракрасная термография, – метод регистрации естественного теплового излучения тела человека в невидимой инфракрасной области.

2. Исследование с помощью лампы Вуда. Лампа с ультрафиолетовым излучением используется наиболее часто для скрининга пациентов с алопецией на наличие дерматофитии волосистой части головы, поскольку самый распространенный возбудитель этой инфекции *Microsporum audouinii* и др. виды рода *Microsporum* идентифицируются по сине-зеленому свечению в ультрафиолетовом свете.

3. Витропрессия (диаскопия) – диагностический прием, заключающийся в надавливании на пораженный участок кожи шпателем или предметным стеклом. Кратковременная компрессия вызывает исчезновение реактивной гиперемии и помогает оценить истинный цвет кожных покровов.

4. Дерматоскопия – метод обследования кожи с помощью специального прибора – дерматоскопа, состоящего из источника света и увеличительного стекла; позволяет исследовать структуры, расположенные глубже рогового слоя.

5. Биопсия кожи (дерматомная, кюретаж, пункционная, эксцизионная) с последующим гистологическим исследованием.

6. Мазки-отпечатки и соскобы кожи с последующим микроскопическим, цитологическим исследованием.

7. Кожные аллергологические пробы: внутрикожная, скарификационная, аппликационная проба (патч-тест), прик-тест (см. параграф 6.1), реакция Пирке, реакция Манту, диаскин-тест.

8. Метод «кожного окна» – исследование клеточного состава воспалительного экссудата, образующегося на участке скарифицированной кожи, при помощи реплик на покровных стеклах в динамике.

9. Калиперометрия – измерение толщины жировой складки с помощью прибора калипера; при углубленных оценках физического развития используют специальные таблицы, позволяющие по сумме толщин нескольких кожных складок рассчитать общее содержание жира и безжировую массу тела.

10. Помимо явных отеков существуют отеки скрытые, которые можно заподозрить при снижении диуреза, большой и быстрой прибавке массы тела, а также с помощью пробы Мак-Клюра–Олдрича: в кожу вентральных поверхностей предплечий вводят по 0,2 мл 0,9 % раствора NaCl и регистрируют время полного исчезновения образовавшихся волдырей; в норме он рассасывается через 60 минут у взрослых, через 20–60 минут у детей (чем младше возраст, тем быстрее), при наличии скрытых отеков – быстрее.

11. Биоимпедансный анализ состава тела человека позволяет рассчитывать массу жировой, мышечной и других компонент состава тела человека на основе значений электрического сопротивления тканей тела и антропометрических параметров.

12. УЗИ кожи и ПЖК.

8.1.3. Дифференциальная диагностика экзантем

Термин «*экзантема*» был предложен Гиппократом и означает сыпь на коже, высыпание (от греч. *exantheo* – цвести, расцветать). Экзантемы имеют огромное значение в диагностике как инфекционных (см. табл. 3.6, т. 1), так и неинфекционных заболеваний в детском возрасте, в ряде случаев являясь основополагающими для постановки диагноза. У новорожденных высыпания на коже могут носить физиологический характер, являясь так называемыми физиологическими (пограничными, транзиторными, переходными) состояниями, не требующими лечения (см. параграф 2.2, т. 1).

Частота экзантем при различных инфекционных заболеваниях неодинакова. Можно выделить ряд болезней, где высыпания являются патогномоничными симптомами, обязательным компонентом клинической картины, «визитной карточкой» болезни. К ним относятся так называемые «первичные экзантемы». Исторически принято различать шесть

«первичных экзантем»: корь – «первая болезнь», скарлатина – «вторая», краснуха – «третья», болезнь Филатова – Дьюка – «четвертая» (в настоящее время четвертая болезнь не признается отдельным заболеванием, высказывается предположение о том, что «четвертой» болезнью может быть стафилококковый синдром обожженной кожи, ССОК), инфекционная эритема – «пятая» и детская (младенческая) розеола, или внезапная экзантема, – «шестая». Данная последовательность отражает хронологию описания заболеваний. Описания кори и скарлатины датируются 1627 г., краснухи – 1881 г., «четвертой болезни» – 1900 г. «Пятая» и «шестая болезни» впервые были описаны в начале XX в. – инфекционная эритема в 1905 г., детская розеола в 1910 г. При других инфекционных болезнях сыпь необязательна, но встречается часто (у 50–70 % больных). К ним относятся, например, сыпной и брюшной тиф. Наконец, при ряде инфекционных заболеваний экзантема встречается относительно редко (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит В и др.). При инфекционном мононуклеозе, вызванном ВЭБ или цитомегаловирусом (ЦМВ), экзантема развивается в случаях использования амоксициллина, цефалоспоринов. Важно иметь в виду, что в последующем лекарственная аллергия у таких пациентов не развивается.

Инфекционный характер экзантем подтверждается рядом признаков, характеризующих инфекционный процесс. К этим признакам относятся общеинтоксикационный синдром (повышение температуры тела, слабость, головная боль, снижение аппетита и др.); наличие других патогномичных для данного заболевания симптомов, например, затылочного лимфаденита при краснухе, полиморфизма клинических симптомов при псевдотуберкулезе, энантемы – высыпания на слизистых оболочках ротовой полости. Примерами энантемы могут быть пятна Бельского – Филатова – Коплика при кори; везикулы при герпетической, энтеровирусной инфекции, ветряной оспе; ограниченная гиперемия зева при скарлатине и др.

Инфекционному заболеванию свойственна цикличность течения, наличие случаев заболевания в окружении больного.

Для дифференциальной диагностики инфекционных и аллергических сыпей определенное значение имеет эффект антигистаминных препаратов и ГКС при аллергических сыпях и неэффективность данных препаратов при инфекциях. При лекарственной и пищевой аллергии сыпь обычно появляется одновременно, в то время как при инфекции почти всегда есть этапность высыпаний. После отмены причинного медикамента или аллергена лекарственная или пищевая сыпь обычно исчезает. Обязательно оцениваются показатели общего клинического анализа крови и динамики заболевания, результаты специфической диагностики инфекций. Серологическая диагностика основана на обнаружении специфических IgM, она обязательна, в частности, для кори. Важно определить, представляют собой выявленные на коже изменения первичное повреждение кожи или же они претерпели изменения под действием вторичных факторов (инфекция, травма или лечение).

В диагностическом процессе большое значение имеет четкое описание морфологических элементов, появляющихся на коже.

Морфологические элементы – это клинические проявления различных патогистологических изменений в эпидермисе, гиподерме и дерме (рис. 8.8). Первичные морфологические элементы возникают на неповрежденной коже. Первичные морфологические элементы подразделяются на бесполостные и полостные. К первым относятся пятно (*macula*), папула (*papula*), волдырь (*urtica*), бугорок (*tuberculum*), узел (*nodus*); к полостным – пузырек (*vesicula*), гнойничок (*pustula*), пузырь (*bulla*). Вторичные элементы поражения кожи образуются в результате эволюции первичных элементов либо их повреждения, расчесов или инфицирования.

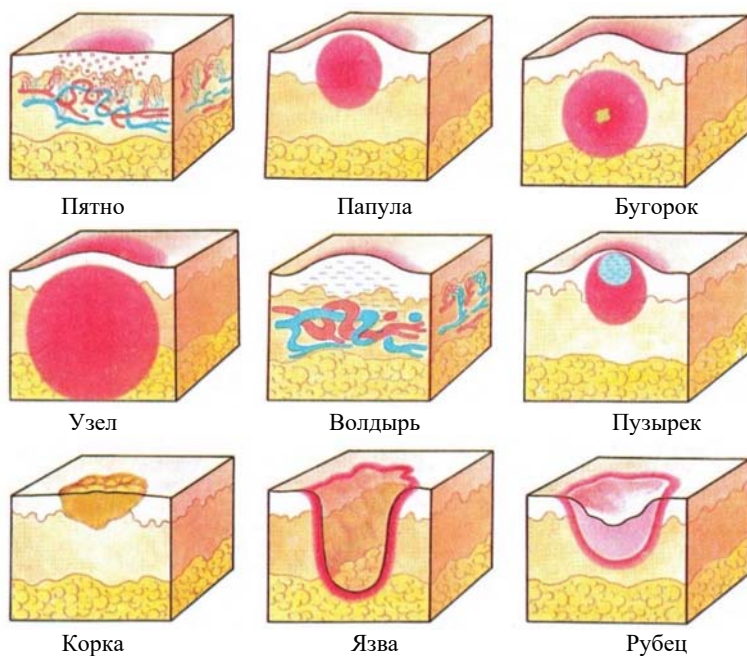


Рис. 8.8. Изменения в коже и подкожной жировой клетчатке при первичных и вторичных морфологических элементах

К вторичным элементам относятся депигментация и гиперпигментация, чешуйка (*squama*), корка (*crusta*), рубец (*cicatrix*), эрозия (*erosia*), язва (*ulcus*). Ниже перечислены возможные инфекционные и неинфекционные причины сыпей, характеризующихся различными первичными морфологическими элементами. Вместе с тем необходимо учитывать известную условность данной классификации. Так, у одного и того же больного ребенка одновременно могут быть разные морфологические элементы, как, например, при кори (пятнисто-папулезная сыпь). Кроме того, при ряде инфекционных заболеваний одной этиологии сыпь может носить различный характер (например, при менингококцемии, ветряной оспе, энтеровирусной экзантеме, COVID-19 и др.). Характер сыпи в

ряде случаев позволяет косвенно предполагать бактериальную или вирусную этиологию инфекции. Для экзантем при общих бактериальных инфекциях характерны эритематозные, мелкоточечные или геморрагические элементы, в то время как для вирусных – пятнисто-папулезные и/или везикулезные элементы. Отличить экзантему при бактериальной инфекции помогает тяжесть состояния больного, наличие интоксикации («токсичный» или «больной» вид ребенка, развитие шока при отсутствии катаральных явлений, характерных для вирусных инфекций, см. параграф 3.3, т. 1).

Пятнистая экзантема

Пятно. Изменение окраски кожи без изменения рельефа и консистенции. По цвету и происхождению пятна подразделяются на красные (экзантемы), белые (вителиго), коричневые (цвета «кофе с молоком», например, при туберозном склерозе), сине-черные (например, «монгольское пятно»), искусственные (татуаж). В зависимости от генеза пятна разделяются на сосудистые (воспалительные) и геморрагические (пурпура). Сосудистые пятна возникают в результате стойкого или временного расширения сосудов кожи и представляют собой четко очерченную гиперемию кожи, не возвышающуюся и не западающую над уровнем кожи и не отличающуюся по плотности от здоровых участков кожи, исчезающую при надавливании. Развитие воспалительной экзантемы может быть вызвано размножением инфекционного агента в коже, его переносом плазмой или инфицированными гемопоэтическими клетками (лейкоцитами, лимфоцитами) в кожные сосуды, реакциями гиперчувствительности I, III и IV типов по классификации P. Gell и R. Coombs. Иммунопатологический механизм развития инфекционных экзантем объясняет, почему в ряде случаев данных инфекций дети с момента появления сыпи не заразны в связи с тем, что произошло взаимодействие антигена с антителом либо со

специфическим лимфоцитом. В зависимости от размеров пятнистую сыпь подразделяют на розеолезную, мелкоточечную, мелкопятнистую, крупнопятнистую, эритематозную.

Розеола. Пятнышко размером от точки до 5 мм в диаметре бледно-розового или красного цвета называют розеолой. Розеолезная сыпь наблюдается при внезапной экзантеме, вызванной вирусом герпеса человека (ВГЧ) 6 и 7 типов или редко энтеровирусами; брюшном и сыпном тифе, паратифах А и В, лептоспирозе, вторичном сифилисе, а также после укусов насекомых. По образному выражению выдающегося русского терапевта М.П. Кончаловского, «одна звезда – еще не звездное небо, но одна розеола заставляет подумать о брюшном тифе». Дифференциальная диагностика данной сыпи, развившейся в результате укусов насекомых, может быть сложна. Необходимо учитывать сезон года и локализацию элементов на открытых от одежды участках кожи.

Мелкоточечная сыпь. Множественные розеолы размером до 2 мм образуют мелкоточечную сыпь, при этом каждый элемент несколько возвышается над уровнем кожи, что обуславливает особую «бархатистость» кожи в области сыпи, также кожу с такой сыпью сравнивают с наждачной бумагой. Мелкоточечная сыпь отмечается при скарлатине, псевдотуберкулезе и кишечном иерсиниозе (сыпь по типу «перчаток» и «носков»), а также при стафилококковой инфекции, включая синдром стафилококкового токсического шока. В диагностике скарлатины помогают выявление симптомов Филатова (бледный носогубный треугольник) и Пастиа (сгущение сыпи в складках). Из неинфекционных заболеваний мелкоточечной сыпью сопровождаются токсидермия и лекарственная аллергия. Согласно современным данным, сыпь по типу «перчаток» и «носков», кроме иерсиниозов, встречается при инфекциях, вызванных парвовирусом В19, ВГЧ 6 и 7 типов, ЦМВ, и при кори; морфологические элементы сыпи при этом включают в себя папулы, эритему, петехии, возможны везикулы.

Мелкопятнистая сыпь. Многочисленные пятна величиной от 5 до 10 мм образуют мелкопятнистую сыпь, пятна размером от 10 до 20 мм – крупнопятнистую сыпь. Мелкопятнистая сыпь возникает при краснухе, энтеровирусной (бостонской) экзантеме, а также при внезапной экзантеме. Внезапная экзантема (детская розеола, «шестая болезнь») характеризуется фебрилитетом (обычно на протяжении 3–4 дней) и внезапным появлением мелкопятнистой сыпи после нормализации температуры тела. Болезнь начинается внезапно с повышения температуры тела до 39–40 °С, сопровождающегося беспокойством, нарушением сна, снижением аппетита. Возможны увеличение заушных, шейных лимфоузлов, кашель, диарея. На 4-й день температура критически снижается, одновременно с этим или через несколько часов на туловище и разгибательных поверхностях конечностей появляется бледно-розовая пятнистая, пятнисто-папулезная или папулезная сыпь, которая на фоне уже стойко нормальной температуры тела держится 3–4 дня и исчезает, не оставляя пигментации. На лице и ладонях сыпь практически никогда не возникает. Примерно у половины детей с внезапной экзантемой описывают папулезную экзантему и образование афт на слизистой оболочке мягкого неба и языке (пятна Нагаямы). Диагноз в первые три дня болезни затруднен, исключают инфекцию мочевой системы. Нередко детям в связи с невозможностью исключения бактериальной инфекции и возрастом назначают антибиотики, ошибочно расценивая сыпь как аллергическую. Внезапную экзантему нередко путают с краснухой, не учитывая появление сыпи после лихорадки. Болезнь даже имеет другое название «ложная краснуха».

Крупнопятнистая (кореподобная) сыпь. Крупнопятнистая сыпь типична для кори. Сыпь при кори обильная, склонная к слиянию, иногда с геморрагическим компонентом. Характерна этапность сыпи – сыпь появляется на 3–5-й день катарального периода заболевания сначала на коже лица (1-й день), затем туловища (2-й день) и конечностей

(3-й день), хотя у грудных детей периоды болезни укорочены. В ходе болезни происходит эволюция элементов сыпи, небольшие пятна (диаметром 3–5 мм), быстро увеличиваются до 10–15 мм, отдельные пятна (особенно на лице и верхних отделах туловища) сливаются в сплошную эритематозную поверхность; сыпь начинает угасать с 3-го дня высыпания в порядке ее появления на кожных покровах.

Кроме кори данный вариант сыпи отмечается при болезни Kawasaki, инфекционной эритеме, вызываемой парвовирусом В19 (в начале и в конце заболевания), COVID-19, инфекционном мононуклеозе, трихинеллезе, многоморфной экссудативной эритеме, самой частой причиной которой в настоящее время считают вирус простого герпеса (ВПГ). Многоморфная экссудативная эритема также может быть связана с лекарственной аллергией, системными заболеваниями, с микоплазменной, энтеровирусной инфекцией, опоясывающим герпесом, инфекциями, вызванными гистоплазмой, аденовирусом, ВЭБ, ЦМВ, вирусами гепатита, парвовирусом В19, ВИЧ, хламидофилой пневмонии, сальмонеллой, микобактериями туберкулеза, дерматофитией. Многоморфная экссудативная эритема характеризуется симметричными высыпаниями на разгибательных поверхностях конечностей, которые постепенно захватывают проксимальные участки. Круглые пятнисто-папулезные бляшки, напоминающие бублики, увеличиваются в размере, при этом становятся различимы три зоны – бурый центр окружен розовой отечной зоной, а она красным кольцом, возможны везикулы, в которых обнаруживается ВПГ. В результате слияния отдельных кокард возникают полициклические конфигурации. Новые высыпания могут появляться в течение 2–3 недель.

Болезнь Kawasaki – один из самых распространенных системных васкулитов в детском возрасте. Сыпь при болезни Kawasaki полиморфная, напоминает сыпь при скарлатине или многоморфной эритеме. Типичны поражение слизистой оболочки губ и полости рта (сухие, красные, потрескавшиеся

губы, гиперемия ротоглотки, «малиновый язык») и изменения конечностей (эритема ладоней и подошв, плотность и отек кистей и стоп, шелушение кожи пальцев на 2–3-й недели заболевания). Всем пациентам с подозрением на болезнь Kawasaki или диагностированной данной болезнью необходимо проведение эхокардиографии для выявления аневризм коронарных артерий. Болезнь Kawasaki необходимо дифференцировать с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19.

К заболеваниям, редко сопровождающимся мелко-, крупнопятнистой экзантемой, относятся менингококковая инфекция (ранние стадии менингококцемии), орнитоз, приобретенный токсоплазмоз, лептоспироз, синдром Джанотти–Крости (в продроме заболевания), аденовирусная, ВИЧ-инфекция. Редкой причиной кореподобной экзантемы является односторонняя латероторакальная экзантема (ОЛТЭ, синоним: асимметричная перифлексуральная экзантема), при которой высыпания в начале заболевания локализуются в подмышечной области. Высказываются предположения о возможной причинной связи ОЛТЭ с инфекциями, вызванными ВЭБ, вирусами парагриппа, аденовирусами, парвовирусом В19 и ВГЧ 6 и 7 типов. ОЛТЭ относится к так называемым параинфекционным экзантемам, при которых возникающая кожная реакция с иногда многомесячным течением не является специфичной для определенного возбудителя. Параинфекционные экзантемы, вероятно, предполагают наличие индивидуальной предрасположенности больного. К параинфекционным экзантемам относят кольцевидные эритемы (центробежную и детского возраста), лихеноидный параспориаз (связывают с инфицированием ВЭБ, ЦМВ, стрептококком), розовый лишай (связывают с инфекцией ВГЧ 6 и 7 типов).

К параинфекционным экзантемам также можно отнести синдром Джанотти–Крости (детский папулезный акродерматит), развивающийся в ответ на многочисленные инфекцион-

ные агенты. Кроме вируса гепатита В развитие данного синдрома возможно при инфицировании ВЭБ, аденовирусом, ротавирусом, вирусами гепатита А и С, респираторными вирусами, ВГЧ 6 типа и др. Определены пять обязательных диагностических критериев синдрома Джанотти–Крости: (1) мономорфные, плоские, розовые или коричневые папулы или папуло-везикулы; (2) три из четырех возможных локализаций – щеки, ягодицы, разгибательные поверхности рук или ног; (3) симметричное распределение; (4) продолжительность ≥ 10 дней; (5) критерии исключения – распространенное поражение кожи, шелушение. Таким образом, синдром Джанотти–Крости, как и ОЛТЭ, по морфологическим признакам можно отнести к папулосквамозным заболеваниям, сопровождающимся усиленной пролиферацией эпидермиса и шелушением.

С реактивацией ВГЧ 6 типа, ВЭБ и ЦМВ связывают DRESS-синдром (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; синоним: лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности – drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS). К препаратам, которые могут вызывать развитие этого синдрома, относятся фенитоин (с частотой 1:1000–1:10000), карбамазепин (1:3000), фенобарбитал. Кроме данных препаратов развитие DRESS-синдрома возможно при использовании абакавира, аллопуринола, дапсона, ко-тримоксазола, ламотриджина, мексилетина, миноциклина, невирапина, сульфасалазина, стронция ранелата, доксициклина, цефтриаксона, целекоксиба, этамбутола. К типичным клиническим проявлениям этого синдрома относятся лихорадка, слабость, сыпь, лимфаденопатия и отек в области лимфатических узлов, гепатит (с частотой до 50 %), гематологические нарушения (лейкоцитоз с эозинофилией). Кроме печени могут поражаться другие внутренние органы – почки, легкие, толстая кишка, поджелудочная железа. Кожные поражения различны по степени тяжести и проявляются

полиморфными высыпаниями, в редких случаях – развитием токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла). Развитие DRESS-синдрома обычно происходит в период от 3 недель до 3 месяцев от начала приема препаратов.

Предложены следующие диагностические критерии DRESS-синдрома: 1) пятнисто-папулезные высыпания, появляющиеся через 3 недели и более после начала лечения определенными лекарственными средствами; 2) сохранение клинических симптомов после отмены причинно-значимого лекарственного средства; 3) лихорадка (температура тела больного выше 38 °С); 4) нарушение функции печени (повышение уровня АЛАТ >100 Ед/л) или вовлечение других органов и систем; 5) наличие хотя бы одного из перечисленных измененных гематологических показателей: лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$; атипичные лимфоциты свыше 5 %; эозинофилия более $1,5 \times 10^9/\text{л}$; 6) лимфаденопатия; 7) реактивация ВГЧ 6 типа, определяемая на 2–3-й неделе от начала симптомов по данным лабораторных исследований – серологических или ПЦР. Наличие всех 7 критериев подтверждает диагноз типичного DRESS-синдрома; наличие 5 признаков расценивается как критерий для установления атипичного течения заболевания.

Эритема. Обширные участки гиперемизированной кожи носят название эритемы. Они образуются в результате слияния крупнопятнистой сыпи, поэтому пятна размером более 20 мм, имеющие тенденцию к слиянию, рассматриваются как эритема. Данные морфологические элементы типичны для инфекционной эритемы (в разгаре заболевания), лимфоборрелиоза, рожистого воспаления, эризипелоид, дерматофитии, кожной формы сибирской язвы, термических, ультрафиолетовых ожогов, СКВ («бабочка» на лице), дерматомиозита (периорбитальная лиловая эритема), возможны при COVID-19. Эритематозная «линейная» сыпь в виде линий длиной от 1 до 3–4 см типична для системного варианта ювенильного идиопатического артрита, или аллергосептического синдрома

(прежнее название – субсепсис Висслера – Фанкони). Сыпь при данном заболевании нестойкая, усиливается или появляется на высоте лихорадки, в утренние часы, обычно локализуется на внутренней поверхности бедер, боковых поверхностях грудной клетки, не сопровождается зудом.

Инфекционная эритема получила свое название в связи с одноименной морфологией сыпи. Кожные симптомы заболевания выражаются в виде ярко-красной сыпи на щеках, при этом вокруг рта кожа бледная, что создает картину следов от пощечин. Через несколько дней на туловище и конечностях появляется вторичная эритематозная пятнисто-папулезная сыпь, которая затем претерпевает обратное развитие, образуя кружевной, сетчатый рисунок. Эти вторичные высыпания варьируют по выраженности и продолжительности. У некоторых больных транзиторная, рецидивирующая сыпь может наблюдаться неделями (до 100 дней и более). Такую сыпь трудно выявлять у детей негроидной расы, для которых своевременная диагностика может иметь особое значение, особенно если они страдают серповидно-клеточной анемией (возможно развитие апластического криза). Установлению диагноза помогают жалобы на зуд в подошвах. Зуд, особенно на подошвах, может быть самым выраженным симптомом заболевания. Имеющийся у больных зуд служит причиной неправильного диагноза аллергии у некоторых больных.

У новорожденных и грудных детей причины эритемы, которая при распространении более чем на 90 % площади кожных покровов получила название эритродермия, многообразны и включают в себя инфекции (врожденный кандидоз кожи, ССОК, синдром токсического шока), реакцию «трансплантат против хозяина» (проявление первичного иммунодефицита, редко бывает при вскармливании донорским грудным молоком), ихтиоз, атопический и себорейный дерматит.

Геморрагическая сыпь. Геморрагические пятна образуются в результате выхода эритроцитов из сосудов в ткань

кожи. К этой группе пятен относятся петехии – точечные кровоизлияния до 1–2 мм в диаметре, пурпура – множественные геморрагии округлой формы размером от 2 до 5 мм, экхимозы – кровоизлияния неправильной формы размером более 5 мм. Кардинальным отличием сосудистых (воспалительных) и геморрагических пятен является исчезновение первых при надавливании. Петехиальной сыпью сопровождаются бактериальные (менингококцемия, а также сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*), вирусные (энтеровирусные, ВЭБ-, ЦМВ-инфекции, атипичная корь, геморрагические лихорадки), паразитарные (малярия) инфекции, риккетсиозы (пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф). Петехиальные сыпи могут быть результатом прямой инвазии микроорганизмов в сосуды кожи, что отмечается при септических эмболах, или повреждения эндотелия сосудов иммунными комплексами. Геморрагическая сыпь – одно из проявлений ДВС-синдрома. Больных детей с лихорадкой и петехиальной сыпью ввиду высокой вероятности системных бактериальных инфекций следует обследовать в первую очередь. Из неинфекционных причин петехиальная сыпь типична для геморрагического васкулита, экхимозы для тромбоцитопении, тромбоцитопатии.

Папулезная экзантема

Папула (узелок) – ограниченный, возвышающийся над уровнем кожи твердый бесполостной первичный морфологический элемент до 1,5 см в диаметре с плотной или куполообразной поверхностью. Папула появляется вследствие скопления воспалительного инфильтрата в верхних слоях дермы или разрастания эпидермиса. При инфекционных болезнях папулезная экзантема является лишь кратковременной стадией развития элементов сыпи. По существу, нет инфекционных

болезней, при которых была бы только папулезная сыпь в течение всего периода высыпаний. Папулы являются или компонентом в полиморфной сыпи, или стадией развития элементов. Именно такое место они занимают при брюшном тифе и паратифах, кори, ветряной оспе, клещевых риккетсиозах, чесотке. Папулы типичны для параинфекционных экзантем (синдром Джанотти–Крости, ОЛТЭ и др.), а также контактного дерматита. Гораздо чаще папулезная экзантема отмечается при кожных заболеваниях, относящихся к группе папулезных дерматозов. Они включают болезни, характеризующиеся, в зависимости от глубины поражения кожи, эпидермальными папулами (псориаз, парапсориаз, красный отрубевидный лишай, бородавки, контагиозный моллюск, болезнь Дарье, или фолликулярный гиперкератоз), эпидермо-дермальными папулами (атопический дерматит, красный плоский лишай), дермальными папулами (фолликулярный муциноз, болезнь Фокса – Фордайса). Папулезный периоральный дерматит встречается у детей, получающих ИГКС через спейсер или небулайзер через маску, при нарушении гигиены. При COVID-19 может отмечаться папуло-везикулезная сыпь. Множественными зудящими папулами на неизменной коже сопровождается прудовая сыпь, возникающая в ответ на внедрение в кожу церкарий – личинок глистов-сосальщиков, паразитирующих у уток и других водоплавающих птиц. Такая сыпь появляется после купания в стоячем водоеме.

Уртикарная экзантема

Волдырь – бесполостной элемент, возникающий в результате отека сосочкового слоя дермы. Это твердый, отечный, зудящий элемент, который существует несколько часов и исчезает бесследно. Уртикарные элементы являются основным проявлением крапивницы (см. параграф 6.3), возможны при COVID-19.

Бугорок

Бугорок – ограниченное, плотное, выступающее над поверхностью кожи бесполое образование диаметром от 1–2 до 5–10 мм. Бугорки образуются в результате скопления в дерме специфического воспалительного инфильтрата, который, в отличие от папулы, отчетливо определяется при пальпации. Бугорок – это морфологический эквивалент реакции гиперчувствительности замедленного типа, поэтому он характерен для инфекций, сопровождающихся данным феноменом – кожного лейшманиоза, лепры, кожного туберкулеза, третичного и позднего врожденного сифилиса, грибковых поражений кожи. Бугорки (узелки) являются одним из «больших» критериев ревматической лихорадки.

Узел

Узел – плотное, выступающее над уровнем кожи или находящееся в ее толще образование. Достигает в размере 10 мм и более. Образуется при скоплении клеточного инфильтрата в подкожной клетчатке и собственно дерме. В процессе эволюции может изъязвляться и рубцеваться. Крупные синекрасные узлы, болезненные при ощупывании, локализующиеся, как правило, на передних поверхностях голеней, называются узловатой эритемой. Узловатая эритема сопровождается воспалением подкожно-жировой клетчатки в септах между дольками (септальный панникулит). Это неспецифический симптом заболеваний разнообразной инфекционной и неинфекционной этиологии, который также иногда относят к группе глубоких аллергических васкулитов кожи. Развитием узловатой эритемы могут сопровождаться заболевания, вызываемые β -гемолитическим стрептококком группы А, туберкулез, иерсиниозы, хламидиоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, корь, фелиноз, гельминтозы и протозойные инфекции. Неинфекционные причины узловатой эритемы включают в себя

саркоидоз, неспецифический язвенный колит, лимфогранулематоз, лейкозы, синдром Бехчета, прием сульфаниламидов, бромидов, оральных контрацептивов. Узловатую эритему необходимо дифференцировать с холодовым панникулитом, который возникает при переохлаждении в результате распада насыщенных жирных кислот, например, при верховой езде и характеризуется развитием узлов в области ягодиц и на внутренних поверхностях бедер («панникулит всадников»). В отличие от узловатой эритемы узлы при данном заболевании безболезненны.

Везикулезная и пустулезная экзантема

Пузырек представляет собой полостной первичный морфологический элемент до 0,5 см в диаметре, содержащий прозрачную или геморрагическую жидкость, возникающий в результате отслойки эпидермиса. Обычно везикула является лишь одной из стадий в ряду сменяющих друг друга элементов экзантемы: пятно – папула – везикула – корка. Везикулезная сыпь наблюдается при заболеваниях, обусловленных ВПГ, включая герпетическую экзему Капоши, вирусом varicella-zoster (ветряная оспа и опоясывающий лишай), энтеровирусами (вирусная пузырчатка полости рта и конечностей). Вирусная пузырчатка полости рта и конечностей, или синдром «кисть–стопа–рот», получивший свое название по локализации морфологических элементов везикулезной сыпи, вызывается разными серотипами энтеровирусов – вирусами Коксаки А5, 7, 9, 10, 16, В 2, 5 и энтеровирусом 71 типа и др. Кроме того, данные морфологические элементы типичны для везикулопустулеза новорожденных, могут быть проявлением стафилодермии. Из неинфекционных болезней везикулезные элементы наблюдаются при различных формах дисгидроза, потнице, некоторых видах экзем.

В случае скопления в пузырьке большого количества лейкоцитов он превращается в **гнойничок** – пузырек с гнойным содержимым. Гнойнички характерны для кожных инфекций

(импетиго, фурункулез), угрей, могут отмечаться при ветряной оспе в результате бактериального инфицирования. Дифференциальный диагноз неинфекционных везикуло-пустулезных кожных изменений у новорожденных с темным цветом кожи необходимо проводить с транзиторным пустулезным меланозом (см. параграф 2.2, т. 1; рис. 8.9, см вклейку).

Буллезная экзантема

Пузырь – элемент, морфологически подобный пузырьку, но значительно превышающий его в размере (от 3 до 50 мм). Содержимое пузырей может быть серозным, кровянистым, гнойным. Буллезные дерматозы у новорожденных включают в себя инфекционные заболевания (пузырчатку, или пемфигоид новорожденных, стафилококковой этиологии, эксфолиативный дерматит Риттера, сифилитическую пузырьчатку, стрептококковое буллезное импетиго, см. параграф 8.4) и генодерматозы (врожденный буллезный эпидермолиз, ихтиозиформная эритродермия Брока). Кроме того, пузыри наблюдаются при буллезных формах рожи, стафилострептодермий, ветряной оспы, сибирской язвы, тяжелых аллергодерматозах (буллезные формы многоморфной экссудативной эритемы, токсический эпидермальный некролиз), герпетическом дерматите Дюринга.

Таким образом, тщательное выявление и детальное описание морфологических элементов сыпи – ключ к своевременной правильной диагностике инфекционных и неинфекционных экзантем у детей (табл. 8.5).

Таблица 8.5

**Дифференциальная диагностика этиологии экзантем у детей
на основе первичных морфологических элементов**

Морфологический элемент	Этиология
Розеола	Инфекции, вызванные ВГЧ 6 и 7 типов Энтеровирусная инфекция Брюшной тиф, паратифы А и В Сыпной тиф Лептоспироз Вторичный сифилис Укусы насекомых
Мелкоточечная сыпь	Скарлатина Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз Болезнь Кавасаки Стафилококковая инфекция (синдром стафилококкового токсического шока) Токсидермия Лекарственная аллергия
Мелкопятнистая сыпь	Краснуха Внезапная экзантема (детская розеола) Энтеровирусная экзантема Болезнь Кавасаки Менингококковая инфекция Орнитоз Приобретенный токсоплазмоз Лептоспироз Синдром Джанотти–Крости (в продроме заболевания) Аденовирусная инфекция ВИЧ-инфекция
Крупнопятнистая сыпь	Корь COVID-19 Болезнь Кавасаки Парвовирусная В19 инфекция Инфекционный мононуклеоз Трихинеллез Многормфная экссудативная эритема Односторонняя латероторакальная экзантема

Морфологический элемент	Этиология
Эритема	Инфекционная эритема (парвовирусная В19 инфекция) Лайм-боррелиоз Рожа COVID-19 Кожная форма сибирской язвы Термические и ультрафиолетовые ожоги Системная красная волчанка Дерматомиозит Атопический дерматит Себорейный дерматит У новорожденных: эритродермия новорожденных, простая эритема, токсическая эритема
Геморрагические пятна (петехии, пурпура, экхимозы)	Бактериальные инфекции (менингококцемия, сепсис, вызванный <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>) Вирусные инфекции (энтеровирусные, Эпштейна – Барр, цитомегаловирусная, парвовирусная В19 инфекции, атипичная корь, геморрагические лихорадки) Малярия Риккетсиозы (пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф) ДВС-синдром Геморрагический васкулит Тромбоцитопении, тромбоцитопатии Инфекционный эндокардит
Папула	Брюшной тиф и паратифы Корь Ветряная оспа Клещевые риккетсиозы COVID-19 Чесотка Синдром Джанотти–Крости Односторонняя латероторакальная экзантема Контактный дерматит Акне Контагиозный моллюск Периоральный дерматит Прудовая сыпь

Морфологический элемент	Этиология
Волдырь	Крапивница Укусы насекомых COVID-19
Бугорок	Кожный лейшманиоз Лепра Кожный туберкулез Поздний врожденный сифилис Ревматическая лихорадка
Узел	Узловатая эритема
Пузырек	Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, включая герпетическую экзему Капоши Инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster (ветряная оспа и опоясывающий лишай) Энтеровирусная инфекция (вирусная пузырчатка полости рта и конечностей) У новорожденных: везикулопустулез, стафилодермия, дисгидроз, потница Экзема Импетиго Акне
Пузырь	Буллезные дерматозы новорожденных Стафилострептодермии Сибирская язва Тяжелые алергодерматозы (буллезные формы многоморфной экссудативной эритемы, токсический эпидермальный некролиз) Буллезная форма рожи Ветряная оспа Герпетический дерматит Дюринга

Рекомендуемая литература

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб: Фолиант, 2009. – 1008 с.
2. МакГи С. Физикальная диагностика, основанная на доказательствах / пер. с англ.; под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1136 с.

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

4. Назарова Т.И. Анатомо-физиологические особенности кожи и подкожно-жировой клетчатки. – М.: РУДН, 2019. – 67 с.

5. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Е. Е. Петрайкиной. – М.: РУДН, 2020. – 62 с.

6. Овсянников Д.Ю., Халед М., Бидаси В., и др. Асимметричная перифлексуральная экзантема // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 62–64.

7. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 16–24.

8. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Особенности кожи и подкожно-жировой клетчатки у детей. Методика исследования. Семиотика нарушений. – Иркутск: ИГМУ, 2021. – 76 с.

9. Хегер П.Г. Детская дерматология / пер. с нем. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.

8.2. Заболевания кожи, подкожной жировой клетчатки и пупочной ранки у новорожденных и грудных детей

Пеленочный дерматит

Пеленочный дерматит (синоним: дерматит аногенитальной области) – одно из наиболее частых заболеваний кожи у грудных детей. Практически каждый ребенок грудного возраста сталкивается с данной проблемой. Чаще всего дерматит развивается у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, что

связано с анатомо-функциональными особенностями детской кожи (тонкостью поверхностных слоев кожи, склонностью к мацерации и т.д.), изменением пищевого рациона и возрастающей активностью ребенка в период ношения подгузника. Девочки значительно чаще страдают пеленочным дерматитом.

Пеленочный дерматит – сборное понятие, включающее в себя разнообразные воспалительные поражения кожи аногенитальной области, развивающиеся вследствие окклюзии кожи подгузниками и воздействия неблагоприятных физических, химических и биологических факторов. Выделяют два варианта дерматита: неспецифический и специфический, что важно для проведения дифференциальной диагностики. При неспецифическом пеленочном дерматите поражение аногенитальной области зачастую является единственным клиническим проявлением и напрямую зависит от интенсивности воздействия раздражающих факторов, по сути, представляет собой болезнь плохого ухода за ребенком. Встречается наиболее часто. Протекает по типу аммиачного и перианального дерматита, простого контактного или аллергического дерматита. Также при данном виде дерматита может наблюдаться инфицирование бактериями и/или грибами рода *Candida*. Инфицирование аногенитальной области может быть первичным (пиодермия, кандидоз) или вторичным, которое развивается на фоне уже имеющегося воспаления. При специфическом пеленочном дерматите поражения аногенитальной области являются одним из проявлений основного заболевания. Высыпания в зоне подгузников патогномичны для младенческого псориаза, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, энтеропатического дерматита, себорейного дерматита, склероатрофического лишена. Терапия различных высыпаний в аногенитальной области во многом будет зависеть от тех причин, которые привели к развитию дерматита.

Аммиачный и перианальный дерматит традиционно принято называть «пеленочным дерматитом». Представляет

собой воспаление, опрелости аногенитальной области, вызванные раздражением кожи мочой и калом (рис. 8.10, см. вклейку). Дерматиту способствуют редкая смена подгузников и пеленок, использование непромокаемых трусов, а также частый жидкий стул с щелочной или резко кислой реакцией. Данное поражение наблюдается у детей с диспепсией, дисбиозом кишечника. Аммиачный дерматит первично возникает вокруг мочеиспускательного канала. Периаанальный дерматит первично развивается в межъягодичной складке. В легких случаях поражение кожи ограничивается участками эритемы, при тяжелом течении определяются эрозии с выраженным воспалением кожи ягодиц, задней и внутренней поверхности бедер, гениталий, промежности, непосредственно подвергающихся раздражению мочой и калом. После прекращения раздражения высыпания постепенно регрессируют. Отмечено, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, реже страдают пеленочным дерматитом по сравнению с детьми, вскармливаемыми искусственными смесями. Возможно, это связано с более низкой ферментативной активностью кала при естественном вскармливании.

Рекомендуется устранить механические факторы (трение, давление) и правильно подбирать ребенку подгузники по размеру; предотвратить контакт кожи с калом и мочой; исключить перегрев и периодически проводить аэрацию аногенитальной области. Для очищения кожи грудного ребенка рекомендуется применять воду, а также специальные очищающие салфетки и рН-нейтральные жидкие моющие средства, специально разработанные для детей. Не следует применять твердое мыло для очищения кожи малыша. Наружное лечение при легких формах включает в себя применение средств, улучшающих регенерацию с декспантенолом и индифферентных паст (специальные кремы под подгузники с оксидом цинка), крема Драполен. При выраженных проявлениях пеленочного дерматита рекомендуется коротким курсом применять средства, содержащие гидрокортизон, в сочетании

с антимикробными и противогрибковыми компонентами (крем Пимафуорт) и средства, ускоряющие регенерацию (Бепантен).

Воспаление аногенитальной области может развиваться и при хорошем уходе за кожей ребенка. Например, при **аллергическом контактном дерматите** на подгузники. В отличие от классического пеленочного дерматита в этом случае поражение аногенитальной области будет наблюдаться не в складках, а на выступающих поверхностях (ягодицы, лобок) и местах плотного прилегания подгузника к коже ребенка (пояс, бедра, рис. 8.10, см. вклейку). Отмечается эритема кожных покровов с четкими границами, не выходящая за пределы подгузников. В случае развития аллергического дерматита следует заменить подгузники на гипоаллергенные или полностью от них отказаться. Наружно рекомендуется применять коротким курсом топические ГКС (гидрокортизоновую мазь, метилпреднизолон ацепонат и др. негалогенизированные стероиды) в сочетании с барьерными кремами с оксидом цинка, кремы с синтетическим танином и полидоканолом (Неотанин) или декспантенолсодержащими средствами.

Дерматит в аногенитальной области у грудных детей нередко развивается при несоблюдении правил ухода за детьми и применении очищающих и дезинфицирующих средств (спиртов, антисептиков) в завышенных («взрослых») концентрациях. На коже ребенка развивается **простой контактный дерматит** – химический ожог. Отличают такой дерматит четкие границы очага, точно соответствующие местам нанесения химического вещества, отечность, ярко-красный цвет эритемы, при тяжелом течении – наличие везикул и эрозий, резкая болезненность. Разрешается контактный дерматит крупнопластинчатым шелушением очага. Лечение такого дерматита следует начинать с короткого курса топических ГКС (гидрокортизоновая мазь, метилпреднизолон

ацепонат и др.), цинксодержащих болтушек, подсушивающих лосьонов (Неотанин, Сикальфат и др.), средств с декспантенолом.

При длительном течении воспалительного дерматоза в аногенитальной области различного генеза может присоединиться вторичная инфекция. Для **аногенитального кандидоза** характерны малиново-красные эритематозные пятна с четкими границами, эрозиями с кромкой отслоившегося эпидермиса, единичными везикулезными элементами на здоровой коже. Везикулы с вялыми крышками быстро вскрываются, оставляя после себя «лакированные» эрозии (рис. 8.11, см. вклейку). Кандидоз у маленьких детей также может развиваться первично на неизменной коже вследствие предшествующей антибиотикотерапии. Наружное лечение заключается в применении антимикотических наружных средств (1 % крем с клотримазолом 2–3 раза в день 5–7 дней, присыпка Кандид при каждой смене подгузника), а также назначении барьерных защитных кремов и паст на аногенитальную область.

Болезнью плохого ухода за маленькими детьми также считают **пиодермию аногенитальной области** (синоним: папуло-эрозивная стрептодермия) – заболевание, развивающееся у маленьких детей при присоединении стрептококковой инфекции на фоне опрелостей и аммиачного дерматита при длительном контакте кожи ребенка с мокрыми инфицированными пеленками. Высыпания представлены лентикулярными папулами, единичными эрозиями, расположенными на эритематозном фоне (рис. 8.12, см. вклейку). Учитывая схожесть данного заболевания с врожденным сифилисом у детей, в XX в. такой вариант пиодермии называли «сифилоподобное папулезное импетиго». При распространенном инфекционном процессе назначают антибиотики. Наружно аногенитальную область обрабатывают антисептическими растворами (0,05 % растворы хлоргексидина, фурацилина, Мирамистин,

0,5 % раствор перманганата калия) 1–2 раза в день, применяют антибактериальные мази (2 % линкомициновую мазь, 1 % эритромициновую мазь, Фуцидин, Банеоцин).

Профилактика пеленочного дерматита может осуществляться в соответствии с мнемоническим правилом «А-Е» по первым буквам английских слов, обозначающих соответствующие вмешательства:

А (Air) – аэрация – при смене подгузников необходимо принятие воздушных ванн;

В (Barrier) – сохранение барьерных свойств эпидермиса – избегать использования агрессивных гигиенических средств, ограничивать использование спиртосодержащих лосьонов, отдушек или присыпок с профилактическими целями;

С (Cleaning) – очищение – должно производиться при каждой смене подгузника с использованием средств, адаптированных для кожи новорожденных;

Д (Diaper) – пеленка, подгузник – необходимо регулярно менять подгузники, предпочтение следует отдавать полупроницаемым «дышащим» подгузникам;

Е (Education) – обучение – необходимо проводить обучение родителей для разъяснения важности и правильности проведения профилактических мероприятий.

Заболевания пупочной ранки

После рождения ребенка и пересечения пуповины пупочный канатик сокращается и обычно мумифицированный остаток пуповины отпадает к концу 1-й недели. Пупочная ранка эпителизируется и образуется пупочный рубчик к концу 2-й – началу 3-й недели жизни ребенка. При неправильном уходе за пуповинным остатком возможно инфицирование, что приводит к развитию омфалита.

Омфалит – это воспалительный процесс дна пупочной ранки, кожи и ПЖК вокруг пупка с возможным вовлечением

пупочных сосудов. Этиологическими агентами, вызывающими омфалит, являются стафилококки, стрептококки, кишечная и синегнойная палочки, *Proteus spp.* и др. Риск омфалита существенно увеличивается при домашних родах (частота более 20 %). Омфалит подразделяется в зависимости от характера воспаления.

Катаральный омфалит характеризуется наличием серозного отделяемого из пупочной ранки и замедлением ее эпителизации, общее состояние ребенка не нарушается (рис. 8.13, см. вклейку).

При **гнойном омфалите** отмечается гнойное отделяемое из пупочной ранки, отек и гиперемия пупочного кольца.

Флегмонозный омфалит сопровождается распространением воспалительного процесса на околопупочную область. При гнойном и флегмонозном омфалите состояние ребенка нарушается, отмечается повышение температуры тела до 37–38 °С. При распространении инфекционного процесса могут развиваться воспаление пупочных сосудов, абсцесс печени, эпидемическая пузырчатка новорожденных, эксфолиативный дерматит Риттера, сепсис, возможен летальный исход.

При **тромбофлебите пупочной вены** пальпируется эластичный тяж над пупком. При **тромбоартериите** пупочные артерии пальпируются ниже пупочного кольца радиально. В случае развития перифлебита и периартериита кожа над пораженными сосудами отечна и гиперемирована. Возможно напряжение прямых мышц живота над воспаленными пупочными артерией и веной, определяемое пальпаторно (положительный симптом Т.П. Краснобаева). При легких массирующих движениях от периферии пораженного пупочного сосуда к пупочному кольцу возможно появление на дне пупочной ранки гнойного отделяемого.

Некротический омфалит развивается вследствие прогрессирования флегмонозной формы омфалита с присоединением некроза передней брюшной стенки и перитонита. Состояние ребенка крайне тяжелое.

Программа обследования при омфалите включает клинический анализ крови, мазок отделяемого из пупочной ранки (нативный и окрашенный по Граму), посев отделяемого из пупочной ранки с определением чувствительности к антибиотикам, определение маркеров системной воспалительной реакции. При флегмонозной и некротической формах показаны консультация хирурга, УЗИ органов брюшной полости.

Для лечения катаральной формы омфалита показана местная терапия, заключающаяся в частой обработке пупочной ранки 3 % раствором перекиси водорода и ежедневном смазывании 1 % раствором анилиновых красителей или 1 % раствором перманганата калия. Необходима защита от влаги и трения (например, подгузником). При гнойном, флегмонозном и некротическом омфалите проводят общую антибиотикотерапию (парентеральное введение защищенных пенициллинов с аминогликозидами либо по результатам посевов), сочетающуюся с местной обработкой пупочной ранки анилиновыми красителями, 1 % раствором перманганата калия, антибактериальными мазями. При своевременно начатой комплексной терапии прогноз благоприятный.

Пупочная гранулема (синоним: грибок пупка) – грибовидное разрастание грануляционной ткани синюшно-красного цвета после отпадения пупочного канатика, заполняющее пупочную ранку и возвышающееся над краями пупочного кольца. Состояние ребенка не нарушено, воспалительные изменения в анализах крови отсутствуют. Местное лечение заключается в применении криодеструкции или хирургического иссечения.

Профилактика. Предусматривает соблюдение санитарно-эпидемиологического режима в родильных домах и неонатологических отделениях. Для ухода за пуповинным остатком не требуется создание стерильных условий. Достаточно содержать пуповинный остаток сухим и чистым, предохранять от загрязнения мочой и калом, а также травмирования. В случае загрязнения (мочой, калом) пуповинный остаток

и кожу вокруг пупочного кольца нужно промыть водой с жидким мылом, осушить чистой марлевой салфеткой. В настоящее время не рекомендуется насильственное удаление (отсечение) пуповинного остатка, обработка пуповинного остатка и пупка какими-либо антисептиками (растворы анилиновых красителей, раствор калия перманганата и т.п.), так как местное использование антисептиков может способствовать задержке спонтанного отпадения пуповины, не уменьшая частоту инфекций. Противопоказано использование йода для обработки пупка и пупочной ранки из-за риска развития гипотиреоза. Пупочная ранка заживает в течение первых 10–14 дней жизни (идет физиологический процесс эпителизации), возможным представляется однократно в сутки в этот период ее обработка 3 % раствором перекиси водорода с последующей очисткой от пены стерильным тампоном, в качестве альтернативы – использование 0,01 % раствора Мирамистина.

Гемангиомы

Гемангиомы – самые частые опухоли кожи у новорожденных, встречаются у 5–7 % детей. Гемангиомы – истинные сосудистые невусы, развивающиеся из кровеносных сосудов вследствие аномального ангиогенеза на ранних стадиях беременности. Патогенез гемангиом связан с повышением пролиферации эндотелиальных клеток сосудов факторами, стимулирующими ангиогенез (сосудистым эндотелиальным фактором роста, основным фактором роста фибробластов, хемоаттрактантным моноцитарным протеином, инсулиноподобным фактором роста 2 и др.). Специфическим маркером всех стадий развития младенческих гемангиом является однонаправленный белок-переносчик глюкозы GLUT1, который в норме экспрессируется в эндотелии мозга, сетчатке, плаценте, но не в нормальной коже. Гемангиомы делятся на капиллярные (поверхностные) и кавернозные (глубокие). У девочек

гемангиомы встречаются чаще, чем у мальчиков (соотношение полов 1:5). Выделяют поверхностные и глубокие гемангиомы.

Капиллярная (поверхностная) гемангиома начинает определяться на коже ребенка в течение первого месяца жизни ребенка и к 2–4-летнему возрасту подвергается спонтанному регрессу. Часто располагается в области головы или шеи, реже на туловище, голенях. Опухоль представляет собой уплощенный узловатый элемент или бляшку мягкой консистенции ярко-красного цвета с неправильными очертаниями, резкими границами и слегка бугристой поверхностью (рис. 8.14, см. вклейку). При витропрессии цвет элемента не бледнеет, в этом состоит основное отличие от телеангиэктазий. После регресса гемангиомы остается рубцовая атрофия. Лечение не требуется.

Кавернозная (глубокая) гемангиома характеризуется множественной гиперплазией сосудов и образованием расширенных сосудистых полостей, формирующих узлы, располагающиеся глубоко в дерме или гиподерме. Границы узлов размыты. Цвет кожи не изменен или имеет красновато-синюшный оттенок. Иногда гигантские кавернозные гемангиомы быстро разрастаются и сочетается с нарушением свертываемости крови и тромбоцитопенией. Данный симптомокомплекс характеризует редкое и опасное заболевание – синдром Казабаха–Мерритт.

Выделяют особые локализации гемангиом у детей, которые требуют повышенного внимания педиатров. Так, гемангиомы в периокулярной области вследствие прямой компрессии века или зрительного нерва могут вызывать нарушение зрения (астигматизм, миопию, страбизм). Гемангиомы интертригинозных областей (складок) склонны к изъязвлению, а инволюция сосудистых опухолей перианальной области и красной каймы губ происходит значительно медленнее, чем в других локализациях. Сочетанное появление ангиом кожи

лица, мозга и органов зрения характеризует синдром Стерджа–Вебера.

С учетом доброкачественного течения, спонтанного регресса и самостоятельного разрешения выбор методов терапии гемангиом должен быть индивидуальным. Большинство гемангиом не требуют лечения. Возможно по показаниям назначение медикаментозной терапии (пропранолол 1,5–2 мг/кг/сут, ГКС), хирургическое иссечение гемангиом, а также применение лазеротерапии и криодеструкции.

Пламенеющий невус

Пламенеющий невус – порок развития капилляров дермы в виде их стойкой, необратимой дилатации. Обычно поражается лицо. Клинически характеризуется пятном ярко-красного «винного» цвета с неправильными очертаниями и четкими границами. Распространенность составляет 0,3 %. Присутствуют при рождении и сохраняются на протяжении всей жизни. Очаг растет пропорционально общему росту. Обычно они расположены на лице, но могут появиться на любом участке тела. По мере роста ребенка цвет может усилиться до темно-красного или фиолетового. Возможна косметическая коррекция (лазеротерапия).

Врожденная аплазия кожи

Врожденная аплазия кожи представляет собой врожденный дефект, проявляющийся недостаточностью или отсутствием кожи на ограниченном участке. Наиболее часто порок развития локализуется на волосистой части головы и приводит к врожденной рубцовой алопеции, реже локализуется на коже туловище. Встречается с частотой 1 на 1000–5000 новорожденных. Глубина аплазии может быть различной – поражение может ограничиваться только отсутствием эпидермиса или протекать с вовлечением более глубоких слоев (дермы,

ПЖК, а также костей черепа, твердой оболочки мозга). Врожденная аплазия кожи рассматривается как результат дефекта закладки нервной трубки. Представляет собой четко очерченное повреждение кожи размером от 0,2 до 3–4 см в диаметре, выглядит как неинфицированная язва или свежий рубец, которые отмечаются уже в момент рождения ребенка. У большинства детей определяются единичные очаги поражения. Провоцирующими факторами могут быть антигистаминные препараты (метимазол, карбимазол), применяемые матерью во время беременности. Аплазия кожи может быть компонентом ряда наследственных синдромов (Йохансон–Близзарда, Адамса–Оливера, Патау, делеции короткого плеча хромосомы 4). При изолированных единичных аплазиях уход сводится к профилактике инфицирования и повреждения, стимуляции заживления дефекта кожи. При наличии крупных очагов поражения (более 4 см) рекомендуется проконсультироваться с нейрохирургом.

Адипонекроз

Адипонекроз – очаговый некроз ПЖК. Чаще отмечается у зрелых или переносенных младенцев с избыточной массой тела, а также у детей курящих матерей. Развивается на 1–2-й неделе жизни в виде хорошо отграниченных плотных узлов 1–5 см в диаметре (иногда больше) на ягодицах, спине, плечах, конечностях. Кожа над инфильтратом цианотична, фиолетово-красного цвета, позже бледнеет. Пальпация может быть болезненной. Изредка очаги нагнаиваются, вскрываются и впоследствии формируют глубокие рубцы. Среди причин адипонекроза выделяют перинатальную гипоксию, гипотермию и родовые травмы, которые могут привести к нарушению кровообращения в ПЖК. Общее состояние ребенка не нарушается, температура тела нормальная. Адипонекроз сопровождается гиперкальциемией, которая может быть потенциально опасна. Гиперкальциемию связывают с повышением

экстраренального производства витамина D макрофагами в гранулематозном инфильтрате жировой ткани. Рекомендуется многократный контроль уровня кальция в крови, особенно при обширных некрозах.

Большинство некрозов ПЖК спонтанно регрессируют в течение нескольких недель или месяцев. Возможно назначить тепловые процедуры (лампа Соллюкс, сверхвысокочастотное излучение), компрессы с 5–10 % ихтиоловой мазью и т.д. При наличии флюктуации узлов проводят пункцию или хирургическое вскрытие. При гиперкальциемии ограничивают прием витамина D и кальция, проводят инфузионную терапию и назначают мочегонные средства (фуросемид 1–2 мг/кг/сут), а также назначают ГКС, которые снижают всасывание кальция в кишечнике.

Неонатальная красная волчанка

Неонатальная красная волчанка (синоним: транзиторный синдром системных заболеваний соединительной ткани) представляет собой симптомокомплекс, который отмечается у новорожденных, рожденных от матерей, страдающих СКВ или другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями (болезнь Шегрена, ревматоидный артрит), и характеризуется поражением сердца и высыпаниями на коже. Частота встречаемости данного синдрома составляет 1 случай на 10–20 тыс. новорожденных. Неонатальную волчанку называют пассивным аутоиммунным заболеванием, которое развивается вследствие трансплацентарной передачи матери плоду аутоантител к антигену Ro/SSA (в 95 % случаев) нередко в сочетании с анти-La/SSB-антителами (в 65 %). Неонатальной красной волчанкой страдают дети 1–2 % женщин с анти-Ro/SSA-антителами. В половине случаев у матерей отсутствует какая-либо клиническая симптоматика СКВ.

Дети могут иметь транзиторные кожные волчаночные поражения, нарушения сердечного ритма (врожденная иммунная атриовентрикулярная блокада, АВ-блокада), миокардиты и перикардиты, цитопении (тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия), холестатический гепатит, тромбозы, а также иммунологические признаки СКВ. У 10 % детей развиваются нарушения проводящей системы сердца, которые могут проявляться полной АВ-блокадой. АВ-блокада может быть зарегистрирована, начиная с 18 недель гестации, и позже. Летальность в случае АВ-блокады III степени составляет до 20 %. В отличие от кожных проявлений явления АВ-блокады у ребенка остаются на всю жизнь и требуют постоянной коррекции, включая установление кардиостимулятора. Было отмечено, что если матери во время беременности была проведена терапия ГКС, то вероятность развития миокардита у плода снижается, но не уменьшается частота нарушений сердечного ритма.

Кожные высыпания у детей развиваются на 6–12-й неделе жизни и проявляются кольцевидной эритемой с четкими границами (при витропрессии определяется петехиально-геморрагический характер сыпи) на лице, плечах, волосистой части головы, сходные с проявлениями подострой кожной красной волчанки у взрослых. Патогномоничным признаком являются высыпания в периорбитальной области, напоминающие глаза совы или енота (рис. 8.15, см. вклейку). Отличительными особенностями высыпаний является отсутствие шелушения и последующей стойкой атрофии. Солнечное излучение, фототерапия и ультрафиолетовое облучение могут провоцировать их появление или усиливать высыпания. К 6-месячному возрасту кожные проявления исчезают бесследно.

Лечение высыпаний проводят 1 % гидрокортизоновой мазью. Системная терапия и плазмаферез не показаны. Несмотря на то, что к 3–6 месяцам материнские антитела у ребенка исчезают и проходят клинические проявления,

отдаленный прогноз не вполне ясен, СКВ может развиваться у таких детей в подростковом возрасте.

Рекомендуемая литература

1. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Уход за кожей детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 95–100.

2. Никитина И.В., Круг-Йенсен О.А., Никонец А.Д. и др. Неонатальная волчанка: трудности диагностики, особенности терапии и прогноз у недоношенного ребенка // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 40–53.

8.3. Заболевания сальных желез у новорожденных и грудных детей

Заболевания сальных желез (неонатальные и младенческие акне, себорейный дерматит), гнейс часто встречаются у маленьких детей. Несмотря на то, что в большинстве случаев данные заболевания не угрожают жизни пациентов, они снижают качество жизни, нередко сочетаются с АтД, могут являться маркерами иммунодефицитных состояний.

Возрастные циклы активности сальных желез

Выраженное увеличение секреции кожного сала наблюдается в течение первых часов после рождения ребенка, в это время отмечается первый физиологический пик активности сальных желез. Клиническим эквивалентом этого могут быть милиумы, относящиеся к физиологическим пограничным состояниям со стороны кожи у новорожденных (см. параграф 2.2, т. 1; рис. 8.1, см. вклейку). Гиперсекреция сальных

желез нарастает в течение первой недели жизни ребенка и медленно угасает на протяжении всего грудного периода. Минимальная выработка кожного сала наблюдается у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Второй физиологический пик активности сальных желез совпадает с адренархе и наступает приблизительно в 7–9-летнем возрасте, продолжаясь в среднем до 17 лет.

Термин «себорея» произошел от сочетания двух слов: лат. *sebum* (сало) и греч. *rrhea* (теку). Себорея представляет собой состояние, обусловленное усиленной секреторной активностью сальных желез и изменением химического состава кожного сала. Себорея кожных покровов создает хорошую питательную среду для размножения липофильных микроорганизмов, что приводит к развитию дерматозов (себорейный дерматит, неонатальные и младенческие акне), гнейса в себорейных зонах (лицо, волосистая часть головы, заушная и шейно-воротниковая область), на которых развиты сальные железы. Наиболее значимыми микроорганизмами в патогенезе данных заболеваний сальных желез являются *Cutibacterium acnes* (прежнее название *Propionibacterium acnes*) и грибы *Malassezia spp.* *C. acnes* является представителем нормального микробиома кожи человека, колонизирующим преимущественно сальные железы и волосяные фолликулы кожи человека. Липофильные диморфные (существуют в виде дрожжей и в мицеллярной форме) грибы рода *Malassezia* также являются представителями нормального микробиома человека, колонизация которыми напрямую зависит от активности сальных желез. Помимо собственно инфекционного процесса (например, себорейные дерматиты, генерализованная грибковая инфекция в ОРИТ у недоношенных детей) дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* играют важную роль в развитии и обострении аллергодерматозов, в первую очередь АТД. Для развития себорейного дерматита важен аномальный иммунный ответ на колонизацию кожи грибами рода *Malassezia*.

Неонатальные акне

Угри, развивающиеся у детей при рождении или в течение 4-6 недель после рождения, называют неонатальными. В литературе встречаются множество разнообразных терминов, обозначающих данное заболевание у детей: неонатальные акне, цефалический или краниальный пустулез, неонатальный *Malassezia* – фолликулит. Среди значимых факторов в патогенезе неонатальных акне отмечают генетически обусловленную повышенную чувствительность сальных фолликулов к гормонам. Усиление секреции кожного сала, вызванного андрогенами, способствует росту малассезий. Неонатальные акне представляют собой специфическую воспалительную реакцию у младенцев на данный патоген.

Цефалический пустулез наблюдается приблизительно у 20 % новорожденных, чаще у мальчиков. Воспалительные явления могут быть разной степени тяжести: от слабовыраженных, практически незаметных (встречаются часто) до остро-воспалительных, напоминающих пиодермию (встречаются значительно реже). Заболевание характеризуется множественной мономорфной пустулезной сыпью, локализующейся преимущественно на лбу, щеках, подбородке. Мелкие фолликулярные пустулы располагаются сгруппировано, заполнены мутным содержимым (рис. 8.16, см. вклейку). Патогномичным признаком, отличающим цефалический пустулез от акне, является отсутствие комедонов. У большинства новорожденных акне ассоциировано с явлениями себорейного дерматита. Длительность заболевания – 2–4 недели. Прогноз хороший. Наружно рекомендуется применять цинксодержащие болтушки (Циндол, Неотанин), антимикотические средства (1 % крем клотримазол).

Акне грудных детей (младенческие акне)

Представляют собой воспалительное заболевание сальных желез у детей грудного возраста. Типичные высыпания появляются после окончания периода новорожденности и стихают не позднее 12–16 месяцев жизни (обычно до 6–8 месяцев). Заболевание отмечается приблизительно у 5–7 % грудных детей, чаще у мальчиков. Нередко бывает сложно провести дифференциальную диагностику между неонатальными акне и акне грудного возраста, так как заболевания могут плавно переходить одно в другое.

Типичными высыпаниями при акне грудных детей являются мелкие закрытые и открытые комедоны (кисты, образующиеся при закупорке устья волосяного фолликула слущенным эпителием и салом), немногочисленные воспалительные папулы и фолликулярные пустулы, локализованные только на лице, чаще на щеках, реже на подбородке и лбу (рис. 8.17, см. вклейку). К 6–12-месячному возрасту угри самостоятельно разрешаются. Несмотря на кажущийся поверхностный характер воспаления, элементы разрешаются с формированием точечных втянутых рубчиков, следы от которых могут сохраняться вплоть до периода полового созревания. Наличие комедонов и рубчиков отличает акне грудных детей от цефалического пустулеза.

Младенческие акне протекают аналогично вульгарным акне у подростков с активизацией *S. acne*, что предполагает сходство в механизмах развития обоих заболеваний. Отмечается важное значение семейной предрасположенности (наличие тяжелых акне у ближайших родственников). Доказана корреляция между семейной гиперандрогемией и акне грудных детей. Акне грудных детей могут являться важным прогностическим признаком, определяющим течение угревой болезни в более позднем возрасте. Так, наличие высыпаний у грудного ребенка (особенно если они сохраняются вплоть до годовалого возраста) является предиктором тяжелого или

среднетяжелого течения вульгарных акне в подростковом возрасте.

Традиционно применяемые местно у детей клотримазол, эритромицин или левомицетин, 1 % растворы бриллиантового зеленого и фулорцина, 1–5 % растворы перманганата калия (точечно на элементы), болтушки и редуцирующие препараты (АСД 2 %, нафталан 5–10 %, деготь 2 %, ихтиол 2–5 % и т.д.) не всегда приводят к полному выздоровлению. Применение препаратов, рекомендованных для лечения вульгарных акне у подростков, не одобрено к применению у маленьких детей, однако так как возрастных ограничений для применения лечебной косметики от акне не существует, использование подсушивающих линий косметических средств, применяемых при себорее у подростков, и у маленьких детей может быть патогенетически обоснованным и эффективным.

Гнейс

Гнейс, или «колыбельный чепчик», – патологическое состояние, ассоциированное с грибами рода *Malassezia*, встречающееся более чем у половины новорожденных и грудных детей. Характеризуется наличием многослойных жирных чешуек или чешуйко-корок желтого цвета, расположенных на волосистой части головы, особенно в теменной области (рис. 8.18, см. вклейку). Высыпания при гнейсе могут быть разной степени выраженности: от едва заметных серебристо-желтых чешуек до массивных корок желтого цвета, локализованных на всей поверхности волосистой части головы с возможным переходом на кожу лица.

При легких проявлениях гнейс может рассматриваться, как пограничное состояние, не требующее специального ухода и лечения. У некоторых детей легкий десквамативный дерматит волосистой части головы, сходный с проявлениями младенческого гнейса, остается до 3–5-летнего возраста. При этом плотные сухие чешуйки (без пропитывания кожным

салом), локализованные исключительно в теменной области, после годовалого возраста сменяют типичные высыпания младенческого гнейса. Обычно данные элементы (в отличие от себорейного дерматита) не сопровождаются ни зудом, ни появлением себорейных чешуйко-корочек, ни экскориациями. С течением времени дерматоз регрессирует. В ряде случаев наблюдается осложненное течение гнейса, который у младенцев сочетается с классическими проявлениями себорейного дерматита.

Одним из заблуждений по уходу являются рекомендации механического удаления «молочных» корочек с помощью расчесок, особенно без предварительного размягчения корочек водой или маслом. При вычесывании корочек можно ранить нежную кожу младенца и повредить волосяные фолликулы. Применение вазелинового масла на волосистой части головы грудного ребенка также нефизиологично, так как удалить остатки минерального масла очень трудно и для мытья волос младенца потребуются сильные моющие средства, которые могут вызвать дерматит. Для ухода за грудными детьми при наличии гнейса рекомендуется применять пенку-шампунь и крем от «молочных» корочек Мустела, гель-масло от «молочных» корочек Липобейз Беби, очищающее масло Липикар АР+. Высокой эффективностью обладают средства, содержащие активированный цинк пиритион. Данный препарат обладает противовоспалительной, антибактериальной и противогрибковой активностью (особенно в отношении *Malassezia spp.*). Цинк пиритион снижает внутриклеточный уровень АТФ, что способствует деполяризации клеточных мембран и гибели грибов и бактерий. Крем Скин-кап разрешен к применению у детей с 1 года, а шампунь можно назначать с рождения.

Себорейный дерматит

Себорейный дерматит – это распространенное хроническое воспалительное папуло-сквамозное заболевание, высыпания при котором локализуются преимущественно в себорейных зонах. Себорейный дерматит является распространенным воспалительным дерматозом, который очень часто встречается у младенцев и подростков, а также у взрослых во всех этнических группах.

Младенческий себорейный дерматит наиболее часто начинается в новорожденном возрасте и сохраняется до 6 месяцев жизни (пик заболеваемости приходится на 3-й месяц жизни ребенка). Младенческий себорейный дерматит отличается от дерматита у подростков и взрослых тем, что всегда ограничивается первыми 3–12 месяцами жизни, тогда как заболевание, развивающееся в более взрослом возрасте, нередко характеризуется хроническим и рецидивирующим характером с периодическими обострениями в течение всей жизни. Ключевую роль в развитии заболевания играет *Malassezia spp.*, так как обострение дерматита наблюдается при высокой степени колонизации гриба, а назначение противогрибковых препаратов приводит к клиническому выздоровлению.

У грудных детей себорейный дерматит имеет свои особенности. Выделяют себорейный дерматит лица, туловища и складок (чаще поражаются подмышечные и паховые складки). При генерализованной форме себорейного дерматита у детей (десквамативная эритродермия Лейнера–Муссу) отмечается поражение всего кожного покрова. Тяжелое течение себорейного дерматита отмечается у детей на фоне первичных (например, синдром Иова) и вторичных (например, ВИЧ-инфекция) иммунодефицитов.

Младенческий себорейный дерматит характеризуется эритематозно-сквамозными очагами, покрытыми желтоватыми жирными чешуйками, легко растирающимися в руках (рис. 8.19, см. вклейку). В складках может наблюдаться

мацерация и эрозирование. У маленьких детей кожный процесс локализуется в области лба, заушных областях, в кожных складках и представлен эритемой, бляшками, жирными чешуйками и корками. На волосистой части головы наблюдается гиперемия, инфильтрация, скопление плотных жирных корко-чешуек. Выпадения волос не выявляется. Нередко младенческий себорейный дерматит ассоциируется с неонатальными акне, гнейсом. При распространенном себорейном дерматите первые эритематозно-сквамозные инфильтрированные пятна, а в некоторых случаях и эрозированные поверхности, появляются в подмышечных и паховых складках. Поражение крупных складок при распространенном себорейном дерматите является патогномоничным проявлением заболевания в младенческом возрасте. При дальнейшем прогрессировании дерматоза на видимо здоровой коже туловище и конечностях появляются отсевы пятнисто-папулезных шелушащихся элементов по периферии основных очагов. Взаимосвязь младенческого и взрослого себорейного дерматита неясна. Дифференциальную диагностику себорейного дерматита проводят с АД (табл. 8.6).

Таблица 8.6

Дифференциально-диагностические признаки себорейного и атопического дерматита у младенцев

Признак	Себорейный дерматит	Атопический дерматит
Цвет элементов	Оранжево-розовый	Красный
Чешуйки	Желтоватые, сальные	Беловатые, несальные
Возраст манифестации	0–6 месяцев	2–12 месяцев
Зуд	Возможен, умеренный	Обязателен, сильный
Локализация	Лицо, волосистая часть головы, шея, складки кожи	Щеки, туловище, разгибательные поверхности
Мокнутие, везикулы	Нет	Есть
Естественное течение	Самопроизвольное разрешение	Сохранение симптомов в течение детства

При себорейном дерматите в качестве базовой терапии рекомендуется использовать редуцирующие препараты (болтушки и пасты с 1–5 % АСД (3 фракция), нафталан, деготь и др.), противогрибковые кремы (клотримазол), кремы и шампуни с цинка пиритионом (Скин-кап), дегтем и комбинированные стероидные (гидрокортизонсодержащие) препараты с антимикотиками и антибактериальными средствами (Пимафукорт). Важно сообщить родителям, что после намыливания шампунем перед ополаскиванием необходимо подождать 5 минут.

Рекомендуемая литература

Тамразова О.Б., Османов И.М. Акне и малассезиозы у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.

8.4. Бактериальные инфекции кожи (пиодермии)

Определение и эпидемиология

Пиодермии – это гнойничковые заболевания кожи, развивающиеся при проникновении в нее патогенных бактерий либо за счет трансформации собственной условно-патогенной микробиоты при снижении резистентности организма. Наиболее часто пиодермиями страдают дети, среди которых частота встречаемости составляет 25–60 % от общего числа всех дерматозов. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 5 лет. В нашей стране наиболее часто пиодермии регистрируются в конце лета и начале осени.

Классификация

По этиологии пиодермии подразделяют на стафилококковые (стафилодермии), стрептококковые (стрептодермии) и смешанные пиодермии. По глубине поражения кожи выделяют поверхностные и глубокие пиодермии, необходимо учитывать возможность формирования рубца при разрешении воспаления. По длительности течения пиодермии могут быть острые и хронические. Кроме того, важно отличать пиодермии первичные, возникающие на неизмененной коже, и вторичные, развивающиеся как осложнения на фоне существующих дерматозов (чесотка, АТД, экзема и др.).

Этиология, патогенез и патоморфология

Ведущая роль в возникновении острых пиодермий принадлежит патогенным стафилококкам и стрептококкам, а при развитии глубоких, хронических, госпитальных пиодермий на первый план выходит смешанная инфекция с присоединением грамотрицательной микробиоты. Гноеродные кокки весьма распространены в окружающей среде, но далеко не во всех случаях инфекционные агенты способны вызвать заболевание. Совокупность таких факторов, как вирулентность микроорганизмов, состояние макроорганизма и воздействие окружающей среды, будут определять развитие пиодермии.

Микроорганизмы. В подавляющем большинстве случаев пиодермии вызываются *S. aureus*. Клиническая картина стафилодермий у детей очень разнообразна, включает в себя локализованные и распространенные формы, а также может характеризоваться и генерализованным течением, угрожающим жизни пациента.

Стафилококки. Самым частым возбудителем пиодермий является золотистый стафилококк. Наиболее значимым патогенным свойством *S. aureus* является его способность коагулировать плазму. Благодаря коагулазной активности при

инфицировании стафилококком наступает ранняя блокада лимфатических сосудов, которая приводит к ограничению распространения инфекции, что клинически проявляется появлением инфильтративно-некротического и нагноительного воспаления (например, формированием гнойно-некротического стержня при фурункулах). Буллезные стафилодермии вызывают стафилококки II фаговой группы, вырабатывающие эксфолиативный токсин, повреждающий десмосомы шиповатого слоя эпидермиса и вызывающий расслоение эпидермиса и образование щелей и пузырей.

Золотистый стафилококк обладает уникальными свойствами, которые обуславливают особенности эпидемиологии и трудности терапии вызванных им инфекций.

1. Бактерионосительство. *S. aureus* является обитателем передних отделов носовых ходов у человека, не вызывая инфекционных проявлений (30 % людей – постоянные носители золотистого стафилококка, у 60 % людей выявляется периодическое бактерионосительство).

2. *S. aureus* продуцирует биопленки, которые представляют собой сложные микробные сообщества, образующие микроколонии, объединенные между собой полимерными веществами. Такая форма жизни бактерий способствует выживанию микроорганизмов и пролонгирует инфекционный процесс. Биопленки затрудняют проникновение антибиотика.

3. Резистентность к антибиотикам проявляется появлением метициллин резистентных штаммов *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), которые устойчивы к большинству антибиотиков. На сегодняшний день отмечается постоянное расширение резистентности у *S. aureus* к различным антибиотикам и антисептикам, особенно среди госпитальных штаммов. Резистентность отмечается не только к β -лактамам, но и к аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, фурациллину, хлоргексидину и др.

Стрептококки. По характеру роста на кровяном агаре стрептококки подразделяют на гемолитические, зеленыящие и негемолитические. Наибольшее значение в развитии пиодермий имеет β -гемолитический стрептококк группы А *S. pyogenes*. Благодаря воздействию токсинов (стрептолизин, стрептокиназа, эритрогенные токсины А и В и др.) при инфицировании стрептококком резко повышается проницаемость сосудистой стенки и отмечается выход плазмы в межтканевое пространство, что приводит к образованию отека, а далее пузырей, наполненных серозным экссудатом. Для стрептодермий характерен экссудативно-серозный тип воспалительной реакции.

Состояние макроорганизма. Естественные защитные механизмы макроорганизма включают в себя следующие.

1. Непроницаемость для микроорганизмов рогового слоя кожи, которая обусловлена плотным прилеганием друг к другу роговых пластинок и их отрицательным электрическим зарядом, отталкивающим отрицательно заряженные бактерии. Постоянное отшелушивание и смена клеток рогового слоя способствует удалению микроорганизмов.

2. Кислая среда кожи. В состав кислотной мантии кожи входят органические кислоты (молочная, лимонная и др.), которые формируют кислую рН (около 5,5), являющуюся неблагоприятным фоном для размножения патогенных микроорганизмов.

3. Свободные жирные кислоты, входящие в состав кожного сала и эпидермального липидного барьера, оказывают бактерицидное действие, особенно на стрептококки.

4. Антагонистическими и антибиотическими свойствами обладают представители нормальной микробиоты кожи (сапрофитные и условно-патогенные бактерии), оказывая тормозящее действие на развитие патогенной микробиоты.

5. Иммунологические защитные механизмы, осуществляемые клетками Лангерганса и Гринштейна в эпидермисе, базофилами, тканевыми макрофагами, Т-лимфоцитами в дерме.

6. Антимикробные пептиды кателицидин, α - и β -дефензины и др., вырабатываемые эпидермальными клетками, защищают кожу от патогенных микроорганизмов.

К факторам, снижающим резистентность макроорганизма, относятся следующие.

1. Возраст пациентов (особенно грудной и ранний детский).

2. Врожденный или приобретенный иммунодефицит, которые способствуют длительному течению бактериальных процессов в коже и частому развитию рецидивов. Сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, ожирение – факторы риска пиодермий вследствие вторичного иммунодефицита.

3. Длительное и нерациональное использование (как общее, так и наружное) антибактериальных средств приводит к нарушению биоценоза кожи, а кортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов – к снижению иммунологических защитных механизмов в коже, колонизации кожи MRSA-штаммами.

4. Хронические заболевания ЖКТ и дисбиоз кишечника. В этой связи пиодермии принято рассматривать как вариант аутоинфекции. Транслокация бактерий из ЖКТ – один из путей проникновения патогенов в кожу с последующим развитием воспаления.

Наиболее уязвимым для развития гнойничковых заболеваний кожи является ранний детский возраст. Течение гнойничковых заболеваний у детей имеет ряд **возрастных особенностей:**

- «детские» формы пиодермий, не наблюдающиеся у взрослых, характерные для детей первого года жизни;
- наличие входных ворот у новорожденных детей (пупочной ранки, состояние после циркумцизии);
- быстрая генерализация инфекционного процесса;

– контагиозные формы пиодермий.

Внешняя среда. Факторы внешнего воздействия для возникновения пиодермий в детском возрасте имеют ряд особенностей:

– биоценоз кожных покровов ребенка, особенно в грудном возрасте, окончательно не сформирован и напрямую зависит от соблюдения взрослыми санитарно-гигиенического режима, от здоровья кожи и ее колонизации у лиц, ухаживающих за детьми;

– большую роль в развитии пиодермий играют перегрев ребенка и повышенная влажность, которые способствуют мацерации кожи (нарушению целостности рогового слоя), расширению устьев потовых желез, а также быстрому гематогенному распространению инфекционного агента по расширенным сосудам;

– дети отличаются от взрослых высокой физической активностью, которая способствует травматизации (уколы, порезы и т.д.), т. е. формирует входные ворота для инфекционных агентов;

– в детских коллективах нередко отмечается тесное общение детей, которое приводит к несоблюдению санитарно-гигиенических норм, загрязнению кожного покрова ребенка и передачи инфекции другим детям.

Диагностика пиодермий требует тщательного сбора анамнеза и проведения диагностических процедур, необходимых для выявления возможного фактора риска развития заболевания с последующим его устранением.

Общие принципы терапии пиодермий

Комплексный подход к терапии пиодермий включает соблюдение гигиенического режима, использование наружных лекарственных средств и при необходимости – системных. Как правило, лечение пиодермий проводят в амбулаторных условиях. Исключениями являются распространенные или

глубокие формы, а также состояния, при которых наблюдается системная воспалительная реакция организма (лимфаденопатия, лихорадка). С целью предупреждения распространения процесса по всей поверхности тела при локальных формах пиодермии рекомендуется ограничить контакт с водой, а при распространенном процессе – запретить мытье до отхождения с поверхности элементов корочек и полной эпителизации очагов поражения.

Этиотропными препаратами для лечения пиодермий являются антибактериальные препараты, возможно их наружное и системное применение. При наличии распространенных и/или рецидивирующих форм пиодермии необходимо провести посев отделяемого из очага инфекции на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам. Следует помнить, что для системной и местной терапии должны быть выбраны антибиотики из различных групп. Данные меры направлены на снижение рисков развития антибиотикорезистентности.

Системные антимикробные препараты показаны при значительной распространенности пиодермии (поражено более 3 участков тела, диаметр высыпаний более 5 см, количество элементов более 5), наличии клинических признаков бактериальной инфекции (симптомы интоксикации, лихорадка), регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит), хроническом рецидивирующем процессе, локализации глубоких форм пиодермий на голове. Как правило, лечение проводят в течение 7 дней. Если не достигнуто полное клиническое выздоровление, то возможно увеличить длительность приема антибиотика при доказанной чувствительности бактерии к данному препарату. При выборе антибиотика необходимо отдать предпочтение препаратам, активным в отношении стафилококков и стрептококков и нечувствительным к действию пенициллина: амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой, цефалоспорины I поколения. Антибиотиком с антистафилококковым действием является оксациллин. При подозрении

на MRSA-инфекцию лечение начинают одним из препаратов выбора: клиндамицин, триметоприм-сульфаметоксазол, тетрациклины (разрешены у детей старше 8 лет), линезолид. Помимо антибиотикотерапии к методам общего лечения относятся иммунотерапия, физиотерапия.

Показаниями к проведению только местной антибиотикотерапии являются наличие локализованных форм пиодермии: при поражении не более 3 участков тела и размере высыпаний до 5 см в диаметре; при отсутствии лихорадки, регионарного лимфаденита, нейтрофильного лейкоцитоза в крови. К наружным средствам относятся антисептические растворы, дегти и дегтеподобные средства, препараты серебра.

Стафилококковые пиодермии

Стафилодермии могут протекать по типу небуллезного и буллезного импетиго. В первом случае поражаются придатки кожи (волосяные фолликулы, апокриновые и экриновые потовые железы), а во втором – гладкая кожа.

Остиофолликулит – поверхностная пустула устья волосяного фолликула, пронизанная волосом, диаметром 1-3 мм. Характеризуется гнойным содержимым, напряженной крышкой, эритематозным венчиком вокруг. Лечение: растворы анилиновых красителей точечно, местные антибактериальные средства.

Фолликулит – гнойное воспаление фолликула волоса, как правило, развивается из остиофолликулита при распространении инфекции в нижние слои кожи. Лечение: растворы анилиновых красителей точечно, местные антибактериальные средства.

Фурункул – гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула с окружающей его ПЖК. Часто развивается остро – как глубокий фолликулит с обширным перифолликулярным инфильтратом. Вскрывается элемент с отделением

гнойно-некротического стержня. Разрешается процесс рубцеванием. Лечение при легком течении: растворы анилиновых красителей или 5 % раствор перманганата калия точечно, местные антибактериальные средства. При распространенном заболевании системных симптомах показана общая антибиотикотерапия.

Карбункул – скопление фурункулов, объединенных общим инфильтратом. Лечение: общая антибиотикотерапия.

Буллезное импетиго – плоский быстро вскрывающийся пузырь, заполненный серозно-гнойным содержимым и окруженный венчиком гиперемии. Отмечается склонность к быстрому периферическому росту, формированию эрозий, покрытых серозно-гнойными корками (рис. 8.20, см. вклейку). Лечение: антибиотикотерапия (местная и общая); наружно используют 1 % спиртовые растворы анилиновых красителей (бриллиантового зеленого, жидкости Каstellани, метиленового синего).

Данные клинические формы характерны как для детей, так и для взрослых.

Стафилококковые пиодермии новорожденных и грудных детей

Везикулопустулез и потница – два состояния, тесно связанные между собой и представляющие две стадии развития воспалительного процесса в эккринных потовых железах при усиленном потоотделении на фоне перегревания ребенка (высокая температура окружающей среды, лихорадка).

Потницу рассматривают как физиологическое состояние, связанное с гиперфункцией эккринных потовых желез. Клинически характеризуется появлением на коже мелких папул красноватого цвета – расширенных устьев протоков эккринных потовых желез. Высыпания располагаются на волосистой части головы, верхней трети груди, шее, спине.

Везикулопустулез – гнойное воспаление устьев потовых желез на фоне имеющейся потницы и проявляющееся поверхностными пустулами-везикулами размером с просыное зерно, наполненных молочно-белым содержимым и окруженных венчиком гиперемии. При распространенном везикулопустулезе отмечается субфебрилитет и недомогание ребенка. На месте пустул появляются серозно-гнойные корочки, после отторжения которых не остается ни рубчиков, ни гиперпигментации (рис. 8.21, см. вклейку). Процесс продолжается от 2 до 10 дней.

Лечение заключается в адекватном температурном режиме ребенка, проведении гигиенических ванн, применение дезинфицирующих растворов (1 % раствор перманганата калия, фурациллина, 0,05 % раствор хлоргексидина), пустулезные элементы 2 раза в день обрабатывают анилиновыми красителями.

Множественные абсцессы у детей (синоним: псевдофурункулез Фингера) являются продолжением течения везикулопустулеза или возникают первично. При данном состоянии отмечается поражение всего выводного протока и даже клубочков эккриновых потовых желез. В этом случае появляются более крупные, резко очерченные, полусферические узелки и узлы различной величины (1–2 см). Кожа над ними гиперемирована, синюшно-красного цвета (рис. 8.22, см. вклейку). Впоследствии покрывка узла истончается и элемент вскрывается с выделением густого зеленовато-желтого гноя, а при заживлении образуется рубчик. В отличие от фурункула вокруг узла нет плотного инфильтрата, он вскрывается без некротического стержня. Наиболее частая локализация – кожа волосистой части головы, ягодицы, внутренняя поверхность бедер, спина. Заболевание может протекать с нарушением общего состояния ребенка: повышением температуры тела до 37–39 °С, интоксикацией. Лечение осуществляется совместно с детским хирургом для решения вопроса о необходимости

вскрытия узлов. Назначаются антибиотики (оксациллин, азитромицин, амоксициллин/клавуланат). На вскрывшиеся узлы накладывают повязки с мазью Левомеколь, Фуцидином, Банеоцином. Целесообразно проведение физиотерапевтических методов лечения (УФО).

Эпидемическая пузырчатка новорожденных – распространенное поверхностное гнойное поражение кожи у новорожденных детей. Представляет собой контагиозное заболевание, развивающееся обычно на первой неделе жизни ребенка. Заражение новорожденных происходит от матерей и медицинских работников, страдающих пиодермией. Стафилококковая инфекция проникает чаще через пупочную ранку, развивается омфалит и в дальнейшем наступает генерализация инфекции.

Высыпания локализуются на ягодицах, бедрах, вокруг пупка, конечностях, но крайне редко на ладонях и подошвах (в отличие от локализации пузырей при сифилитической пузырчатке). Пузыри множественные с мутным серозным или серозно-гнойным содержимым, величиной от горошины до грецкого ореха, появляются на неинфильтрированной, неизменной коже. Сливаясь и вскрываясь, они образуют мокнущие красные эрозии с обрывками эпидермиса. Симптом Никольского при тяжелом течении процесса может быть положительным. Этот симптом демонстрирует «непрочность» эпидермиса. Надавливание на пузырь ведет к увеличению его площади. Корок на поверхности элементов не образуется. Дно эрозий в течение нескольких дней полностью эпителизируется, оставляя бледно-розовые пятна. Дети беспокойны, отмечают лихорадка, диспепсия. Характерны лабораторные маркеры бактериальной инфекции.

Эпидемическая пузырчатка также может протекать abortивно, проявляясь доброкачественной формой. Доброкачественная форма характеризуется единичными вялыми пузырями с серозно-гнойным содержимым, расположенными на

гиперемированном фоне. Симптом Никольского отрицательный. Пузыри достаточно быстро разрешаются крупнопластинчатым шелушением. Состояние новорожденных обычно не нарушено, возможно повышение температуры тела до субфебрильной.

Пузырчатка новорожденных относится к контагиозным заболеваниям, поэтому больного ребенка изолируют в отдельную палату или переводят в инфекционное отделение. Лечение: антибиотикотерапия, инфузионная терапия. Пузыри прокалывают, не допуская попадания содержимого пузыря на здоровую кожу; покрышку и эрозии обрабатывают 1 % растворами анилиновых красителей. Применяют УФО.

Эксфолиативные стафилодермии включают синдром Риттера и стафилококковый синдром обожженной кожи – заболевания с различной клинической картиной и прогнозом, обусловленные единым этиологическим агентом и сходным патогенезом. Возбудителем синдрома Риттера и ССОК является стафилококк II фаговой группы (фаготипы 3А, 3В, 3С, 5S или 71). Несмотря на то, что некоторые исследователи объединяют эти заболевания, важно отметить различия в их течении для правильной оценки прогноза и выбора тактики лечения.

Эксфолиативный дерматит Риттера является наиболее тяжелой формой стафилодермии новорожденных. Чаще развивается у недоношенных детей, тяжелее протекает у детей 2–4-го дня жизни, чем у детей на 2–3-й неделе после рождения. Инфицирование происходит в местах нарушения целостности кожных покровов (пупочная ранка, область шва после циркумцизии, опрелости). Заболевание начинается с локального покраснения кожи, появления трещин, слущивания верхних слоев эпидермиса. Далее появляется серозное пропитывание кожи, образуются крупные вялые пузыри, которые быстро вскрываются, оставляя обширные мокнущие эрозированные поверхности. При незначительной травме отекающих, разрыхленный эпидермис местами отслаивается. Данное

явление описывается как эпидермолиз – отслоение поверхностных слоев кожи. Симптом Никольского – резко положительный (рис. 8.23, см. вклейку). Рубцов не остается.

Выделяют три стадии заболевания. Начинается инфицирование с эритематозной стадии. В эксфолиативной стадии очень быстро появляются эрозии с тенденцией к периферическому росту и слиянию. Это наиболее тяжелый период (внешне ребенок напоминает больного с ожогами II степени), сопровождающийся лихорадкой до 40–41 °С, диспепсическими расстройствами, уменьшением массы тела, интоксикацией, в общем анализе крови – анемией, лейкоцитозом, эозинофилией. Возможно развитие сепсиса и летального исхода. В стадии регресса уменьшаются гиперемия и отечность кожи, происходит эпителизация эрозивных поверхностей.

Лечение заключается в поддержании нормальной температуры тела ребенка и водно-электролитного баланса, щадящем уходе за кожей, антибиотикотерапии. Ребенка помещают в кювез с регулярным контролем температуры, проводят инфузионную терапию.

Стафилококковый синдром обожженной кожи (синоним: синдром «ошпаренной кожи» стафилококковой этиологии; англ. – staphylococcal scalded skin syndrome) развивается у детей более старшего возраста (от 6 месяцев до 5–6 лет), но, так же как и синдром Риттера, никогда не наблюдается у подростков и взрослых. Прогноз заболевания во многом определяется возрастом ребенка: чем старше ребенок, тем легче протекает ССОК. Клинически данное состояние похоже на эксфолиативный дерматит Риттера, но протекает значительно легче. Входными воротами для *S. aureus* являются места травматизации кожи (мацерация, порезы, ссадины, укусы насекомых, эксфолиации и т.п.). В подавляющем большинстве случаев местом проникновения стафилококка у маленьких детей является периоральная и перинозальная область, что, возможно, связано с раздражением кожи соской, пищей, выделениями из носа при рините (рис. 8.24, см. вклейку). В местах первичного

повреждения кожного покрова появляются эритема, отек, кожа становится горячей наощупь. В дальнейшем на поверхности очага появляются импетигиозные корки. При прогрессировании процесса отмечается разлитая эритема на лице, а впоследствии и на туловище. Поражение кожи прогрессирует в течение 24–48 часов от скарлатиноподобной сыпи до плоских пузырей. Отмечается положительный симптом Никольского.

Лечение: системная антибиотикотерапия, наружно применяют цинксодержащие лосьоны и болтушки, комбинированные кортикостероидные средства с антимикробными компонентами (Пимафукорт, Фуцидин Г, Гиоксизон и т.д.) и средства, ускоряющие регенерацию.

Стрептококковые пиодермии

Стрептодермии поражают гладкую кожу, чаще очаги локализуются вокруг естественных отверстий (вокруг рта и носа). Часто встречающиеся стрептодермии описаны ниже, папуло-эрозивная стрептодермия – в параграфе 8.2.

Стрептококковое импетиго характеризуется появлением фликтен – поверхностных эпидермальных пустул, наполненных серозно-гнойным содержимым, склонных к периферическому росту. Дряблая крышка быстро вскрывается, содержимое ссыхается с образованием медовой, соломенно-желтой корочки (рис. 8.25, см. вклейку). Отличается контагиозностью и является самой частой формой стрептодермии у детей. Лечение: антибиотикотерапия (местная и общая), наружно используют 1 % спиртовые растворы анилиновых красителей (бриллиантового зеленого, жидкости Каstellани, метиленового синего).

Щелевидное импетиго – стрептодермия углов рта. Предрасполагающими факторами являются облизывание губ (например, при АД) и затрудненное носовое дыхание. Фликтена локализуется в углах рта, быстро вскрывается и

представляет собой эрозию, окруженную венчиком отслоившегося эпидермиса. В центре эрозии, в углу рта, располагается радиальная трещина, частично покрытая медово-желтыми корками. Лечение: наружная антибиотикотерапия (Банеоцин, Фуцидин, эритромициновая мазь), водные растворы анилиновых красителей.

Рожа – глубокая стрептодермия, поражающая кожу и ПЖК с развитием системной воспалительной реакции. Рожа является своеобразной реакцией организма на стрептококковую инфекцию, характеризующейся трофическими нарушениями кожи, и связана с поражением сосудов лимфатической системы (развитием лимфангитов). Рожа наблюдается у детей в любом возрасте, начиная с младенчества. Входными воротами инфекции нередко являются микротравмы кожи. Заболевание развивается остро: отмечаются резкий подъем температуры тела до 38–40 °С, недомогание, озноб, тошнота, рвота. Высыпаниям на коже предшествует локальная болезненность, вскоре появляется розово-красная эритема, плотная и горячая на ощупь, затем кожа становится отечной, ярко-красного цвета. Границы очага четкие, часто с причудливым узором в виде языков пламени, болезненные при пальпации. Отмечается увеличение лимфатических узлов. Перечисленные симптомы характерны для эритематозной формы рожи. Реже у детей могут наблюдаться буллезная, флегмонозная и некротическая формы рожистого воспаления. Лечение: антибиотикотерапия препаратами пенициллинового ряда на 10–14 дней, при непереносимости пенициллинов назначают макролиды, наружно на высыпания применяют примочки с антисептическими растворами (1 % раствором перманганата калия, йодопираном, 0,05 % раствором хлоргексидина и т.д.).

Рекомендуемая литература

Хегер П.Г. Детская дерматология / пер. с нем. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.

ГЛАВА 9 НЕВРОЛОГИЯ

9.1. Пропедевтика заболеваний нервной системы у детей

Нервная система человека подразделяется на центральную (спинной и головной мозг) и периферическую (нервы и нервные узлы).

9.1.1. Развитие нервной системы и органов чувств у детей

Нервная система. Закладка нервной системы происходит на 2-й неделе внутриутробного развития из эктодермы (наружного зародышевого листка). На протяжении второй недели эмбриогенеза формируются три слоя из эктодермы, мезодермы и энтодермы. Через 2 недели срединная часть эктодермы становится нервной пластинкой, в последующем превращающейся в нервную трубку. Задний конец нервной трубки формирует в дальнейшем спинной мозг, передний отдел – головной мозг. Развитие мозга плода происходит неравномерно: вначале наблюдается более активный рост спинного мозга, затем – полушарий и коры головного мозга. В табл. 9.1 представлены основные стадии развития центральной нервной системы (ЦНС) и основные заболевания, характерные для соответствующих стадий. Особенно актуальными знания об этапах развития мозга становятся в современных условиях достижений перинатологии с учетом выживания глубококонедоношенных младенцев.

Морфогенез протекает в соответствии с четкой программой, контролируемой генетически, и продолжается после рождения. Так, после рождения продолжается **миелинизация** – формирование миелиновой оболочки нервных волокон.

Основные стадии развития центральной нервной системы и соответствующие нарушения
[по: Заболевания нервной системы у детей, 2013; Пальчик А.Б., 2021;
Петрухин А.С., Бобылова А.Ю., 2023]

Возраст	Период	Ключевые события	Основные заболевания
2-я неделя гестации	Разделение трех слоев	Нервная площадка	Энтерогенные кисты и фистулы
3-4-я неделя гестации	Дорсальная индукция Нейруляция	Первичная нейруляция (или дорсальная индукция) заключается в формировании головного и спинного мозга. Формирование нервной трубки, нервного гребня и производных. Закрывтие передней (24-й день) и задней (29-й день) нейропоры	Анэнцефалия Энцефалоцеле Краниорахишизис Менингоцеле Spina bifida
4-7-я неделя гестации	Формирование краниальной нервной трубки	Формирование каудальной нервной трубки – образование крестцовых и копчиковых сегментов. Данный процесс включает в себя канализацию, которая заключается в возникновении небольших ваткуолей в каудально локализованных недифференцированных клетках	Диастематомия Синдром Денди–Уокера Гипоплазия мозжечка Синдром Арнольда–Киари
5-6-я неделя гестации	Формирование вентральных и дорсальных структур	Прозэнцефалическое развитие (формирование переднего мозга) начинается с 5-6-й недели гестации, однако пик этого процесса падает на 2-3-й месяц. Основной механизм проэнцефалического развития заключается во взаимодействии ногохордальной и прехордальной мезодермы с передним мозгом. Разделение проэнцефалона на мозговые пузыри.	Голопрозэнцефалия Синдром срединной расщелины лица Септооптическая дисплазия

Продолжение табл. 9.1

Возраст	Период	Ключевые события	Основные заболевания
8–16-я недели гестации	Невральная и глиальная пролиферация, апоптоз	Образование зрительных плакодов, обонятельных плакодов, промежуточного мозга. Слияние мозжечковых пластин	
12–20-я недели гестации	Миграция	Клеточная пролиферация в вентрикулярной и субвентрикулярной зоне (интеркинетическая миграция). Источниками нейронной пролиферации служат нейроны и глия вентрикулярных и субвентрикулярных областей. Ранняя дифференцировка нейробластов и глиобластов. Миграция клеток Пуркинье, наружного зернистого слоя в мозжечке	Микроцефалия Мегалоцефалия
		Нейронная миграция – последовательность процессов, суть которых заключается в перемещении нервных клеток из мест их образования в вентрикулярной и субвентрикулярной зонах в области их окончательного местопребывания. Различают два основных типа нейронной миграции – радиальную и тангенциальную. Образование проводящих путей (например, corpus gangliothalamicum), мозолистого тела, дендритного древа клеток Пуркинье в мозжечке	Лиссэнцефалия-пахигирия (тип I и II) Синдром Целльвегера Глиальная гетеротопия Микрогирия (некоторые формы) Агенезия мозолистого тела

Окончание табл. 9.1

Возраст	Период	Ключевые события	Основные заболевания
24 недели до постнатального периода	Организация	<p>Нейронная организация – процесс, развивающийся преимущественно с 5-го месяца гестации и длящийся годами в постнатальной жизни. Этот сложный процесс состоит из ряда явлений, таких как организация и дифференциация подпластиночных нейронов; построение, ориентация и распределение по слоям корковых нейронов; ветвление дендритов и аксонов; формирование синаптических контактов; смерть клеток и селективная элиминация.</p> <p>Поздняя миграция (до 5 месяцев). Выравнивание, ориентировка и стратификация нейронов коры.</p> <p>Синаптогенез – процесс формирования синапсов между нейронами</p>	<p>Корковые дисплазии</p> <p>Дендритная/синаптическая патология</p> <p>Микрогирия (некоторые формы)</p>
С 24-й недели до взрослого возраста постнатально	Миелинизация	Миелинизация характеризуется формированием миелиновой оболочки вокруг аксона	<p>Дисмиелинизация</p> <p>Кластические повреждения</p>

Особенно интенсивна миелинизация в первые месяцы после рождения. Миелинизация имеет следующие закономерности: 1) проксимальные проводники миелинизируются раньше дистальных; 2) сенсорные пути миелинизируются раньше моторных; 3) проекционные пути миелинизируются раньше ассоциативных; 4) центральные церебральные структуры миелинизируются раньше периферических; 5) затылочные доли миелинизируются раньше лобно-височных. Миелинизация зависит от тиреоидного статуса плода, новорожденного и ребенка, нарушается при гипотиреозе (кретинизм). Миелинизация нервов завершается к 5 годам: внутричерепных нервов – к 3–4 месяцам, черепных – к 1 году 3 месяцам, пирамидных путей – к 2–3 годам, блуждающих нервов – к 3–4 годам.

Широкое внедрение в акушерско-гинекологическую практику современных методов УЗИ позволило детально изучить *двигательную активность плода*. Первые движения плода регистрируются начиная с 7-й недели гестации. Предложено выделять следующие варианты движений плода, появляющиеся на разных сроках внутриутробного развития: простые различные движения (7–8,5 недель гестации), вздрагивания, генерализованные движения, икота, дыхание, изолированные движения рукой или ногой, изолированные разгибания, повороты головы, движения челюсти, контакт «рука – лицо», вытягивание, поворот плода. Движения плода могут нарушаться, например, при сахарном диабете матери, нарушениях развития головного мозга плода.

К моменту рождения нервная система ребенка свое развитие не заканчивает. Лучше развиты ядра гипоталамуса, продолговатый и спинной мозг.

Головной мозг новорожденного ребенка относительно велик, он достигает 350–400 грамм, составляя 1/10 всей массы тела (у взрослого масса мозга в среднем составляет 1200–1400 грамм, или 1/40–1/50 массы тела). К концу 1-го года жизни масса вещества мозга увеличивается в 2–2,5 раза, к 3 годам – в 3 раза, у 10-летнего ребенка масса головного

мозга составляет в среднем 1300 грамм. Развитие головного мозга происходит тем быстрее, чем младше ребенок. Особенно энергично оно протекает в первые 6 месяцев жизни, к этому возрасту масса головного мозга достигает 50 % массы мозга взрослого человека за счет увеличения сети дендритов и глиальных клеток. Дифференцировка нервных клеток заканчивается к 3-м годам, к 7–8 годам кора головного мозга почти ничем не отличается от коры взрослого человека. Анатомически мозговые структуры полностью созревают до уровня взрослых к 20 годам.

Развитие ребенка является результатом параллельных процессов – внутреннего созревания (ЦНС, нервно-мышечного аппарата, эндокринной системы) и внешнего воздействия окружающей среды (прежде всего родителей), которая может либо способствовать, либо препятствовать нормальному развитию ребенка. Полагают, что 80 % всей информации, получаемой человеком в течение жизни, приходится на первый год жизни.

Орган зрения. Закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития и развивается параллельно с ЦНС. К моменту рождения развитие глаза и зрительного анализатора не завершено. Для новорожденного характерна умеренная фотофобия, его глаза почти все время закрыты, зрачки сужены, слезные железы не функционируют. У детей первых месяцев жизни может наблюдаться страбизм при близком приближении предмета к глазам, непостоянный нистагм.

Орган слуха. На сроке 20 недель беременности непосредственное звуковое воздействие, направленное на живот матери, сопровождается рефлекторными движениями плода. Отношение плода к разной музыке в III триместре дифференцированное: обычно произведения Моцарта и Вивальди успокаивают, а Бетховена и Брамса возбуждают, что проявляется изменением частоты сердцебиений и двигательной активности плода. Возможность слышать еще до рождения голос матери, вероятно, может способствовать развитию речи ребенка

и укреплению связи между матерью и младенцем. Орган слуха к моменту рождения достаточно развит, слуховой проход короткий, барабанная перепонка расположена горизонтально. Новорожденный слышит, реакция его на звук выражается в общих двигательных реакциях, крике, изменении частоты дыхания и сердцебиения.

Орган обоняния. Периферическая часть обонятельного анализатора развивается в период с двух до семи месяцев внутриутробного развития. Нервные механизмы дифференцировки обонятельных ощущений начинают функционировать в период между двумя и четырьмя месяцами постнатальной жизни, хорошо видна реакция ребенка на приятные и неприятные запахи.

Орган вкуса. Вкусовые рецепторы формируются в последние месяцы внутриутробного развития и к моменту рождения занимают большую площадь, чем у взрослого (весь язык, губы, твердое небо, щечная поверхность ротовой полости). Порог вкусового ощущения у новорожденного выше, чем у взрослого.

Чувствительность кожи. Рецепторы болевой чувствительности появляются в конце 3-го месяца внутриутробного развития, а к 24 неделям гестации сформированы пути проведения болевой чувствительности. В сравнении со взрослыми у детей реакция на боль выражена чрезмерно, что связывают с уменьшением подавления передачи нервных импульсов из задних рогов спинного мозга.

Тактильная чувствительность возникает на 5–6-й неделе внутриутробного развития; вначале локализуется в периоральной области, а к 11–12-й неделе вся поверхность кожи плода становится рефлексогенной зоной.

Терморцепция к моменту рождения полностью сформирована. Новорожденный ребенок имеет в 10 раз больше холодовых рецепторов, чем тепловых. Чувствительность ребенка к охлаждению существенно выше, чем к перегреванию.

9.1.2. Возрастные особенности нервной системы и органов чувств у детей и их клиническое значение

Нервная система. В табл. 9.2 представлены возрастные особенности ЦНС у детей и их клиническое значение.

Транзиторная неврологическая дисфункция новорожденных, относящаяся к пограничным состояниям новорожденных, охарактеризована в параграфе 2.2 (т. 1). У детей грудного и раннего возраста имеется склонность к диффузным общемозговым реакциям и быстрому возникновению судорог в силу функционального доминирования в ЦНС ретикулярной формации, паллидарной системы, незаконченности миелинизации нервных волокон, слабой дифференцировки нервных центров, недостаточной координирующей функции коры головного мозга. Присутствие атетоидного компонента в моторике новорожденного свидетельствует о преобладании паллидарных влияний в организации движений.

С незавершенной миелинизацией блуждающих нервов в первые 3-4 года жизни связано преобладание симпатического отдела периферической вегетативной нервной системы над парасимпатическим (симпатикотония). Этим объясняется склонность детей грудного и раннего возраста к нарушению периферического кровотока, более легкому возникновению высокой лихорадки. К 3-летнему возрасту устанавливается равновесие симпатической и парасимпатической части нервной системы с некоторым преобладанием ваготонии. В пубертатном возрасте нередко отмечают дисфункцию вегетативной нервной системы на фоне активного роста и гормональной перестройки.

У детей грудного и раннего возраста внутричерепное давление (ВЧД) относительно низкое, что связано с податливостью костей черепа из-за открытых родничков и швов. В случае медленно растущей опухоли или скопления жидкости в полости черепа податливый череп маленького ребенка может

Таблица 9.2
Возрастные особенности центральной нервной системы в детском возрасте и их клиническое значение

Мозговая структура	Особенности	Клиническое значение
Продолговатый мозг	<p>В функциональном отношении развит лучше, чем другие отделы.</p> <p>Дыхательный центр у новорожденных: наиболее развиты апноэтическая и медуллярная части, пневмотаксическая часть недоразвита.</p> <p>При рождении хорошо развиты центры сосания, глотания, чихания, несколько позже начинает функционировать жевательный центр.</p> <p>У детей первых месяцев жизни снижена активность вестibuлярных ядер в регуляции мышечного тонуса. К 6 годам завершается дифференцировка нейронов, миелинизация волокон, совершенствуется координационная деятельность центров</p>	<p>Аритмичное дыхание, задержка дыхания на вдохе у новорожденных во время сна.</p> <p>Постепенное введение прикорма после 4 месяцев, с переходом к более твердой пище.</p> <p>Снижен тонус мышц-разгибателей</p>
Средний мозг	<p>Менее зрелый. Ориентировочный рефлекс и деятельность центров, управляющих движением глаз и их accommodation, появляются после 1 месяца</p>	<p>У новорожденных – плавающие движения глазных яблок, отсутствие фиксации взора, нистагм</p>
Мозжечок	<p>Развит недостаточно, имеет продолговатую форму: полушария имеют малые размеры и толщину, борозды поверхностные. В период грудного возраста – интенсивный рост и дифференцировка нейронов, увеличиваются связи с другими моторными центрами.</p> <p>Завершение формирования мозжечка происходит в 2 года</p>	<p>Некоординированные, атетозоподобные движения у новорожденного (пронация кисти, предплечья, разгибание в локтевом суставе, веерообразные движения пальцев, высовывание языка)</p>

Мозговая структура	Особенности	Клиническое значение
<p>Промежуточный мозг (ядра таламуса, центры гипоталамуса)</p>	<p>У новорожденного хорошо развиты функции сенсорных ядер таламуса. Функции неспецифических ядер таламуса и восходящей активирующей ретикулярной формации развиты слабо в первые месяцы жизни. Ядра таламуса окончательно функционально развиваются к 14 годам. Центры гипоталамуса развиты слабо. Большинство гипоталамических центров функционально созревают к 4 годам. К 16 годам функционируют половые гипоталамические центры. Базальные ядра имеют разную функциональную активность. Бледный шар – хорошо сформирован, полосатое тело функционально проявляется к концу 1 года жизни. Структурно-функциональное созревание завершается к 7 годам</p>	<p>Новорожденные различают вкусовые, температурные, тактильные и болевые раздражители. Короткое время бодрствования в течение суток. Несовершенство процессов терморегуляции, регуляции водно-электролитного и других видов обмена. Генерализованные движения у детей первых месяцев жизни</p>
<p>Большие полушария головного мозга</p>	<p>Извилины и крупные борозды малой высоты и глубины, поэтому поверхность мозга меньше. Мелких борозд мало, их число увеличивается в первые месяцы жизни, формируются в течение 5–6 лет. Размеры лобной доли относительно меньше, чем у взрослого, затылочной – больше. У новорожденных кора больших полушарий относительно тонкая, серое вещество мозга неотчетливо</p>	<p>Наличие безусловных рефлексов служит для обеспечения питания, контакта с окружающей средой, формирования более сложных форм деятельности. Нарушение питания, недостаток физических нагрузок, психоэмоционального и речевого воздействия</p>

Мозговая структура	Особенности	Клиническое значение
	<p>отграничено от белого, наиболее рано развивается моторная и сенсорная кора (к 3 годам). Процесс дифференцировки нервных клеток сводится к значительному росту аксонов, их миелинизации, росту и увеличению разветвленности дендритов, образованию контактов между отростками нервных клеток</p>	<p>могут приводить к задержке развития, отсутствию формирования условно-рефлекторной деятельности</p>
<p>Мозговые оболочки</p>	<p>Мозговые оболочки тонкие, венозные пазухи тоньше и уже, уменьшено субдуральное и субарханоидальное пространство. Твердая мозговая оболочка у новорожденных сращена с костями черепа и мозговой тканью, в результате чего высока возможность травмирования. У новорожденного шире боковые желудочки мозга и сильнее водопровод. В норме у детей до 10–14 лет субарханоидальное пространство в 5 раз шире, чем у взрослых</p>	<p>Высокая возможность травмирования при родах. Поддержание трофических и обменных процессов за счет повышенной продукции цереброспинальной (спинномозговой) жидкости</p>
<p>Сосуды головного мозга, гематоликворный и гематоэнцефалический барьеры</p>	<p>В антенатальном периоде в сосуды головного мозга поступает кровь, обогащенная кислородом. У новорожденных повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, высокая потребность мозга в кислороде (в 7 раз выше, чем у взрослого), большее содержание воды, обильное артериальное кровоснабжение. Венозный отток замедлен у детей до закрытия родничков (когда образуются диплоические вены).</p>	<p>Внутриутробно и в первый год жизни высокая вероятность проникновения многих инфекций. Нарушение кровообращения может привести к серьезным отклонениям в развитии ЦНС. Склонность детей первого года жизни к нейротоксикозу при инфекционных заболеваниях вследствие</p>

Мозговая структура	Особенности	Клиническое значение
	<p>В раннем постнатальном периоде в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга формируются крупные вены, которые могут депонировать значительное количество крови и тем самым участвовать в регуляции внутричерепного давления. К концу 1-го месяца структурно и функционально сосуды головного мозга становятся как у взрослых.</p> <p>Нормальный объем спинномозговой жидкости у новорожденных 40 мл, в 7 лет – 70 мл, у подростков и взрослых – 150 мл</p>	<p>аккумуляции токсичных веществ и продуктов нарушенного метаболизма.</p> <p>Резкое увеличение артериального кровотока приводит к повышению внутричерепного давления и к разрыву кровеносных сосудов, особенно у недоношенных детей</p>
Спинальный мозг	<p>У новорожденного заканчивается на уровне 3-го поясничного позвонка (L_{III}), у ребенка 4–5 лет доходит до L_{IV}, у взрослых заканчивается на уровне L_V. Увеличение массы спинного мозга происходит к 10 месяцам, у новорожденных – к 3–5 годам. Длина спинного мозга удваивается к 7–10 годам, причем она увеличивается медленнее, чем длина позвоночника.</p> <p>К моменту рождения ребенка хорошо развиты проводящие пути спинного мозга, кроме пирамидных, миелинизация которых еще не закончена</p>	<p>Следует учитывать при проведении спинномозговой пункции</p>

расширяться, ВЧД длительно может оставаться нормальным. Вместе с тем для детей не характерна легкая компенсация ВЧД при быстром росте объемного образования. После закрытия родничков и швов ребенок подвергается повышенному риску увеличения ВЧД по сравнению со взрослыми и высокому риску дислокации головного мозга из-за более высокого соотношения объема головного мозга к объему полости черепа.

Объемный мозговой кровоток у взрослых составляет 50–55 мл на 100 грамм ткани головного мозга в минуту, у новорожденных данная величина в 2–3 раза выше (100–153 мл). Мозговой кровоток не зависит от физиологических колебаний АД и PaCO_2 благодаря ауторегуляции сосудистого тонуса. У взрослых ауторегуляция мозгового кровотока сохраняется в пределах систолического АД 60–160 мм рт. ст. или при колебаниях PaCO_2 от 22 до 60 мм рт. ст. У новорожденных, в особенности недоношенных, ауторегуляция мозгового кровотока недоразвита. У глубоко недоношенных детей мозговой кровоток следует за сердечным выбросом. Это является предпосылкой для развития таких патологических состояний, как внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция у недоношенных (см. параграф 9.2).

Потребление кислорода ЦНС новорожденного ребенка чрезвычайно высоко – до 50 % от общего (у взрослых – 20 %). До величины взрослых показатели ребенка снижаются к 3–5-летнему возрасту. Эта же закономерность относится к потреблению глюкозы. Если у взрослого на работу ЦНС тратится 50 % всей утилизируемой глюкозы, то у новорожденного – 60–80 %. Это – одно из объяснений склонности новорожденных к гипогликемии.

Органы чувств. С рождения у ребенка функционируют все органы чувств. Отличительной особенностью новорожденного является недифференцированный характер всех его реакций, склонных к генерализации. Раздражение того или иного рецептора вызывает не локальную, а разлитую

реакцию. В табл. 9.3 представлены возрастные особенности органов чувств у детей и их клиническое значение.

Таблица 9.3

Возрастные особенности органов чувств в детском возрасте

Чувство	Особенности
Зрение	<p>В первые 3 недели жизни глаза новорожденного почти все время закрыты, зрачки средней ширины, хорошо реагируют на свет.</p> <p>Глаза в раннем возрасте дальнозоркие, с низкой остротой зрения; в первом полугодии острота зрения 0,02, в 6 месяцев – 0,1, к 4–5 годам – 1,0 (следует учитывать при оценке снижения остроты зрения у детей). К 6 месяцам ребенок видит не только крупные, но и мелкие предметы.</p> <p>Физиологические особенности у детей первых месяцев жизни: непостоянное косоглазие; мелко-размашистый нестойкий нистагм.</p> <p>В 2 недели появляются преходящая монокулярная фиксация взора, в 3 месяца – устойчивая бинокулярная фиксация взора, слежение за неподвижными предметами, за движущимися предметами и различение красного и желтого цветов.</p> <p>К рождению слезные железы не функционируют. Первая секреция слезных желез начинается с 2-недельного возраста</p>
Слух	<p>У детей первого года жизни:</p> <ul style="list-style-type: none"> – наружный слуховой проход узкий, короткий за счет недоразвития костной части, имеющей вид щели; – барабанная перепонка толстая и расположена горизонтально; – евстахиева труба короткая и широкая, имеется хорошая связь с носоглоткой, что способствует не только инфицированию среднего уха, но и лучшему оттоку гноя из него; – ушная сера жидкая и может имитировать гноетечение. <p>Слуховой анализатор сформирован к рождению – новорожденный способен воспринимать звуки, что является основанием для проведения аудиологического скрининга новорожденных (I этап – автоматическая регистрация отоакустической эмиссии; II этап – регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов)</p>

Чувство	Особенности
Вкус	Функционирует с рождения, к 4–5 месяцам дифференцируется полностью
Обоняние	Резкие запахи различает с рождения, в 7–8 месяцев ощущает слабые запахи
Осязание	Раздражение кожи вызывает общую реакцию в виде двигательного беспокойства. К 7–8 месяцу ребенок может точно прикоснуться к месту раздражения. Дифференцировать болевые точки ребенок может только к 7–8 годам

9.1.3. Рефлексы новорожденных и детей первых двух лет жизни

У новорожденных и детей первых месяцев жизни можно вызвать ряд безусловных рефлексов, получивших название *физиологических*. Они отражают определенную степень развития ребенка. Формирование указанных рефлексов у плода, иначе называемых врожденными, помогает ему во время актов родов и обеспечивает приспособление к внеутробному существованию. По мере созревания головного и спинного мозга, миелинизации эти рефлексы постепенно угасают. Если рефлекс вызывается в том возрасте, в котором он должен отсутствовать, он считается патологическим. По характеру редукции, ее задержке и более позднему угасанию этих рефлексов можно решать вопрос о правильности развития ребенка. Безусловные рефлексы делят на три категории (табл. 9.4).

I. Стойкие пожизненные автоматизмы (рефлексы роговичный, конъюнктивальный, глоточный, глотательный, сухожильные рефлексы конечностей, надбровный).

II. Транзиторные рудиментарные рефлексы, отражающие специфические условия развития двигательного анализатора и впоследствии (большинство к 3–5 месяцам) исчезающие:

- оральные сегментарные автоматизмы (рефлексы сосательный, поисковый, хоботковый, ладонно-ротовой Бабкина);

- спинальные сегментарные автоматизмы (рефлексы защитный, хватательный Робинсона, Моро, опоры, автоматической ходьбы, ползания Бауэра, Галанта, Переса);

- миелэнцефальные позотонические рефлексы (лабиринтный тонический, асимметричный и симметричный шейные тонические рефлексы).

III. Рефлексы и автоматизмы, появляющиеся на первом году жизни, связаны с эволюцией двигательной функции ребенка и вертикализацией туловища (*мезэнцефальные установочные автоматизмы* – верхние и нижние установочные лабиринтные рефлексы Ландау).

Таблица 9.4

Методика исследования и сроки выявления безусловных рефлексов у доношенных новорожденных и детей грудного возраста [по: Пропедевтика детских болезней, 2008; Бадалян Л.О., 1984]

Рефлекс	Методика	Ответная реакция	Возраст выявления
Оральные сегментарные автоматизмы			
Поисковый	Штриховое раздражение угла рта ребенка	Поворот головы в сторону раздражения, опускание угла рта	0–3 месяца
Сосательный	Вкладывание соска в рот	Сосательные движения	0–18 месяцев
Ладонно-ротовой (Бабкина)	Надавливание на область ладони	Открывание рта и наклон головы вперед	0–3 месяца
Хоботковый	Быстрое легкое постукивание пальцем по губам	Вытягивание губ трубочкой	0–3 месяца
Спинальные сегментарные автоматизмы			
Опоры	Ребенка ставят на пеленальный стол	Выпрямляет туловище и стоит на полусогнутых ногах на полной стопе	0–2 месяца
Автоматической ходьбы	При опоре на стол и наклоне вперед	Делает шаговые движения.	0-2 месяца
Защитный	Ребенка кладут на живот	Рефлекторно поворачивает голову в сторону	0–2 месяца

Продолжение табл. 9.4

Рефлекс	Методика	Ответная реакция	Возраст выявления
Ползания (Бауэра)	Новорожденного укладывают на живот (голова по средней линии)	Совершает ползающие движения – спонтанное ползание; если к подошвам приставить ладонь, то ребенок рефлекторно отталкивается от нее ногами и ползание усиливается	0–3 месяца
Хватательный рефлекс (Робинсона)	Вкладывают указательные пальцы в ладони ребенка	Обхватывание и прочное удержание пальцев, иногда ребенка удается поднять	0–4 месяца
Рефлекс Галанта	Раздражение кожи спины паравертебрально вдоль позвоночника сверху вниз	Новорожденный изгибает спину дугой, открытой в сторону раздражителя	0–4 месяца
Рефлекс Переса	Проведение с легким надавливанием пальцами по остистым отросткам позвоночника от копчика к шее	Ребенок кричит, приподнимает голову, разгибает туловище, сгибает верхние и нижние конечности; этот рефлекс вызывает у новорожденного отрицательную эмоциональную реакцию	0–4 месяца
Рефлекс Моро	Вызывается различными приемами: ударом по поверхности, на которой лежит ребенок, на расстоянии 15 см от его головы, приподниманием разогнутых ног и таза, внезапным пассивным разгибанием нижних конечностей	Новорожденный отводит руки в стороны и открывает кулачки (I фаза рефлекса Моро); через несколько секунд руки возвращаются в исходное положение (II фаза рефлекса)	0–5 месяцев

Рефлекс	Методика	Ответная реакция	Возраст выявления
Миелинцефальные позотонические рефлексы			
Лабиринтный тонический рефлекс	Ребенок лежит на спине или на животе	В положении на спине максимальный мышечный тонус в разгибателях, в положении на животе – в сгибателях	0–2 месяца
Асимметричный шейный тонический рефлекс	У лежащего на спине новорожденного повернуть голову так, чтобы нижняя челюсть находилась на уровне плеча	Ребенок разгибает конечности, к которым обращено лицо, и сгибает противоположные	1–4 месяца
Симметричный тонический шейный рефлекс	Сгибание головы ребенка	Новорожденный сгибает руки и разгибает ноги	0–2 месяца
Мезэнцефальные установочные автоматизмы			
Верхний установочный лабиринтный рефлекс (Ландау)	Ребенка держат свободно в воздухе лицом вниз на руках, расположенных под его животом	Вначале ребенок поднимает голову, затем наступает тоническое разгибание спины	4–24 месяца
Нижний установочный лабиринтный рефлекс (Ландау)	Ребенка кладут на живот	Ребенок разгибает и поднимает ноги	5–24 месяца

У детей первых двух лет жизни наблюдаются симптом и рефлекс, которые называются *ложноположительными*. Такое название они получили в связи с тем, что относятся к разряду патологических, но в определенном возрасте в силу анатомо-физиологических особенностей нервной системы детей, являются физиологическими. Речь идет о симптоме В.М. Кернига (см. параграф 9.1.7), который в норме исчезает после 4 месяцев жизни (это связано с физиологическим

гипертонусом мышц нижних конечностей), и рефлексе Бабинского, который остается физиологическим до 2 лет. Симптом, описанный Ж. Бабинским в 1896 г., – тыльное сгибание (движение вверх) большого пальца в ответ на поколачивание по наружному краю стопы. Такая реакция нормальна только для детей первых 1–2-х лет жизни, после чего в результате развития пирамидных путей пальцы стопы больше не движутся вверх, а вместо этого движутся вниз вследствие нормального подошвенного кожного рефлекса. В более старшем возрасте рефлекс Бабинского свидетельствует о поражении центрального двигательного нейрона или пирамидных путей.

Формирование условно-рефлекторной деятельности, наряду с эмоциями, речью, начинается на очень ранних этапах жизни ребенка. В настоящее время известно, что даже у новорожденного ребенка кора головного мозга способна образовывать *условные рефлексы*, но их количество очень ограничено. Дифференцировка условных рефлексов обычно начинается с конца 2-го – начала 3-го месяца жизни. Характерным свойством условных связей является их скорость и прочность образования. В течение 2-го года жизни механизм образования условных рефлексов достигает полного развития.

9.1.4. Нервно-психическое развитие ребенка, особенности сна и овладение навыками

Нервно-психическое развитие один из главных компонентов общего развития ребенка. Оно включает становление локомоторных функций, эмоционально-психической сферы, речи.

Развитие моторики. Локомоторные функции наиболее динамично развиваются в первые три года жизни и тесно связаны с миелинизацией нервных волокон и становлением координации движений. Моторная деятельность начинает развиваться еще внутриутробно, что помогает нормальному течению родов. После рождения первой формируется

координация мышц глаз. К 1,5–2 месяцам ребенок начинает держать голову. Затем начинают развиваться координированные движения рук. С 3–3,5 месяцев начинают формироваться целенаправленные движения рук, с 5-го месяца протягивание руки и хватание предмета аналогичны движениям взрослого человека. На 4–5-м месяце развиваются координированные движения мышц спины, что проявляется переворачиванием (со спины на живот с 4–5 месяцев, с живота на спину – с 5–6 месяцев). Ползание на четвереньках устанавливается в возрасте 7–8 месяцев, в этом же возрасте ребенок сам садится и устойчиво сидит. Около 8–9 месяцев ребенок встает и переступает ногами вдоль барьера, держась за него руками. Около 1 года ребенок делает первые самостоятельные шаги.

Психическое, эмоциональное развитие, коммуникабельность. Развитие основной функции головного мозга – сознания – происходит по J.J. Volpe (2001) в соответствии с возрастными этапами:

- 0–3 года – сенсорно-моторное развитие;
- 3–7 лет – сенсорно-эмоциональное мышление;
- 7–12 лет – конкретно-операционное мышление;
- старше 12 лет – формальное логическое или абстрактное мышление.

Психоэмоциональное развитие тесно связано с социальным развитием ребенка и подвержено общим закономерностям:

1) развитие связано исключительно с положительными эмоциями, отрицательные эмоции не только не стимулируют развитие психической сферы, но при постоянном их воздействии даже задерживают;

2) движущей силой развития является врожденная потребность к впечатлениям, потребность в получении новых впечатлений не насыщаемая;

3) потребность в новой информации тесно связана с развивающимся мозгом, интеллектом; чем выше уровень развития ребенка, тем более сложную информацию он требует;

4) реализация феномена первого впечатления ребенка от получаемой информации (импринтинга – механизма мгновенного запоминания, см. параграф 2.2, т. 1).

Коммуникабельность – способность новорожденного вступать в контакт со взрослым, общающимся с ним, осматривающим его с чувством эмпатии.

Эмпатия – готовность к пониманию психологического состояния другого человека, сопереживанию к нему. В этом раннем возрасте коммуникативное развитие младенцев означает его психосоциальное развитие. Очень важно, осматривая ребенка, даже новорожденного, разговаривать с ним. Младенец – «максимально социальное существо», и именно в этом в этом периоде существует единственная и неповторимая зависимость ребенка от взрослых. Психологический критерий окончания кризиса новорожденного наступает с появлением социальной улыбки (в 4–5 недель) – улыбки в ответ на лицо или голос матери. С первой улыбкой, появлением комплекса оживления формируется социальная ситуация психического развития «мы» (Л.С. Выготский). Особенность социального развития ребенка первого года жизни состоит в противоречии между максимальной потребностью общения и минимальными возможностями (отсутствие речи). Выделяют следующие характеристики коммуникативного развития грудного ребенка.

1. *Способность к научению.* С первых дней жизни младенцы двигаются в такт речи взрослого (движения руки пальцев в соответствии с ритмикой речи). И взрослые, разговаривая с ребенком, совершают аналогичные движения (причем ритмы движений совпадают).

2. *Способность к подражанию.* Об этом свидетельствует имитация лицевых движений (высовывание языка, открывание рта, имитация движений пальцев рук).

3. *Раннее восприятие человеческого лица.* Эксперименты с простыми графическими стимулами – картинками, похожими на человеческое лицо, – подтверждают, что ребенок четко различает лицо человека и реагирует на него.

4. *Слуховое восприятие.* Младенцы предпочитают голоса в женском диапазоне (средняя частота 260 колебаний в секунду), отличают голос матери от других, простым звукам предпочитают сложные (голоса), различают радостную речь в противоположность гневной или печальной.

5. *Социальная улыбка* (в 4–5 недель) – улыбка в ответ на лицо или голос матери. Улыбка – способ выражения удовольствия в ситуации, когда он видит другого человека.

6. *Комплекс оживления* (2-й месяц жизни) – сложный поведенческий комплекс, проявляется эмоциональными и двигательными реакциями при виде взрослого.

Коммуникативное развитие младенцев в возрасте 6–12 месяцев заключается в потребности в сотрудничестве, вовлечении взрослого во взаимодействие. В этом возрасте общение сочетается с предметно-манипулятивной деятельностью ребенка, игровыми контактами со взрослыми (игры «прятки», игры-стишки).

Эмоциональное развитие ребенка выражается в реакции на отношение «ребенок–взрослый». В табл. 9.5 приведены этапы становления эмоционального развития ребенка первых двух лет жизни.

Таблица 9.5

Этапы эмоционального развития ребенка грудного и раннего возраста

Возраст	Эмоции
1 месяц	Интонации плача сходны с интонацией недовольства взрослого
2 месяца	Спокойное гуление, недовольство
2–6 месяцев	Интонационное структурирование
3 месяца	Звуки радости и смеха
6 месяцев	Разные интонации радости

Возраст	Эмоции
7 месяцев	Выразительный интонационный лепет, интонация просьбы, интонация утверждения
10 месяцев	Настойчивая интонация
2 года	Интонации вопроса

Речь. Особое значение в нейрокогнитивном развитии ребенка имеет становление речевой функции – одного из основных показателей интеллекта человека. Формирование речи связано с развитием сенсорной системы и функциональным созреванием мозга. В этом особое значение имеет дифференцировка второй и третьей лобной извилин (зоны Брока), определяющих способность к артикуляции и членораздельной речи, и верхней височной извилины (зоны Вернике). В развитии голосовых реакций и речи условно можно выделить три этапа:

1) подготовительный этап – развитие гуления и лепета (гуление начинается в 2–4 месяца, лепет – с 7–8 месяцев);

2) этап возникновения «сенсорной» речи, т.е. способности ребенка связывать слышимое слово с конкретным образом или предметом (начинается в возрасте 7–8 месяцев), параллельно с возникновением сенсорной речи интенсивно развивается лепет;

3) этап возникновения моторной речи – первые слова (обычно слова, состоящие из одного или двух слогов) ребенок произносит в 10–11 месяцев; запас слов ребенка в 1 год – около 5–6 слов, в 1,5 года – около 30, в 2 года – 300, в 3 года – 1500 слов; к концу 2-го года у ребенка появляется фразовая речь.

В табл. 9.6 обозначены основные этапы речевого развития ребенка грудного возраста.

Этапы развития речи грудного ребенка

Возраст	Развитие речи
2–3 месяца	Предречевые вокализации (гуканье, кряхтение, гуление – протяжные звуки)
4–5 месяцев	Гуление с цепочкой звуков
5–7 месяцев	Эмоциональные возгласы, вскрики, короткие лепетные звуки (слоги «да», «ба»)
8–9 месяцев	Интонационно-выразительный лепет, звукосочетания родного языка, имитирующие речь
10–12 месяцев	Первые лепетные слова («мама», «тятя», «дада», «дай»)
1 год	5–6 лепетных слов

Возрастные кризисы детского возраста. В соответствии с концепцией неврологии развития, предложенной в начале 1930-х гг. отечественным психологом Л.С. Выготским и педологом П.П. Блонским, стабильные периоды нервно-психического развития перемежаются кризисами (продолжительностью от месяца до двух лет), в период кризиса происходят резкие, иногда катастрофические изменения в личности ребенка. Кризисам присущи следующие свойства: неотчетливые границы начала и конца кризиса, наличие кульминационной точки (апогея); снижение темпов развития по сравнению с периодом стабильности; негативный характер, являющийся нормальным вариантом развития, а не патологией (табл. 9.7).

Неравномерность темпов развития может приводить к нередким расхождениям в степени физической, психологической или социальной зрелости индивида, обуславливая явления акселерации (ускоренного развития), инфантилизма или задержки психического развития.

Таблица 9.7

Возрастные кризисы и их характеристика [по Пальчику А.Б., 2021]

Возраст	Характеристика
Неонатальный период	Адаптация организма к внеутробной жизни (подробнее см. параграф 2.2, т. 1)
Первый год жизни	Становление ходьбы, речи, аффекта и воли. Речь возникает вследствие ассоциации демонстрируемого предмета с произносимым названием предмета. Произнесение первого слова ребенком является фундаментальным шагом в развитии, следующим шагом служит переход от пассивного к активному увеличению словаря. Третий шаг заключается в возникновении вопросов у ребенка по поводу названия предмета
Кризис 3 лет	Негативизм, упрямство и строптивость. Негативизм отличается от обычного непослушания тем, что это реакция не на содержание просьбы, а на просьбу так таковую и представляет собой социальное явление, так как формируется в качестве реакции на другого человека. Упрямство – это свойство настойчиво требовать чего-либо не потому, что ребенку этого хочется, а с целью выполнения своего требования. Строптивость заключается в безличной реакции по отношению к окружающему (режиму, образу жизни и т.д.). Позитивным моментом является формирование новых черт личности
Кризис 7 лет	Кризис школьной адаптации заключается в утрате ребенком непосредственности, возникновении дифференциации внутренней и внешней жизни, возрастании самостоятельности ребенка. Обусловлен привнесением в жизнь ребенка интеллектуального начала, смыслового восприятия, формированием самооценки
Около 13 лет	Кризис подросткового возраста. Этот кризис совпадает с периодом полового созревания, характеризуется дезориентировкой во внутренних и внешних отношениях, жестким противопоставлением «Я» и окружающего мира, свертыванием и отрицанием прежде установившейся системы интересов. Происходит смена наглядности в познании на понимание и дедукцию, на более высокую форму интеллектуальной деятельности

Сон. Сон – это естественное, регулярное периодическое состояние отдыха организма, сознания и тела, при котором глаза, как правило, закрыты, отсутствует или незначительно присутствует сознание и произвольные движения и возникают преходящие сновидения. Примерная длительность сна в сутки составляет у новорожденного 16 часов, у ребенка в возрасте 6 месяцев – 14,5 часа, в возрасте 12 месяцев – 13,5 часа, в 4 года – 11,5 часа, в 6 лет – 9,5 часа, в 12 лет – 8,5 часа, в 18 лет – 8 часов. Сон новорожденного ребенка носит полифазный характер, возникает множество раз в течение дня и ночи. Затем происходит смена полифазного сна на монофазный. Особенностью сна детей грудного возраста в отличие от взрослых является отношение фазы быстрого сна к фазе медленного сна 1:1 (у взрослых данное отношение 1:4). Дети, находящиеся на естественном вскармливании, обычно спят меньше и чаще просыпаются по ночам из-за более быстрого опорожнения желудка. Для снижения риска синдрома внезапной смерти младенцев им рекомендуется сон в положении лежа на спине (см. параграф 1.2, т. 1). Нарушения дыхания во сне рассмотрены в параграфе 4.1.5 (т. 2).

Навыки самостоятельного приема пищи. С 4,5–5 месяцев следует приучать ребенка есть из ложки, снимая пищу губами, а не всасывая ее, как это делают дети первых месяцев жизни. С 6,5–7 месяцев необходимо давать в руку кусочек печенья или сухаря. С 7–8 месяцев нужно приучать пить из чашки, которую держит взрослый, а затем постепенно и сам ребенок. С 8–9 месяцев детей, умеющих сидеть, нужно усаживать за специальный стол со стульчиком с высокой спинкой и подлокотниками. Следует приучать перед едой мыть руки, кушать аккуратно, воспитывать отрицательное отношение к неопрятности во время еды.

С 1 года 2 месяцев можно давать ребенку в руку чайную ложку и направлять ее с едой в рот ребенку, обучая кушать, с 1 года 5 месяцев – побуждать ребенка есть ложкой не только густую пищу, но и жидкую, а также пользоваться салфеткой,

есть только из своей тарелки и есть суп. На 2–3-м году ребенок уже должен активно участвовать в приготовлении места для еды: убрать игрушки со стола, вытереть стол, вымыть руки, принести стул, посуду и т.д. Следует приучить ребенка к тому, что за едой с полным ртом не следует разговаривать.

Овладение навыками гигиены. С 12 месяцев можно учить умываться: сначала протянуть руки к струе воды, к двум годам – мыть руки, не обливая себя, мыть лицо под струей воды, вытереться насухо. С 1,5 лет можно приучать ребенка чистить зубы, сначала мокрой зубной щеткой без пасты, а когда привыкнет, то с детской зубной пастой.

К признакам готовности ребенка к обучению туалетным навыкам относятся умение сидеть и самостоятельно ходить; понимание и использование слов, обозначающих процесс физиологических отправлений; понимание предназначения горшка или унитаза; наличие фразовой речи; умение или попытка снимать подгузник/трусы. Полагают, что приучение ребенка к горшку целесообразно инициировать в возрасте 18–24 месяцев, что совпадает с началом созревания отделов нервной системы, ответственных за контроль мочеиспускания и дефекации.

9.1.5. Оценка нервно-психического развития у детей и его задержка

Термин «*развитие ребенка*» может быть использован для описания навыков, приобретаемых ребенком в основном с рождения до 5 лет, когда происходит быстрое развитие движений, речи, общения и самообслуживания. Позднее, в школьный период, развиваются сознание, абстрактное мышление и интеллект.

С практической точки зрения показатели развития, легко оцениваемые при осмотре, можно разделить на четыре основные группы, объединяющие взаимозависимые навыки:

- крупная моторика;

- зрение и мелкая моторика;
- слух, речь и языковые навыки;
- социальные навыки, эмоции и поведение (психологическое развитие).

Для оценки развития используются две основные характеристики:

- средний возраст (возрастная медиана) – возраст, когда половина детей стандартной популяции достигают определенного уровня развития навыка (показатель наиболее вероятного достижения этапа развития, табл. 9.8);

- возрастной предел – возраст, к наступлению которого следует приобрести навыки. Обычно возрастным пределом считают возраст, отличающийся от среднего на два стандартных отклонения. Данный показатель более точно, чем средний возраст, указывает на нормальное развитие ребенка. Несоответствие ему определяет необходимость медицинских (диагностических, терапевтических) вмешательств (табл. 9.9).

Таблица 9.8

**Средний возраст развития навыков
[по Лиссойеру К., Клэйдену Г., 2010]**

Группа навыков	Возраст	Навыки
Крупная моторика	0–1 месяц	Руки согнуты, симметричная поза
	0–1 месяц	Заметное отставание головы при подтягивании за руки
	6–8 недель	Приподнимает голову до 45°
	6 месяцев	Сидит без поддержки с согнутой спиной
	8 месяцев	Сидит без поддержки с прямой спиной
	8–9 месяцев	Ползает
	10 месяцев	Ходит, опираясь о мебель
	12 месяцев	Ходит неуверенно, широко расставляет ноги, руки
	15 месяцев	Самостоятельно уверенно ходит

Продолжение табл. 9.8

Группа навыков	Возраст	Навыки
Зрение и мелкая моторика	6 недель	Следит за движущимися предметами глазами или лицом, поворачивая голову
	4 месяца	Тянется за игрушками
	6 месяцев	Хватание ладошкой
	7 месяцев	Перекладывает игрушки из одной руки в другую
	10 месяцев	Уверенно берет мелкие предметы
	16–18 месяцев	Рисует цветным карандашом
	18 месяцев	Складывает башню из 3 кубиков
	2 года	Складывает башню из 6 кубиков
	2 года 6 месяцев	Складывает башню из 8 кубиков, поезд из 4 кубиков
	3 года	Складывает из кубиков мост (подражание модели)
	4 года	Складывает из кубиков лестницу (после демонстрации)
	2 года	Рисует линию*
	3 года	Рисует круг*
	4 года	Рисует крест*
	4 года 6 месяцев	Рисует квадрат*
До 5 лет	Рисует треугольник*	
Слух, речь и язык	0–1 месяц	Пугается громких звуков
	3–4 месяца	Издает звуки, агукает и смеется
	7 месяцев	Оглядывается на тихие звуки из-за спины
	7 месяцев	Произносит звуки неразборчиво
	10 месяцев	Произносит звуки разборчиво, называя родителей («мама», «папа»)
	12 месяцев	Говорит 3 слова, кроме «мама», «папа»
	18 месяцев	Говорит 6-10 слов, показывает 2 части своего тела
	20-24 месяца	Использует 2 или более слов, из которых составляет простые фразы
	2 года 6 месяцев – 3 года	Постоянно произносит предложения из 3–4 слов

Группа навыков	Возраст	Навыки
Социальные навыки, эмоции и поведение	6 недель	Улыбается в ответ
	6–8 месяцев	Берет еду в рот
	10–12 месяцев	Выполняет действия по подражанию (махнет рукой «до свидания», играет в прятки)
	12 месяцев	Пьет из кружки, которую держит двумя руками
	18 месяцев	Держит ложку и аккуратно подносит ее ко рту
	18–24 месяца	Символические игры
	2 года	Просится на горшок, сам раздевается
3 года	Совместные, интерактивные игры, знает очередность	

Примечания: *может нарисовать фигуру, не увидев как это делается; может скопировать (нарисовать после того, как увидел) – на 6 месяцев раньше.

Таблица 9.9

Возрастной предел появления навыков
[Лиссойер Т., Клэйэден Г., 2010]

Группа навыков	Возраст	Навыки
Крупная моторика	4 месяца	Удерживает голову
	9 месяцев	Сидит без поддержки
	12 месяцев	Стоит самостоятельно
	18 месяцев	Ходит самостоятельно
Зрение и мелкая моторика	3 месяца	Фиксирует взор и следит за предметами
	6 месяцев	Тянется за предметами
	8 месяцев	Перекладывает из одной руки в другую крупные предметы
	12 месяцев	Берет мелкие предметы
Слух, речь и язык	7 месяцев	Многосложный лепет
	10 месяцев	Имитация интонации взрослых
	18 месяцев	Осознанно произносит 6 слов
	2 года	Словосочетания
	2 года 6 месяцев	Предложения из 3 слов

Группа навыков	Возраст	Навыки
Социальные навыки, эмоции и поведение	8 недель	Улыбается
	10 месяцев	Боится незнакомцев
	18 месяцев	Самостоятельно ест ложкой
	2 года – 2 года 6 месяцев	Символические игры
	3 года – 3 года 6 месяцев	Интерактивные игры

У недоношенных детей до достижения ими 2-летнего возраста оценку навыков проводят на постконцептуальный возраст, ориентируясь на дату ожидаемого рождения. Например, ожидаемые навыки развития 9-месячного ребенка (хронологический возраст), рожденного с гестационным возрастом 28 недель, при нормальном развитии будут соответствовать 6-месячному ребенку.

Оценивая нервно-психическое развитие ребенка, необходимо учитывать, что качественные особенности реализации достигнутого потенциала могут существенно различаться у детей одного и того же возраста с одинаковым уровнем развития психики и моторики. Причем подобные различия, отражающие специфику его темперамента, можно отчетливо выявить уже на первом году жизни ребенка, начиная с конца первого месяца.

Под **темпераментом** понимают индивидуальные свойства психики, определяющие динамику психической деятельности, особенности поведения и степень уравновешенности реакций на жизненные воздействия. Оценивают темперамент ребенка с помощью специально разработанных для детей разного возраста опросников. Особенности темперамента ребенка могут влиять на риск возникновения у него тех или иных соматических нарушений, восприятие болезни.

Задержка развития подразумевает медленное овладение всеми навыками (общая задержка), либо одной отдельной сферой или областью навыков (специфическая задержка).

Под **задержкой моторного развития** (англ. – motor delay) понимают временное отставание формирования двигательных навыков более чем на 30 %. Определение возраста развития возможно с помощью стандартных шкал психомоторного развития (Bailey, Griffiths, Denver и др.). Преимущественной задержкой двигательного развития сопровождаются синдром «вялого» ребенка, атактические синдромы (см. параграф 9.1.6), гемиплегии, параплегии.

Оценка **задержки психического** (умственного, интеллектуального англ. – mental retardation) **развития** проводится по показателю коэффициента интеллектуальности (IQ), а у детей до 3 лет можно использовать коэффициент развития (англ. DQ – developmental quotient). Согласно критериям Американской психиатрической ассоциации, представленным в IV издании рабочей классификации DSM-IV (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам), степень задержки психического развития в зависимости от значения показателя IQ подразделяется на легкую (55–69), умеренную (40–54), тяжелую (25–39) и глубокую (≤ 24). Причинами преимущественной **задержки речи** являются детский аутизм, гистидинемия. Задержки развития необходимо дифференцировать с гетерохронией развития, характеризующейся неравномерностью развития различных групп навыков, например, более быстрыми темпами моторного развития по сравнению с психическим.

При **общей задержке развития** отмечается задержка приобретения навыков во всех сферах (крупная моторика; зрение и мелкая моторика; слух, речь и языковые навыки; психологическое развитие). Обычно она становится очевидна в первые 2 года жизни и сочетается с трудностями обучения.

Причины общей задержки развития условно подразделяются по времени воздействия на анте-, пери- и постнатальные (табл. 9.10).

Таблица 9.10

**Основные патологические состояния,
вызывающие общую задержку развития
[Лиссойер Т., Клэйден Г., 2010]**

Группы	Примеры патологических состояний
Пренатальные	
Генетические	Хромосомные/ДНК нарушения – трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна), синдром ломкой X-хромосомы
	Дисгенезия мозга – микроцефалия, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия, нарушения нейрональной миграции, окклюзия сосудов
Метаболические	Гипотиреоз, фенилкетонурия, болезни накопления
Тератогенные	Фетальный алкогольный синдром, наркомании матери
Врожденные инфекции	Краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз
Нейрокожные синдромы	Туберозный склероз, нейрофиброматоз
Перинатальные	
Недоношенность	Внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция
Асфиксия в родах	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия
Метаболические	Симптоматическая гипогликемия, гипербилирубинемия (ядерная желтуха)
Постнатальные	
Инфекция	Менингит, энцефалит
Гипоксия	Удушье, утопление, судороги
Травма	Ранение головы – случайное или несчастное
Метаболические	Гипогликемия, врожденные нарушения метаболизма
Другие (неизвестные причины, около 25 %)	

В соответствии с данным перечнем причин диагностическая программа при задержке развития должна включать в себя различные лабораторно-инструментальные исследования (табл. 9.11).

Таблица 9.11

Диагностические тесты при задержке развития
[Лиссойер Т., Клэйэден Г., 2010]

Группы тестов	Тесты
Цитогенетика	Исследование кариотипа*
	Анализ на ломкую X-хромосому*
	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> , или метод FISH для определения хромосомных aberrаций, например, хромосом 7, 15, 22
Метаболизм	Тесты для исследования функции щитовидной железы, печени, костей, определение уровня в сыворотке крови уровня мочевины, электролитов, аминокислот*
	Биохимический анализ крови: креатинфосфокиназа, лактат, аммоний, длинноцепочечные жирные кислоты
	Исследование газов крови и кислотно-основного состояния
	Лизосомные ферменты лейкоцитов
	Биохимический анализ мочи: аминокислоты и органические кислоты, мукополисахариды и олигосахариды
Инфекции	Исследования на врожденные инфекции
Визуализирующие методы исследования	Нейросонография
	КТ и МРТ головного мозга
	Обследование скелета
Нейрофизиология	ЭЭГ (показана при судорогах, некоторых прогрессирующих неврологических расстройствах)
	Исследование нервной проводимости, электронейромиография, исследование вызванных зрительных потенциалов, электроретинограмма
Гистопатология / гистохимия	Биопсия нервной и мышечной ткани

Группы тестов	Тесты
Другие	Исследование слуха (аудиограмма)*
	Исследование зрения*
	Консультация клинического генетика
	Консультация психиатра

* Основные скрининговые тесты.

9.1.6. Методика обследования и семиотика поражений нервной системы и органов чувств

Исследование нервной системы складывается из оценки двигательной и сенсорной сферы, функции черепно-мозговых нервов, рефлекторной деятельности. Оценивается высшая нервная деятельность и вегетативная нервная система. Приступая к сбору жалоб и анамнеза, не следует задавать наводящие вопросы, поскольку это может привести к ошибочным ответам и заключениям. Нельзя забывать, что дети легко внушаемы, часто подражают взрослым. Расспрос родителей о состоянии нервной системы и психической сферы ребенка старше 5 лет целесообразно проводить при его отсутствии.

Анамнез

При опросе необходимо установить наличие жалоб, таких как головная боль, головокружение, рвота, нарушение памяти, внимания, интеллекта, речи. Уточняются характер настроения, поведения, расстройства сознания, наличие судорог, парезов, параличей, мышечной слабости; нарушение координации движений; вегетативные изменения.

Головная боль является частым симптомом заболеваний нервной системы. Различают головные боли циркуляционные – при расстройстве крово- и ликворообращения, механические – при объемных внутричерепных процессах, токсиче-

ские – при общих инфекциях, рефлекторные – при заболеваниях глаз, ушей и других органов, психогенные – при неврозах. Головная боль как проявление диффузного поражения мозга редко бывает односторонней, больной не всегда может определить ее точную локализацию. В зависимости от причины головная боль может быть острой или тупой, сжимающей, распирающей, пульсирующей, постоянной или приступообразной, может усиливаться при резких поворотах головы, ходьбе, сотрясениях. В табл. 9.12 перечислены причины эпизодической (острой) и рецидивирующей головной боли у детей.

Таблица 9.12

**Причины эпизодической и рецидивирующей головной боли у детей
[по Лиссоьеру К., Клэйдену Г., 2010]**

Эпизодическая головная боль	Рецидивирующая головная боль
<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка • Мигрень • Стресс • Острый синусит • Менингит/энцефалит • Черепно-мозговая травма • Субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние • Доброкачественная внутричерепная гипертензия • Прием лекарственных препаратов, алкоголя, растворителей или наркотиков • Другие провоцирующие факторы: мороженое, невралгия тройничного нерва 	<ul style="list-style-type: none"> • Головная боль напряжения • Мигрень: <ul style="list-style-type: none"> – без ауры; – с аурой; – осложненная • Повышение ВЧД и внутричерепные объемные образования • Другие причины: <ul style="list-style-type: none"> – синусит – может вызвать боль в лицевой области, усиливающуюся при перкуссии; – дискомфорт в височно-нижнечелюстном суставе – при неправильном прикусе, усиливается при жевании; – на фоне лекарственных препаратов – как побочный эффект; – нарушения рефракции – редкая причина, требует контроля зрения – черепно-мозговая травма; – злоупотребление алкоголем, наркотиками и токсикомания;

Эпизодическая головная боль	Рецидивирующая головная боль
	<ul style="list-style-type: none"> – артериальная гипертензия – нечастая причина, обычно сопровождается энцефалопатией, но всегда следует проверять АД; – доброкачественная внутричерепная гипертензия, то есть отсутствуют объемные внутричерепные образования и окклюзия ликворных путей

Головокружение нередко отмечается при анемии, заболеваниях сосудов головного мозга, нарушениях мозговой гемодинамики, внутричерепных объемных процессах. В отличие от системного головокружения – очагового симптома поражения вестибулярного аппарата – отсутствует четкое направление вращения окружающих предметов.

Рвота – один из распространенных общемозговых симптомов. Следует помнить, что «мозговая рвота» не всегда наступает без предшествующей тошноты и может улучшить самочувствие больного вследствие наступающей после нее дегидратации. Важно учитывать связь рвоты с головной болью, одновременность их появления.

Сбор анамнеза жизни (*anamnesis vitae*) следует проводить, расспрашивая о течении беременности, родов, периода новорожденности, раннего развития ребенка. Следует обращать внимание на сроки появления статических и моторных функций, предречевого и речевого развития. Необходимо выяснить наличие травм в разные возрастные периоды, характер реагирования ребенка на лихорадочные состояния, наличие судорог. Существенный момент – выяснение наличия нервных потрясений, испуга, которые могут стать причиной многообразных невротических и нервно-психических нарушений. Имеет также значение установление травмирующих ребенка ситуаций (конфликты в семье, грубое отношение, побои и т. п., подробнее см. параграф 1.3, т. 1).

При сборе анамнеза заболевания (*anamnesis morbi*) нужно установить, когда и как развилось заболевание, имелись ли предшествующие факторы, время появления и последовательность развития отдельных симптомов, течение болезни. Развитие неврологических симптомов может быть прогрессирующим, статическим или эпизодическим. Начало прогрессирующих симптомов может быть внезапным (судороги, инсульт); острым, в течение нескольких минут или часов (эпидуральное кровоизлияние); подострым, в течение нескольких дней или недель (опухоль мозга); или медленным, в течение нескольких лет (наследственные заболевания).

Статические неврологические аномалии выявляются на раннем этапе жизни, и их характер не изменяется с течением времени (детский церебральный паралич). Статические нарушения часто вызваны врожденными аномалиями мозга или пренатальным/перинатальным повреждением мозга. Периодические возвратные стереотипные приступы могут указывать, в частности на эпилепсию или мигрень. Эпизодические нарушения характеризуются симптоматическими периодами, за которыми следует частичное или полное восстановление (демиелинизирующие, аутоиммунные, сосудистые заболевания).

Необходимо выяснить наличие общеинфекционных симптомов (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез СОЭ в общем анализ крови и др.). Вместе с тем многие нейроинфекции могут протекать без общеинфекционных симптомов. Выяснение эпидемиологических данных, а также сезонности заболевания может в дальнейшем помочь установлению диагноза ряда нейроинфекций: полиомиелита, клещевого энцефалита (весна-лето), комариного энцефалита (осень) и др. Для выяснения наследственной природы заболевания очень важен семейный анамнез. Во время опроса врач должен обратить внимание на реакцию ребенка на окружающее, выражение его лица, мимику, жесты, черты характера.

К группе риска по неврологическим нарушениям детей первого года жизни позволяют отнести следующие признаки:

(1) задержка психомоторного развития (более чем на 2 месяца); (2) морфологические изменения при нейровизуализации; (3) патологические состояния в неонатальном периоде (тяжелая асфиксия, внутрижелудочковые кровоизлияния, энцефалопатия, судороги).

Физикальное обследование

Общий осмотр. При осмотре следует обратить внимание на сознание, глаза, положение ребенка, форму и размер головы, состояние венозной сети на голове, выражение лица. При сохраненном сознании ребенок может быть активным, возбужденным или вялым; его реакция на осмотр может быть адекватной или неадекватной, настроение ровным, спокойным, возбужденным, неустойчивым. Нарушение активности ребенка, его реакции на окружающее указывает на нарушение состояния ребенка. Для здорового ребенка характерны обычное, свойственное ему по возрасту поведение, хороший контакт с близкими, любимые занятия или игры в период бодрствования, спокойный сон, хороший аппетит, обычная двигательная активность, отсутствие необъяснимого крика и плача. Характер и продолжительность крика здорового ребенка адекватны действию раздражителя (голод, тактильные или болевые воздействия, мокрые пеленки и др.).

У здорового новорожденного ребенка конечности, как верхние, так и нижние, находятся в гипертонусе, приведены к туловищу, кисти рук сжаты, стопы находятся в умеренном тыльном сгибании по отношению к голени. Мелко размашистый тремор рук и нижней челюсти, возникающий при крике или беспокойстве новорожденного ребенка, обычно не является патологией.

Аномальная форма или состояние, неправильное расположение глаз, ноздрей, губного желобка, губ или ушей (дисморфические черты) присутствуют при многих генетиче-

ских синдромах с поражением ЦНС. Мозг и кожа имеют одинаковое эмбриональное происхождение (эктодерма), поэтому аномалии волос, кожи, зубов и ногтей связаны с врожденными нарушениями мозга (нейрокожные нарушения), например с нейрофиброматозом I типа, для которого характерны специфические пятна на коже (пятна цвета «кофе с молоком»). Аденомы сальных желез (фиброваскулярные повреждения, напоминающие акне, на носу и щеках), фибромы ногтей, очаги гипопигментации часто наблюдаются у детей старшего возраста с туберозным склерозом. Шея и позвоночник должны быть осмотрены на предмет явных (миеломенингоцеле) или неявных (углубления на коже, свищевые ходы, пучки волос, подкожные липомы) дефектов. Заболевания нервной системы могут привести к кифозу или сколиозу.

Окружность головы. Измеряется по затылочно-лобному диаметру и сравнивается со стандартной кривой роста. Микроцефалия и макроцефалия представляют собой окружность головы на два стандартных отклонения меньше или больше среднего соответственно. Регулярные измерения и сравнение со стандартом могут показать слишком быстрое (гидроцефалия) или замедленное увеличение окружности головы (травма мозга, нейродегенеративное заболевание). В табл. 9.13, 9.14 перечислены причины микроцефалии и макроцефалии.

Родничок. После внешнего осмотра пальпируют родничок, черепные швы. В норме передний (большой) родничок слегка вдавлен и пульсирует, если спокойный ребенок находится в вертикальном положении. Напряженный и выступающий родничок может указывать на повышенное ВЧД, но может также наблюдаться у плачущего ребенка или ребенка с высокой температурой. Преждевременное закрытие одного или более черепных швов (краниосиностоз) приводит к необычной форме головы.

Причины микроцефалии
[Nelson Essential of Pediatrics, 2019]

Первичная микроцефалия	Вторичная (приобретенная) микроцефалия
<p>Истинная микроцефалия</p> <p>Хромосомные нарушения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трисомия 21 • Трисомия 13 • Трисомия 18 • 5p микроделеция • Синдром Ангельмана • Синдром Прадера – Вилли <p>Пороки развития ЦНС</p> <ul style="list-style-type: none"> • Голопроэнцефалия • Энцефалоцеле • Гидранэнцефалия <p>Нарушения миграции нейронов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лиссэнцефалия • Шизэнцефалия • Пахигирия • Полимикрогирия • Агенезия мозолистого тела <p>Синдромы микроцефалии, сцепленные с полом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Смита – Лемли – Опица • Синдром Корнелии де Ланге • Синдром карликовости Секкеля • Синдром Коккейна • Синдром Рубинштейна – Тейби • Синдром Халлермана – Штрайфа 	<p>Инфекции (врожденные)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Краснуха • Цитомегаловирус • Токсоплазмоз • Сифилис • Вирус иммунодефицита человека • Вирус Зика <p>Инфекции (неврожденные)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Менингит • Энцефалит <p>Инсульт</p> <p>Токсические агенты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Воздействие радиации на плод • Фетальный алкогольный синдром • Фенилкетонурия матери <p>Гипоксически-ишемическое или другие тяжелые повреждения мозга</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перивентрикулярная лейкомаляция <p>Системные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хронические заболевания сердца и легких • Хроническая болезнь почек • Недоедание <p>Тотальный краниосиностоз</p>

Причины макроцефалии
[Nelson Essential of Pediatrics, 2019]

<p>Макрокrania (утолщение костей черепа) Ахондроплазия Гипохондроплазия Синдром ломкой X-хромосомы Остеопетроз Хроническая тяжелая анемия</p>
<p>Гидроцефалия</p>
<p>Объемные массы Кисты Артериовенозные мальформации Субдуральное скопление жидкости/гематома Новообразование</p>
<p>Мегалэнцефалия (увеличение мозга) <i>Эмбриональные нарушения, вызывающие аномальную пролиферацию ткани мозга</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Нейрофиброматоз • Туберозный склероз • Синдром Стерджа – Вебера • Синдром Сотоса • Синдром Райли – Смита • Гемимегалэнцефалия <p><i>Накопление аномальных метаболитов</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Александера • Болезнь Канаван • Ганглиозидозы • Мукополисахаридозы
<p>Доброкачественные причины Доброкачественные внемозговые скопления жидкости у младенцев Семейная макроцефалия</p>

Менингеальные симптомы. Далее переходят к исследованию *менингеальных симптомов* (см. параграф 9.1.7).

Черепные нервы. Проводят исследование черепных нервов для определения очаговой неврологической симптоматики (табл. 9.15). Исследование черепной иннервации позволяет оценить состояние и патологию ствола мозга, однако зависит от стадии зрелости мозга и контактности обследуемого.

Яркая игрушка может привлечь внимание ребенка и позволяет наблюдать за координацией, движениями и функцией черепных нервов.

Таблица 9.15

Методика исследования черепных нервов у детей

I пара (обонятельный нерв) – у детей можно выявить реакцию на запахи; если поднести пахучее вещество – ребенок морщится, чихает, могут учащаться пульс и частота дыхательных движений
II пара (зрительный нерв) – проверяется реакция на световой раздражитель – грудной ребенок реагирует общей реакцией: быстрым смыканием век, беспокойством, запрокидыванием головы назад, криком; у детей старшего возраста оценивается острота зрения, поля зрения, цветоощущение
III, IV, VI пары (глазодвигательный, блоковый, отводящий нервы) – оценивают по движению глазных яблок, верхнего века, реакции зрачков на свет
V пара (тройничный нерв) – оценивают жевательную мускулатуру, чувствительность кожных покровов лица, корнеальный, конъюнктивальный рефлексы, рефлекс чихания
VII пара (лицевой нерв) – оценивают симметричность мимической мускулатуры в покое, при крике
VIII пара (вестибулокохлеарный нерв) – проверяется острота слуха. В родах у всех новорожденных проводится тест отоакустической эмиссии. При громком звуке новорожденный закрывает глаза, наморщивает лоб, появляется гримаса плача, учащается дыхание, ребенок старается повернуть голову к источнику звука. О нормальном функционировании вестибулярного аппарата свидетельствует сохранность вращательного рефлекса у новорожденного – при вращении ребенка наблюдается горизонтальный нистагм в противоположную сторону
IX-X пары (языкоглоточный и блуждающий нерв) – нормальное функционирование этих нервов обеспечивает акт сосания и глотания. При нормальном сосании новорожденного молоко не выливается изо рта, ребенок не поперхивается, сосет ритмично, на каждые два сосательных движения приходится два глотательных и одно-два дыхательных. У старших детей оценивается вкус, рефлекс мягкого неба, состояние мягкого неба, положение язычка, изменение голоса
XI пара (добавочный нерв) – оценивается положение головы, повороты головы в положении лежа на спине и животе
XII пара (подъязычный нерв) – оценивается положение языка

Изменение ширины глазных щелей, наличиептоза – признак поражения III, IV или VI пары черепных нервов. При парезах и параличах мимической мускулатуры могут отмечаться следующие симптомы: расширение глазной щели, невозможность смыкания век на стороне поражения, сглаженность носогубной складки, опущение угла рта на стороне поражения, отклонение рта в здоровую сторону при улыбке. При бульбарных и псевдобульбарных нарушениях IX–X пары черепных нервов наблюдаются гнусавый оттенок голоса, нарушение глотания, поперхивание; у грудного ребенка отмечаются нарушение захвата соски, вялое сосание, быстрое утомление, задержка молока во рту.

Двигательная сфера. Оценка состояния двигательной сферы включает оценку силы мышц, мышечного тонуса, общей двигательной активности, координации движений, сроки появления двигательных навыков, наличие патологических дискинезий.

У младенцев **сила мышц** оценивается путем наблюдения спонтанных движений и движений, направленных против силы тяжести. Движения конечностей должны быть симметричными и лучше всего оцениваются, когда ребенок спиной вниз лежит на руках взрослого, одна рука при этом поддерживает ягодицы, а другая – плечи. Мышечная сила оценивается по 6-балльной шкале:

- 0 баллов – отсутствие видимых сокращений мышц;
- 1 балл – имеются видимые сокращения мышц, но движения в конечности отсутствуют;
- 2 балла – наблюдаются движения конечности, но без преодоления силы тяжести;
- 3 балла – способность совершать движения против силы тяжести, но не против сопротивления;
- 4 балла – движения, способные частично преодолеть сопротивление, оказываемое врачом;
- 5 баллов – нормальная мышечная сила.

У детей, начавших ходить, сила оценивается по функциональным способностям, таким как ходьба, наклон, чтобы подобрать предмет, стояние на полу. Более старшие дети должны уметь дотянуться до предмета, расположенного над головой, толкать коляску, бегать, подпрыгивать, подниматься и спускаться по лестнице, подниматься с пола. У контактных детей можно протестировать силу отдельных мышц.

Симптом Говерса (поднимаясь из положения лежа на полу, ребенок использует руки, чтобы подняться на корточки, а затем поднимает туловище, опираясь руками на колени) является признаком слабости проксимальных мышц при миопатии (не является патологическим у детей в возрасте до 3 лет). Легкая асимметрия верхних конечностей может быть обнаружена, когда ребенок вытягивает руки перед собой ладонями вверх с закрытыми глазами. Кисть на слабой стороне складывается ковшиком и начинает медленно поворачиваться внутрь (*смещение пронатора*).

Мышечные фасцикуляции указывают на денервацию вследствие поражения клеток передних рогов спинного мозга или периферических нервов.

Мышечная слабость (синоним: парез) представляет собой сниженную способность к произвольным активным движениям мышц. Она может быть генерализованной или ограниченной одним участком тела. Дифференциальный диагноз слабости мышц достаточно обширный (табл. 9.16). При **нейромышечном заболевании** может быть поражена любая часть периферического мотонейрона, к ним относят поражения клеток передних рогов спинного мозга, периферические нейропатии, нарушения нервно-мышечной передачи и первичные мышечные заболевания. Кроме мышечной слабости у детей с нейромышечными заболеваниями могут наблюдаться падения, задержка моторного развития, неуверенная или измененная походка, быстрая утомляемость, мышечная гипотония.

**Заболевания, сопровождающиеся мышечной слабостью у детей
[по: Nelson Essential of Pediatrics, 2019]**

Анатомическая область	Заболевания
Головной мозг	Опухоль мозга Травма (случайная, неслучайная) Инфекция (менингит, энцефалит, абсцесс, TORCH-инфекции*) Ишемия (артериальная или венозная) Кровоизлияние Демиелинизирующее заболевание Метаболические заболевания (лейкодистрофия, врожденные нарушения обмена, митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) Нейродегенеративные заболевания
Спинальный мозг	Поперечный миелит Опухоль Абсцесс Травма Инфекция
Клетки передних рогов спинного мозга	Спинальная мышечная атрофия Полиомиелит
Периферические нервы	Синдром Гийена–Барре Наследственная мотосенсорная нейропатия Клещевой паралич Паралич Белла Травмы
Нейромышечные соединения	Миастения <i>gravis</i> (ювенильная, транзиторная, неонатальная, врожденная) Ботулизм
Мышцы	Мышечная дистрофия (Дюшенна, Беккера, поясно-конечностная) Миотонические дистрофии Врожденные миопатии Метаболические миопатии Дерматомиозит Полимиозит

* TORCH-инфекции включают токсоплазмоз, другие (сифилис, парвовирусная В19 и др.), краснуху, цитомегаловирусную и герпетическую инфекции.

Мышечная слабость, вызванная нарушениями центральных мотонейронов (*центральные парезы и параличи*), отличается от слабости, вызванной нарушениями периферических мотонейронов (*периферические парезы и параличи*, табл. 9.17). Клинические различия между нарушениями центральных и периферических мотонейронов у детей первого года жизни размыты, поскольку неполная миелинизация развивающейся нервной системы ограничивает проявления спастичности. В этом возрасте на нейромышечное заболевание могут указывать мышечные гипотония и слабость в сочетании со сниженными или отсутствующими глубокими сухожильными рефлексам. Родовые травмы периферической нервной системы описаны в параграфе 2.13 (т. 1).

Таблица 9.17

**Клинические отличия поражения центральных
и периферических мотонейронов**
[по: Nelson Essential of Pediatrics, 2019]

Клинический признак	Центральные мотонейроны (кортико-спинальный тракт)	Периферические мотонейроны (нейромышечные заболевания)
Тонус мышц	Повышен (спастичность)	Снижен
Рефлексы	Повышены	Снижены
Рефлекс Бабинского	Присутствует	Отсутствует
Атрофия мышц	Возможна	Возможна
Фасцикуляции	Отсутствуют	Возможны

Определенное дифференциально-диагностическое значение могут иметь следующие клинические признаки. При нейропатиях часто поражены дистальные участки нервов, что сопровождается слабостью дистальных мышц, нарушением чувствительности. При миопатии часто слабость выражена больше в проксимальных мышцах, характерен симптом Говерса («взбирание по себе» при подъеме из положения лежа). При миастении *gravis* слабость нарастает к концу дня,

поскольку истощаются запасы ацетилхолина в нейромышечных соединениях. Для миастении *gravis*, ботулизма, миотонической дистрофии, варианта Миллера Фишера синдрома Гийена–Барре характерно сочетание офтальмоплегии, слабости лицевых и бульбарных мышц со слабостью конечностей.

Мышечный тонус представляет собой динамическое сопротивление мышц пассивному растягиванию. Повреждения периферических мотонейронов и мозжечка сопровождаются пониженным тонусом (*мышечной гипотонией*). Повреждения центральных мотонейронов приводят к повышенному тонусу (*спастичности*) мышц. При экстрапирамидных заболеваниях повышенное сопротивление присутствует при пассивных движениях суставов (*ригидность*).

Мышечная гипотония проявляется низким мышечным сопротивлением движениям. Гипотония мышц связана с их слабостью, но в некоторых случаях присутствует при нормальной двигательной силе. Некоторые младенцы нормально двигаются, лежа на спине в кроватке, однако, если их взять на руки, они не в состоянии удерживать голову; «выскальзывают» при вертикальном подвешивании; не держат вес на ножках и образуют перевернутую букву U при горизонтальном подвешивании животом вниз (поза Ландау). Если такого младенца положить на живот, он принимает распластанную позу, вместо того чтобы держать ручки и ножки согнутыми. Пассивный тонус снижен, однако рефлексы сохранены. Перечисленные признаки свидетельствуют о мышечной гипотонии у младенца, или о синдроме «вялого» ребенка. Ее частой причиной является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ, см. параграф 2.3, т. 1). Другими причинами мышечной гипотонии могут быть мальформации коры головного мозга, синдром Дауна, синдром Прадера–Вилли, синдром Элерса–Данлоса, синдром Марфана, гипотиреоз, гипокальциемия, а также родовая травма спинного мозга (см. параграф 2.13, т. 1).

Необходимо определить наличие *патологических дискинезий*, возникающих вследствие поражения экстрапирамидной системы (табл. 9.18).

Характеристика и причины патологических дискинезий
[по: Polin R.A., Ditmar M.F., 2021, с дополнениями]

Тип	Характеристика	Причина
Тремор	Ритмические колебательные движения, в направлениях как супинации-пронации, так и сгибания-разгибания, наблюдающиеся в покое или при движении	В покое: первичный ювенильный паркинсонизм, вторичный паркинсонизм В движении: эссенциальный (семейный) тремор, патология мозжечка, опухоли ствола мозга, гипертиреоз, болезнь Вильсона–Коновалова, нарушения электролитного обмена (глюкозы, калия, магния), отравления тяжелыми металлами (ртутью, свинцом), рассеянный склероз
Хорея	Медленные «выворачивающие» движения	Ревматическая хорея (Сиденгама), болезнь (хорея) Гентингтона, гипертиреоз, синдром «мозг – легкие – щитовидная железа», инфекционный мононуклеоз, беременность; расстройства, обусловленные применением антиконвульсантов, нейролептиков; закрытая травма головы, системная красная волчанка
Атетоз	Медленные «выворачивающие» движения дистальных отделов конечностей	Детский церебральный паралич, другие непрогрессирующие энцефалопатии, синдром Леша – Найхана, ядерная желтуха
Стереотипия	Повторяющиеся бесцельные движения (раскачивание туловища, вращение головой), напоминающие произвольные; часто сочетаются с неусидчивостью (сенсорным и двигательным беспокойством)	Аутизм, синдром Ретта, расстройства, вызванные применением нейролептиков (поздняя/тардивная дискинезия), шизофрения

Тип	Характеристика	Причина
Дистония	Непроизвольные «извивающиеся» движения» непрекращающиеся; могут приводить к аномалии позы, формированию контрактур	Идиопатические первичные дистонии (торсионная дистония), синдром Сандифера, кивательный спазм, применение нейролептиков, непрогрессирующая энцефалопатия, перинатальная асфиксия, семейная дистония (иногда допа-чувствительная)
Баллизм	Резкие ненаправленные размашистые «кидательные» движения; часто вовлекаются проксимальные мышцы на одной стороне	Энцефалит, закрытая черепно-мозговая травма
Миоклонус	Резкие короткие дергающие сокращения одной или нескольких мышц, часто в ответ на стимуляцию	Миоклонус во сне, доброкачественный младенческий миоклонус, постаноксическая энцефалопатия, уремическая энцефалопатия, гипертиреоз, нарушение обмена мочевины, побочные эффекты трициклических антидепрессантов, медленные вирусные инфекции, болезнь Вильсона–Коновалова, синдром опсоклонуса-миоклонуса, нейробластома, эпилептическая энцефалопатия, митохондриальные болезни; поражения, обусловленные прионами, болезнь Тея-Сакса, салидоз (муколипидоз I типа), «болезнь испуга»
Тики	Быстрые внезапно возникающие повторяющиеся движения или вокализации	Хромосомные аномалии (синдром Дауна, синдром ломкой X-хромосомы); расстройства, обусловленные приемом лекарственных средств (антиконвульсантов, стимуляторов, амфетаминов, кокаина, метилфенидата, пемолина); нарушения развития (аутизм, общее нарушение развития, синдром Ретта); инфекции (энцефалит, синдром врожденной краснухи)

Атаксия (от греч. *ataxia* – беспорядок) представляет собой недостаток координации движений и положения тела, что характерно для поражения мозжечка (чаще встречается у детей) или спинномозговых проводящих путей. Наблюдение за тем, как ребенок сидит или ходит, помогает оценить стабильность туловища, координацию. Обмен с ребенком игрушками или предметами может выявить **интенционный тремор** (дрожание конечности под конец целенаправленного движения) или **дисметрию** (неправильную оценку расстояния) – признаки дисфункции мозжечка. Маркерами атаксии будут неустойчивость в позе Ромберга, невозможность выполнить пальценосовую пробу или пяточно-коленную пробу, нистагм, нарушенная походка, как у пьяного человека. Наиболее частыми причинами острой атаксии в детстве являются постинфекционная острая мозжечковая атаксия (чаще после перенесенной ветряной оспы) и отравление (этанол, противосудорожные препараты, антигистаминные препараты, угарный газ, наркотики, растворители). Атаксия может быть вызвана опухольями задней черепной ямки (медуллобластома, эпендимома, церебеллярная астроцитомы), абсцессом мозжечка, демиелинизирующими заболеваниями, острым лабиринтитом, инсультом и кровотечением. Есть ряд наследственных атаксических синдромов (атаксия Фридрейха, атаксия-телеангиэктазия и др.).

Чувствительность. Оценка состояния сенсорной сферы включает в себя оценку поверхностной чувствительности (тактильная, температурная, болевая), глубокой чувствительности (мышечно-суставное чувство, чувство давления, массы), а также сложных видов чувствительности (чувство локализации, стереогноз – тактильное восприятие). Нарушения чувствительности включают полную потерю того или иного вида чувствительности (анестезия), снижение (гипостезия) или повышение (гиперестезия) чувствительности, извращенную чувствительность с неприятной болью (гиперпатия),

неправильное восприятие различных раздражителей (дизестезия), парестезии – нарушение чувствительности в виде ползания мурашек, онемения, покалывания, ощущения холода при отсутствии внешних раздражителей.

Рефлексы. Рефлекторную деятельность у детей оценивают в зависимости от возраста. У всех детей оценивают пожизненные безусловные кожные рефлексы (подошвенный, брюшные, у мальчиков – кремастерный), рефлексы со слизистых оболочек (конъюнктивальный, роговичный, небный, глоточный), сухожильные рефлексы (ахиллов, коленный). Повышенный кремастерный рефлекс может привести к ошибочной диагностике крипторхизма. У новорожденных детей и детей первых двух лет жизни оценивают рефлексы новорожденных (сроки их угасания) и сроки появления мезэнцефальных автоматизмов (см. параграф 9.1.3).

Вегетативная нервная система. Оценку состояния вегетативной нервной системы можно провести при осмотре кожных покровов (цвет, сосудистый рисунок, сальность, потоотделение, дермографизм, склонность к отекам) измерением температуры тела, частоты сердечных сокращений.

Высшая нервная деятельность. Оценка высшей нервной деятельности включает в себя оценку речи, мышления, памяти, внимания, гнозиса, праксиса. Используют специальные тесты по определению IQ, метод установления последовательности событий по серии картинок, метод сравнения понятий и др.

Методы нейровизуализации и электрофизиологические методы

Ультразвуковые методы исследования достаточно информативные, неинвазивные, недорогие, широкодоступные и безопасные.

Эхоэнцефалография – исследование с помощью ультразвука, которое используется для диагностики объемных процессов головного мозга, гидроцефалии, атрофии мозга.

Нейросонография проводится у новорожденных и грудных детей, пока открыт большой родничок; выявляет кровоизлияния, кисты, опухоли, воспалительные процессы, гидроцефалию, пороки развития головного мозга.

Допплерография (транскраниальная, экстракраниальная) дает возможность оценить кровоток и состояние сосудов.

Рентгенологические методы обследования (обзорная краниография, спондилография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография, ангиография головного мозга и др.) позволяют в зависимости от поставленной цели выявить структурные, метаболические изменения, состояние мозгового кровотока.

Рентгеновские снимки черепа используются для обнаружения переломов, литических поражений и расширенных швов. Они обладают низкими чувствительностью и специфичностью в отношении внутричерепной патологии на фоне травмы.

Компьютерная томография без контрастирования является лучшим методом визуализации при неотложных неврологических состояниях для скрининга пациента со значительной травмой головы на наличие переломов черепа, признаков грыжи или острого внутричерепного кровоизлияния. Данный метод также можно использовать для скрининга острых инсультов и субарахноидальных кровоизлияний. Могут быть выявлены смещения срединных структур или желудочков из-за масс и отека мозга или повышения ВЧД. На компьютерных томограммах четко определяется кость. Это быстро проводимое исследование позволяет осуществлять рутинный мониторинг и является менее дорогостоящим, чем МРТ. Риск, связанный с облучением при КТ, небольшой, но также известен риск злокачественного новообразования при кумулятивных дозах

облучения. С помощью КТ обычно можно исключить острую нейрохирургическую неотложную патологию.

При проведении КТ с контрастированием используется радиоизотопный контрастный материал, чтобы лучше идентифицировать нарушения гематоэнцефалического барьера или сосудистых структур, значительно улучшая обнаружение опухолей, отеков, очагов воспаления, гемангиом и артериовенозных мальформаций.

Магнитно-резонансная томография без контрастирования является предпочтительным методом для большинства несрочных исследований. Она определяет структуры головного мозга более точно, чем КТ, особенно в пределах спинного мозга, задней черепной ямки и цистерн. Данный метод более эффективен при небольших кровоизлияниях (особенно подострых и хронических), а также при опухолях или новообразованиях. В настоящее время для диагностики инсульта проводится диффузионно-взвешенная МРТ. Данное исследование позволяет лучше определять белое и серое вещество, а также обеспечивает изображение в трех измерениях. Более длительное время тестирования может потребовать седации. Известных биологических опасностей от МРТ нет. МРТ противопоказана пациентам с металлическими ферромагнитными имплантатами, так как может нагреть и повредить ткани.

Магнитно-резонансная томография с контрастированием помогает определить метастазы в головной мозг и отличить послеоперационные рубцы от другой патологии.

Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет исследовать *in vivo* некоторые химические составляющие мозга, включая N-ацетиласпартат, холин, креатин и лактат (маркер энергетического обмена).

Функциональная МРТ позволяет *in vivo* анатомически локализовать моторную и сенсорную кору, зрительную кору и компоненты экспрессивной и рецептивной речи.

Позитронно-эмиссионная томография выявляет локальные функциональные нарушения с использованием изотопов углерода, азота, кислорода и фтора с коротким периодом полураспада. Меченые лиганды глюкозы помогают при оценке эпилептических очагов перед операцией. Эти лиганды идентифицируют области сниженного церебрального метаболизма глюкозы в межприступные периоды.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография использует γ -излучение липофильных изотопов для измерения мозгового кровотока, а также используется при изучении рефрактерных эпилепсий.

Магнитоэнцефалография обеспечивает измерение электрической активности нейронов в режиме реального времени (локализация эпилептического очага).

Электрофизиологические методы (электроэнцефалография, видео-ЭЭГ-мониторинг, метод вызванных потенциалов, реоэнцефалография, электронейромиография, хронаксиметрия) применяются в диагностике эпилепсии, опухолей мозга, последствий травм мозга, нейроинфекций, нарушений мозгового кровообращения, поражений периферической нервной системы и др.

Электроэнцефалография – это один из наиболее информативных методов дифференциальной диагностики различных заболеваний ЦНС, особенно судорожных состояний, а также констатации мозговой смерти. Электроэнцефалографическая картина имеет существенные возрастные различия, отражает глубинное созревание функций головного мозга ребенка. У ребенка до 3-летнего возраста происходит очень быстрая эволюция ЭЭГ; затем отмечают умеренные изменения до 7–8 лет и очень выраженную динамику в периоде от 8 до 21 года. К окончанию пубертатного периода ЭЭГ полностью соответствует таковой у взрослых (α -ритм в затылочной области, β -активность в лобных отделах, смешанный в височной области).

Изменения ЭЭГ при патологических состояниях:

- отсутствие признаков электрической активности указывает на кортикальную смерть;
- острые волны и пики высокого вольтажа и гиперсинхронизация основного ритма характерны для различных форм судорожных заболеваний, особенно эпилепсии;
- общемозговые расстройства (преобладание медленных волн, дизритмия и неустойчивость амплитуд колебаний) отмечают при многих заболеваниях нервной системы, в частности воспалительных поражениях вещества и оболочек мозга (менингиты, энцефалиты);
- крайне низкую активность ЭЭГ или длительное сохранение при заболеваниях или после них патологически высокой активности на электроэнцефалограммах (пароксизмы групповых высокоамплитудных медленных волн или острые волны) считают прогностически неблагоприятными симптомами.

Люмбальная пункция и исследование цереброспинальной жидкости

Цереброспинальную жидкость извлекают обычно с помощью люмбальной пункции (реже – проводятся субокципитальная и вентрикулярная пункции). Пункции производят в операционной или процедурном кабинете.

Показания к проведению люмбальной пункции: лихорадка 38-40 °С, повторная рвота, головная боль, менингеальные симптомы, у детей грудного и раннего возраста явления интоксикации и судорожный синдром (без нарушения витальных функций), свидетельствующие о возможной острой инфекции ЦНС.

Противопоказания к проведению люмбальной пункции.

1. Расстройство гемодинамики и дыхательная недостаточность.
2. Нарастающий геморрагический синдром.

3. Признаки острой внутричерепной гипертензии в виде отека головного мозга с развитием синдрома дислокации и вклинения. Начальными признаками последнего являются сочетание артериальной гипертензии и брадикардии, нарушение зрачковых реакций, нарастающее угнетение сознания, прогрессирующая очаговая неврологическая симптоматика и судорожный синдром. При симптомах развившегося вклинения (ухудшение сознания, глазодвигательные и бульбарные нарушения), блокаде ликворных путей люмбальная пункция абсолютно противопоказана.

4. Локальная неврологическая симптоматика, свидетельствующая об осложненном течении гнойного менингита, либо о внутричерепном объемном процессе. Люмбальная пункция особенно опасна при внутричерепных объемных процессах – опухоли, абсцессе, гематоме, симптомы которых у детей могут проявиться на фоне лихорадки. При наличии очаговой неврологической симптоматики следует осмотреть глазное дно и при наличии отека соска зрительного нерва провести КТ или МРТ.

На фоне декомпенсации витальных функций представление о наличии гнойного менингита можно получить, сопоставляя анамнез, данные о септицемии и объективного обследования больного, что требует незамедлительного начала антибиотикотерапии и проведения патогенетической терапии. Обычно после купирования расстройств витальных функций (через 6–12 часов) противопоказаний к проведению люмбальной пункции уже нет, а цереброспинальная жидкость, полученная через сутки от начала лечения, еще изменена. Если посев цереброспинальной жидкости отрицательный, в определении возбудителя помогает исследование ее (и крови) на антиген путем латекс-агглютинации или встречного электрофореза.

Методика проведения люмбальной пункции. Ребенок при проведении люмбальной пункции должен находиться в горизонтальном положении на боку в позе с максимально

наклоненной головой и приведенными к животу согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами. Кожу в месте пункции обрабатывают йодом или спиртом от центра к периферии. Иглу (20–22-го калибра) вводят по средней линии между остистыми отростками поясничных позвонков L_{III} и L_{IV} или L_{IV} и L_V (ориентиром служат гребни подвздошных костей). Срез иглы должен быть направлен параллельно оси позвоночника (см. рис. 7.9 на вклейке). Необходимо использовать иглу с мандреном для медленного выпуска жидкости. Ликвородинамические пробы не проводят из-за угрозы вклинения продолговатого мозга в большое затылочное отверстие.

В норме у детей (в спокойном состоянии) давление цереброспинальной жидкости несколько ниже, чем у взрослых. Необходимо, однако, помнить, что давление цереброспинальной жидкости подвержено значительным индивидуальным колебаниям в течение суток. Оно зависит от напряжения ребенка, натуживания, крика, чрезмерного наклона головы к груди (что приводит к затруднению венозного оттока из полости черепа), а также от других причин. Основными патогенетическими механизмами повышения ВЧД являются избыточная продукция цереброспинальной жидкости; затруднения оттока при нормальной продукции; сочетание гиперсекреции с нарушенным оттоком.

Количество выведенной жидкости зависит от необходимости исследований. Ее собирают обычно в четыре пробирки: 1) для подсчета клеток, оценки цитограммы, определения концентрации белка; 2) с целью биохимического исследования (глюкоза, хлориды, лактат); 3) для бактериологического исследования; 4) резервную для дополнительного или повторного исследования в соответствии с тремя предыдущими задачами. На практике чаще жидкость собирают в три пробирки.

Сложнения после люмбальной пункции. При пункции головная боль наблюдается у 10–30 % больных. Она возникает в первые 3 суток и продолжается 2–5 дней, иногда несколько

недель. Полагают, что головная боль обусловлена истечением спинномозговой жидкости из постпункционного отверстия в твердой мозговой оболочке, переходящей ликворной гипотензией и натяжением оболочек головного мозга. Предотвратить данное осложнение можно применением тонких игл для пункции и переворачиванием больного после пункции на живот. Ребенок должен после пункции находиться 2 часа в горизонтальном положении.

Клеточный состав спинномозговой жидкости является индикатором характера и динамики воспалительного процесса, реактивности организма и объективным показателем эффективности лечения. У новорожденных в цереброспинальной жидкости в норме содержится 10–25 лимфоцитов в 1 мкл, у детей в возрасте старше 1 месяца – 1–5 лимфоцитов в 1 мкл. Подсчет клеточных элементов осуществляется в камере Фукса – Розенталя объемом 3 мкл. Поэтому иногда число клеточных элементов в лабораторных анализах указывается в 3 мкл (например, 15/3). В норме цереброспинальная жидкость прозрачная, не содержит нейтрофилов и эритроцитов. При наличии кровоизлияний (субарахноидальное и др.), попадании крови из сосудов во время пункции цвет ликвора розовый или желтоватый (ксантохромный вследствие потери эритроцитами пигмента). Повышение содержания лейкоцитов в цереброспинальной жидкости называется плеоцитозом. При гнойных менингитах наблюдается нейтрофильный плеоцитоз, при серозных – лимфоцитарный, при эхинококкозе, цистицеркозе мозга – эозинофильный. При некоторых заболеваниях в цереброспинальной жидкости обнаруживаются клеточные элементы, специфические для этих заболеваний (лейкемические клетки при остром лейкозе, опухолевые клетки при опухолях мозга и оболочек).

Содержание белка в нормальной цереброспинальной жидкости колеблется от 0,1 до 0,4 г/л. У новорожденных количество белка в цереброспинальной жидкости (65–150 мг/дл) выше по сравнению с детьми в возрасте старше 1 месяца

жизни (< 40 мг/дл). Изменение количества белка может зависеть от нарушения процессов продукции, всасывания и циркуляции жидкости, от повышения проницаемости сосудов мозга. Увеличение количества белка может наблюдаться при острых энцефалитах (повышенная проницаемость мозговых сосудов), опухолях мозга (блок подбололочечного пространства или распад опухолевой ткани). Встречается одновременное повышение содержания в цереброспинальной жидкости клеточных элементов и белка (например, при энцефалитах, субарахноидальном кровоизлиянии). Иногда при повышении содержания белка количество клеточных элементов остается нормальным, что получило название белково-клеточная диссоциация. Белково-клеточная диссоциация наблюдается при блоке подбололочечного пространства спинного мозга (кистозный арахноидит, опухоль спинного мозга, оболочек мозга, позвоночника). При менингитах может отмечаться клеточно-белковая диссоциация: высокий плеоцитоз при нормальном или незначительно повышенном количестве белка.

Содержание глюкозы в цереброспинальной жидкости в норме > 2/3 глюкозы крови, составляя у новорожденных > 40 мг/дл, у детей в возрасте старше 1 месяца > 60 мг/дл. При бактериальных менингитах (гнойных, туберкулезных) количество глюкозы в цереброспинальной жидкости уменьшается, нормальный или повышенный уровень глюкозы отмечается при вирусных серозных менингитах, при энцефалитах может повышаться.

Содержание хлоридов в цереброспинальной жидкости в норме равно 7–7,5 г/л. При менингитах количество хлоридов уменьшается, при заболеваниях почек, особенно при уремии, повышается. В табл. 9.19 приведены основные причины отклонений состава цереброспинальной жидкости.

Давление цереброспинальной жидкости в норме составляет 90–160 мм водн. ст., повышается при менингитах. Определенное диагностическое значение при менингитах, энцефалитах может иметь постановка иммунобиологических

реакций (диагностика сифилиса, бруцеллеза и др.), а также проведение бактериологических и вирусологических исследований цереброспинальной жидкости.

Таблица 9.19

Изменения состава цереброспинальной жидкости и их причины
 [по: Nelson Essential of Pediatrics, 2019]

Изменения состава цереброспинальной жидкости	Причины
Повышенное содержание полиморфноядерных клеток и сниженный уровень глюкозы	Бактериальная инфекция Частично вылеченный бактериальный менингит Абсцесс мозга или параменингеальный абсцесс Паразитарная инфекция Подтекание дермоидного содержимого
Повышенное количество лимфоцитов и сниженный уровень глюкозы	Микобактериальная инфекция (туберкулез) Грибковая инфекция Карциноматозный менингит Саркоидоз
Повышенное количество лимфоцитов и нормальный уровень глюкозы	Вирусный менингит Постинфекционное заболевание (острый диссеминированный энцефаломиелит) Васкулит
Повышенное содержание белка	Инфекция Синдром Гийена–Барре Воспалительное заболевание (острый диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз) Лейкодистрофия Венозный тромбоз Артериальная гипертензия Спинальный блок (синдром Фруана–Нонне) Карциноматозный менингит
Сниженный уровень глюкозы без плеоцитоза	Дефицит транспортера GLUT-1
Небольшой плеоцитоз	Опухоль Инфаркт Рассеянный склероз Подострый бактериальный эндокардит

Изменения состава цереброспинальной жидкости	Причины
Кровь	Субарахноидальное кровоизлияние Субдуральное кровоизлияние Внутривентрикулярное кровоизлияние Геморрагический менингоэнцефалит (стрептококк группы В, вирус простого герпеса) Травма ЦНС Сосудистая мальформация Коагулопатия Травматическая люмбальная пункция

Офтальмоневрологическое исследование

Данное исследование проводится окулистом. Исследование зрительных функций у детей, особенно у детей грудного и раннего возраста, нередко значительно затруднено, поскольку ребенок не всегда способен правильно оценить и словесно охарактеризовать дефект зрения. В связи с этим данные, получаемые врачом-окулистом при исследовании остроты зрения и полей зрения ребенка, относительно; они в большой степени зависят от правильности ответов ребенка.

Об *остроте зрения* грудных детей судят по их реакции на свет, по способности фиксировать взглядом яркие предметы, игрушки, следить за их перемещениями. У детей дошкольного возраста остроту зрения определяют по простым картинкам различного размера. Таблицы букв разного размера (в России – таблицы Д.А. Сивцева) можно использовать у детей, хорошо знающих алфавит.

Нарушения остроты зрения могут быть следствием не только поражения зрительного нерва или других отделов зрительного анализатора. Значительно чаще они наблюдаются в связи с патологией рефракции, которую следует в первую очередь исключить при офтальмоневрологическом исследовании. Больной с нарушением рефракции должен обследоваться в корригирующих очках.

Периферическое поле зрения развивается у детей обычно в течение первого года жизни. Уже в первом полугодии у ребенка имеется цветоощущение. Однако у детей в возрасте младше 5 лет исследование полей зрения затруднительно, поскольку ребенок не может фиксировать взор на центральной метке, отвлекается на движущийся объект. В связи с этим данные о полях зрения, полученные у детей до 5–6-летнего возраста, относительны.

Исследование глазного дна в неврологической практике имеет целью установить изменения соска зрительного нерва, сетчатки, сосудов. Осмотр сосудов глазного дна позволяет косвенно судить о состоянии сосудистой системы мозга, изменениях мозговой гемодинамики. В условиях повышенного ВЧД повышается кровяное давление во внутричерепных венах, затрудняется отток крови из полости черепа. Вены глазного дна при этом расширяются, становятся извитыми, а калибр вен намного превышает калибр артерий. Характерные изменения артерий глазного дна (артерии суживаются, становятся извитыми) наблюдаются при гипертонической болезни, атеросклерозе. В норме сосок зрительного нерва круглый, имеет розовый цвет, четкую границу. От центра диска зрительного нерва на периферию направляются сосуды сетчатки. Калибр артерий относится к калибру вен как 2:3. У детей 1-го года жизни глазное дно слабо пигментировано, диск зрительного нерва бледный. Отек соска зрительного нерва свидетельствует о повышении ВЧД.

Отоневрологическое исследование

Отоневрологическое исследование проводится врачом-оториноларингологом. Для диагностики поражений нервной системы имеют значение аудиометрия и нистагмография, которые позволяют получить количественные показатели нарушения слуховой и вестибулярной функции.

Аудиометрия выявляет степень снижения слуха на звуки разной частоты при воздушном и костном проведении. Составляется график аудиограммы. У здоровых лиц обе кривые практически параллельны. С помощью аудиометрии можно установить легкие нарушения слуховой функции на ранних стадиях и облегчить диагностику очаговых поражений ствола головного мозга.

Электронистагмография основана на записи корнеореципиентного потенциала при движениях глазных яблок в горизонтальной и вертикальной плоскостях и позволяет получить графическое изображение нистагма, его амплитуды, ритма, длительности, направления. Электронистагмография может проводиться как в покое, так и при различных функциональных нагрузках на вестибулярный аппарат (позиционный, поствращательный, оптокинетический, прессорный, калорический и гальванический).

9.1.7. Основные неврологические синдромы

В детском возрасте отмечается большое своеобразие многих синдромов поражения нервной системы. В ряде случаев выявляются неврологические синдромы, которые не наблюдаются или редки у взрослых. Поражения нервной системы могут быть обусловлены разными причинами. В зависимости от этого они группируются на инфекционные, гипоксические, травматические, токсико-метаболические поражения, врожденные заболевания, нейродегенеративные заболевания, опухоли и пороки развития. В клинической практике диагностика всех этих поражений основывается на знании неврологических симптомов и синдромов, свойственных им. Диагностика заболеваний нервной системы складывается из трех поэтапных диагнозов: синдромологического, топического и этиологического. Синдромологический диагноз основывается на различных синдромах поражения нервной системы.

Синдромы нарушения сознания, кома

Синдромы нарушения сознания подразделяются на последовательно развивающиеся возбуждение с эйфорией, возбуждение с негативизмом, возбуждение в сочетании с сомнолентностью, сомнолентность, ступор, сопор, кому. Оценка состояния сознания у детей дошкольного и школьного возраста проводится на основании словесного контакта с больным, у детей грудного и раннего возраста – по данным анамнеза и непосредственного наблюдения.

Возбуждение с эйфорией проявляется повышением двигательной активности, игровой деятельности, необычной говорливостью или лепетанием.

Возбуждение с негативизмом характеризуется возбужденным состоянием в сочетании с отрицательными эмоциями (ребенок кричит, отказывается от еды, не может заснуть, просится на руки, не находит себе места, становится раздражительным, отмечается повышенная чувствительность кожи (гиперестезия) в виде резкой реакции на прикосновения.

Возбуждение с сомнолентностью – возбуждение сочетается с вялостью, сонливостью, временным успокоением.

Сомнолентность – легкая степень нарушения сознания, характеризуется заторможенностью, сонливостью с короткими, но часто возникающими периодами неглубокого сна, дезориентированностью, вялостью, безучастием к окружающему. Ребенок безразличен (в том числе к матери), слабо реагирует на осмотр и переодевание. Он не плачет и кричит, а тихо стонет. Кожная чувствительность и сухожильные рефлексы снижены.

Ступор – состояние оцепенения, из которого больной выходит с трудом, если его энергично растормошить. Часты периоды двигательного беспокойства, рефлексы снижены. Реакция на боль четкая, но короткая.

При ***сопоре*** развивается глубокий «сон», оглушенность, ребенка растормошить, разбудить невозможно, сохраняются

отдельные элементы сознания, реакция на сильные болевые и звуковые раздражения. Реакция на инъекции неотчетливая. Глотание и зрачковые рефлексы сохранены.

Кома – полная утрата сознания, отсутствие активных движений, потеря чувствительности, утрата рефлекторных функций, реакций на внешнее раздражение, расстройство дыхания и сердечной деятельности. Выделяют 3 степени комы:

– для комы I степени характерны закрытые глаза, некоординированные защитные движения, сохранность зрачковых рефлексов;

– при коме II степени отсутствуют защитные реакции на боль, зрачковые рефлексы, однако сохранены спонтанное дыхание и сердечная деятельность;

– при коме III степени появляются грубые расстройства дыхания, фиксированный мидриаз и неподвижность глазных яблок; снижение АД.

Вместе с тем, диагностическое значение приведенного описания градаций сознания ограничено, так как носит субъективный характер. Оценивать выраженность нарушения сознания предпочтительно количественно, в баллах. С этой целью используется модифицированная для детей шкала комы Глазго (табл. 9.20). Шкала комы Глазго оценивает глазную симптоматику, наилучший вербальный и моторный ответ пациента и имеет максимальную оценку 15 баллов (не нарушенное или полное сознание). Оценка в 7 и менее баллов расценивается как кома, минимальная оценка – 3 балла (соответствует глубокой коме). Если больной интубирован, без сознания, или еще не умеет говорить, то наиболее важной частью этой шкалы является двигательная реакция. Этот раздел следует оценить тщательно. Балл ≤ 12 подразумевает тяжелую травму головы. Количество баллов < 8 говорит о возможной необходимости интубации и проведения ИВЛ. Сумма баллов ≤ 6 означает необходимость мониторинга ВЧД. Шкала ком Глазго является полезным инструментом для динамического наблюдения за пациентом.

Таблица 9.20

**Модифицированная шкала комы Глазго для детей
[Davis R.J. et al., 1987]**

Признак	Младенцы в возрасте младше 1 года	Дети	Баллы
Открывание глаз	Спонтанное	Спонтанное	4
	В ответ на голосовой раздражитель	В ответ на голосовой раздражитель	3
	В ответ только на болевой раздражитель	В ответ только на болевой раздражитель	2
	Реакция отсутствует	Реакция отсутствует	1
В ответ на голосовой раздражитель	Гулит и лепечет	Ориентирован, отвечает на вопросы	5
	Раздражительный плач	Бредовое состояние	4
	Плач в ответ на болевой раздражитель	Несвязанный набор слов	3
	Стоны в ответ на болевой раздражитель	Неразборчивые слова или нечленораздельные звуки	2
	Реакция отсутствует	Реакция отсутствует	1
Двигательная реакция	Движения спонтанные и целенаправленные	Выполняет команды	6
	Отдергивание в ответ на прикосновение	Локализация болевого раздражителя	5
	Отдергивание в ответ на болевой раздражитель	Отдергивание в ответ на болевой раздражитель	4
	Децеребрационная поза в ответ на болевой раздражитель (патологическое сгибание)	Децеребрационная поза в ответ на болевой раздражитель (патологическое сгибание)	3
	Децеребрационная поза в ответ на болевой раздражитель (патологическое разгибание)	Децеребрационная поза в ответ на болевой раздражитель (патологическое разгибание)	2
	Реакция отсутствует	Реакция отсутствует	1

При сопоставлении степени тяжести по шкале комы Глазго с состоянием сознания пациента установлено следующее соотношение оценок:

- 15 баллов – сознание ясное;
- 13–14 баллов – умеренное оглушение;

- 11–12 баллов – глубокое оглушение;
- 9–10 баллов – сопор;
- 7–8 баллов – кома I степени;
- 5–6 баллов – кома II степени;
- 3–4 балла – кома III степени.

Особенности клинической симптоматики нарушений сознания и комы зависят от причины, вызвавшей их появление. Предложено следующее мнемоническое правило для запоминания причин нарушения сознания у детей, происходящее от аббревиатур названий прививок против детских инфекций (англ.): DPT – diphtheria, pertussis, tetanus (дифтерия, коклюш, столбняк), OPV – Oral poliovirus vaccines (оральная полиомиелитная вакцина), H1N1 – Haemophilus influenzae типа B, MMR – measles, mumps, rubella (корь, паротит, краснуха). В табл. 9.21 перечислены причины комы у детей, сгруппированные в соответствии с данным мнемоническим правилом.

Таблица 9.21

Причины комы у детей (примеры)
[Селбст С., Кроуэн К., 2006; Неотложная педиатрия, 2017]

Dehydration – дегидратация
Poisoning – отравление (алкогольная*, опиатная комы, кома при отравлении угарным газом, барбитуратами, транквилизаторами, метанолом и др.)
Trauma – травма (травматическая кома – результат гематомы, ушиба головного мозга, диффузного аксонального повреждения)
Occult trauma – скрытая травма (например, при синдроме встрянутого ребенка, см. параграф 1.3, т. 1)
Postictal or Postanoxia – постсудорожное состояние (эпилептическая кома) или постгипоксическое состояние (цереброваскулярная кома в результате геморрагического или ишемического инсульта)
Ventriculoperitoneal shunt dysfunction – дисфункция вентрикулоперитонеального шунта
Hyperthermia – гипертермия («солнечный удар», «тепловой удар»)
Intussusception – инвагинация кишечника
Brain masses – опухоли мозга или другие внутричерепные объемные процессы (абсцесс, эхинококкоз)

<p>Meningitis or encephalitis – менингит или энцефалит</p> <p>Metabolic disorders – метаболические расстройства (уремическая, печеночная, почечная, диабетическая гипергликемическая, гипогликемическая*, гипотиреоидная, тиреотоксическая, комы, кома при голодании)</p> <p>Reye's syndrome, other Rarities conditions – синдром Рея и другие редкие состояния (пневмония, сепсис, малярия и др.)</p>

* Например, синдром «воскресного утра», наблюдающийся в случае, когда маленький ребенок (дети до 5 лет) рано просыпается воскресным утром и, не поев, пробует алкогольные напитки, которые оставлены повсюду после родительской субботней вечеринки; на фоне отравления этанолом развивается гипогликемия, сопровождающаяся судорогами.

Менингеальный синдром

Менингеальный синдром наиболее часто встречается при менингитах, в связи с чем и получил свое название (от греч. *meninx, meningos* – мозговая оболочка); представляет собой симптомокомплекс, обусловленный поражением мягкой и паутинной оболочек головного мозга, развивающийся вследствие повышения ВЧД, воспалительного или токсического поражения, субарахноидального кровоизлияния. В основе менингеального синдрома лежит раздражение рецепторов сосудов оболочек, сосудистых сплетений желудочков мозга, чувствительных окончаний тройничного, блуждающего нервов, симпатических волокон. Он однотипен при менингитах разной этиологии. Возбудителями менингита могут быть бактерии (менингококк, пневмококк, стафилококк, гемофильная, синегнойная, кишечная палочки и др.), вирусы, грибы, простейшие. Менингиты у детей возникают значительно чаще, чем у взрослых. Это обусловлено низкой резистентностью детей к указанным микроорганизмам, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, особенностями иммунной реактивности.

Вместе с тем менингеальный синдром может не иметь связи с воспалением мозговых оболочек. Такое состояние

наблюдается, например, при отеке-набухании головного мозга, при опухолях ствола мозга или задней черепной ямки, при черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения, после инсоляции, на фоне перегревания, гипертонической болезни, отравления угарным газом, уремии и др. Раздражение мозговых оболочек, не связанное с воспалительным процессом в них, получило название *менингизм*. Менингизм связан с повышением ВЧД вследствие гиперпродукции или нарушения резорбции цереброспинальной жидкости, отека мозга и его оболочек, объемного процесса в области черепа.

Менингеальный синдром проявляется общемозговыми и собственно менингеальными симптомами. В их патогенезе важную роль играет нарушение ликвородинамики. В результате воспалительного процесса развивается усиленная гиперсекреция спинномозговой жидкости, а вследствие поражения периневральных пространств и набухания оболочек резко уменьшается отток жидкости. Оба этих фактора – гиперсекреция и затруднение всасывания ликвора – приводят к развитию внутричерепной гипертензии.

Общемозговыми симптомами являются интенсивная головная боль распирающего характера; повторная (часто многократная) рвота, не связанная с приемом пищи, обычно без предшествующей тошноты; нарушение сознания (психомоторное возбуждение или оглушенность, сопор, кома); судороги (от судорожных подергиваний отдельных мышц до генерализованного судорожного статуса); венозная сеть на голове, веках, расширение вен на глазном дне (данные признаки свидетельствуют о повышении ВЧД). Увеличение ВЧД сопровождается триадой Кушинга, включающей замедление или нарушение ритма дыхания, замедление пульса, повышение АД.

Менингеальные симптомы можно разделить на четыре группы.

1. Симптомы гиперестезии. У детей отмечается повышенная чувствительность к световым (светобоязнь), звуковым (гиперакузия) и тактильным раздражителям.

2. Симптомы, связанные с мышечным тоническим напряжением. Наиболее важными из них являются следующие:

1) ригидность мышц затылка (выявляется у больного в положении лежа на спине, появление этого симптома связано с напряжением мышц-разгибателей шеи) – при наличии ригидности затылочных мышц привести голову больного к передней поверхности грудной клетки за счет сгибания шеи либо не удастся вообще, либо удастся с трудом;

2) менингеальная поза (поза легавой собаки) – появляется за счет ригидности длинных мышц спины; при наличии этой позы больной лежит на боку с запрокинутой головой, разогнутым туловищем и подтянутыми к животу ногами;

3) симптом Кернига: пациент лежит на спине с согнутой в тазобедренном и коленном суставах под углом в 90° ногам; в силу болезненной реакции не удастся распрямить конечность в коленном суставе до 180° (является физиологическим у детей первых 4 месяцев жизни);

4) симптомы Брудзинского (проверяются у пациента, лежащего на спине); различают верхний, средний и нижний симптомы:

- верхний – попытка наклонить голову к груди приводит к сгибанию нижних конечностей в коленных и тазобедренных суставах;

- средний (лобковый) – при надавливании на лобок происходит сгибание (приведение) ног в коленных и тазобедренных суставах;

- нижний (контралатеральный) – при пассивном разгибании ноги, согнутой в коленном и тазобедренном суставах,

происходит произвольное сгибание (подтягивание) другой ноги в тех же суставах;

5) синдром Гийена (проверяется в положении больного лежа на спине) – при сдавливании четырехглавой мышцы бедра происходит сгибание другой ноги в коленном и тазобедренном суставах;

6) симптом Фанкони (проверяется в положении больного лежа на спине) – при наличии положительного симптома больной не может самостоятельно сесть в постели при разогнутых и фиксированных коленных суставах;

7) симптом Амосса: больной может сидеть в постели лишь опираясь на обе руки (в позе «треножника») и не может губами достать колено.

При выявлении ригидности затылочных мышц необходимо проводить дифференциальный диагноз с тоническим мышечным напряжением, обусловленным болью (при миозите, остром среднем отите, радикулите и др.). В таких случаях решающим является методически правильное проведение исследования. При тоническом напряжении мышц, обусловленном болью, при медленных и плавных сгибаниях головы вперед ригидность не выявляется. Она появляется при быстром и интенсивном сгибании в результате болевой реакции. При обследовании ребенка важно проверить по возможности все менингеальные симптомы. Это связано с тем, что «полный» менингеальный синдром, например, при менингококковом менингите, отмечается лишь у 7 % больных, в то время как отдельные симптомы выявляются чаще.

3. Реактивные болевые феномены:

1) симптом Бехтерева – при перкуссии по скуловой дуге появляется (или усиливается) головная боль, обусловленная сокращением мимических мышц лица на той же стороне;

2) симптом Лобзина (офтальмотригеминальный) – больные испытывают боль при давлении на глазные яблоки через закрытые веки;

3) симптом Мондонези: давление на глазные яблоки вызывает тоническое сокращение мимических мышц.

4. Изменения брюшных, периостальных и сухожильных рефлексов: вначале их оживление, а затем неравномерное снижение.

При наличии менингеального синдрома у детей 1-го года жизни нередко на первый план выступают судороги, резкое двигательное беспокойство или, напротив, необычная вялость, нарушение сознания. Перечисленные выше менингеальные симптомы у новорожденных и грудных детей, как правило, отсутствуют. Это связано с морфофункциональными особенностями, создающими условия для снижения ВЧД за счет неплотного соединения костей черепа. Тем не менее менингеальные симптомы у детей 1-го года жизни существуют. К их числу относятся:

- напряжение, выбухание и пульсация большого родничка (признак внутричерепной гипертензии), выпячивание родничка при менингите носит стойкий и продолжительный характер;

- симптом Лесажа (симптом подвешивания) – при положительном симптоме младенец, взятый исследователем руками в области подмышечных ямок и поднятый вверх, подтягивает ноги к животу, сгибая их в тазобедренных и коленных суставах, и удерживает их в таком положении; здоровый ребенок в таком положении свободно свешивает ноги и двигает ими;

- симптом Флатау – расширение зрачка при быстром наклоне головы вперед.

При менингитах одновременно с менингеальными симптомами часто выявляются признаки *энцефалита*. На энцефалит могут указывать нарушение сознания и появление очаговых неврологических симптомов, зависящие от локализации патологического процесса в ЦНС (парезы, параличи, гиперкинезы, атаксия при cerebellите, афазия, симптомы поражения

глазодвигательных нервов и др.). Диагностику и оценку данных симптомов нужно проводить с участием невропатолога.

Менингеальный синдром диагностируется на основании жалоб и клинической картины, но основным методом диагностики является исследование ЦСЖ, получаемой путем люмбальной спинномозговой пункции (см. параграф 9.1.6).

Судороги и неэпилептические пароксизмальные состояния

Судорога – это транзиторное присутствие признаков и симптомов, являющихся результатом аномальной чрезмерной или синхронной нервной активности в мозге. Этиология судорог у детей представлена в табл. 9.22.

Таблица 9.22

Причины судорог у детей
[по: Nelson Essential of Pediatrics, 2019]

Группы заболеваний	Заболевания
Перинатальные состояния	Пороки развития коры головного мозга Внутриутробные инфекции Гипоксически-ишемическая энцефалопатия Травма Кровоизлияние* Инфекции Энцефалит* Менингит* Абсцесс мозга
Метаболические нарушения	Гипогликемия* Гипокальциемия Гипомагниемия Гипонатриемия Гипернатриемия

Группы заболеваний	Заболевания
	Болезни накопления Синдром Рея Нейродегенеративные заболевания Порфирия Пиридоксин-зависимая эпилепсия и дефицит пиридоксина
Отравления	Свинец Лекарственная токсичность Синдром отмены препарата
Нейрокожные синдромы	Туберозный склероз Нейрофиброматоз Синдром Стерджа–Вебера Синдром Блоха–Сульцбергера (недержание пигмента)
Системные заболевания	Васкулиты Системная красная волчанка Гипертоническая энцефалопатия Печеночная энцефалопатия
Другие причины	Случайная травма* Жестокое обращение с ребенком* (см. параграф 1.3, т. 1) Повышенное внутричерепное давление Опухоль Старая травма мозга Фебрильные заболевания* (фебрильные судороги и их дифференциальная диагностика – см. параграф 3.2, т. 1) Криптогенные* (причина не установлена) Семейные*

* Частые причины.

Судороги классифицируют следующим образом:

- клонические судороги – мышечные сокращения, быстро следующие друг за другом через короткие неравномерные промежутки времени;
- тонические судороги – длительные мышечные сокращения;
- генерализованные судороги – охватывают одновременно большое количество мышц на разных участках тела;

– парциальные судороги – ограничены сокращением мышц только одной области, проявляются клоническими подергиваниями мимической мускулатуры, поворотами головы и отклонением глазных яблок в сторону;

– миоклонические судороги – внезапные неритмичные вздрагивания конечностей, захватывают различные мышечные группы;

Эпилепсия – это заболевание головного мозга, определяется любым из следующих условий: 1) по крайней мере, два неспровоцированных приступа, с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома ($\geq 60\%$ – следует трактовать как высокую вероятность рецидива). Эпилептические приступы обычно классифицируются как фокальные, возникающие в одном участке коры, или генерализованные, которые возникают в обоих полушариях одновременно

Эпилептический статус определяется как состояние пролонгированного приступа или повторяющихся приступов, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Это результат отказа механизмов, ответственных за прекращение приступа, либо инициация механизмов, ведущих к аномально пролонгированным приступам после временной точки t_1 (время начала лечения), которые могут иметь долгосрочные последствия после рубежа t_2 (время начала долгосрочных изменений), включающие нейрональную смерть, нейрональное повреждение, перестройку нейронных связей. Временные параметры: генерализованный тонико-клонический эпилептический статус t_1 – 5 минут, t_2 – 30 минут; фокальный эпилептический статус t_1 – 10 минут, t_2 – более 60 минут; статус абсансов t_1 – 10–15 минут, t_2 – неизвестно. Причины могут включать впервые проявившуюся эпилепсию, медикаментозную интоксикацию, отмену препа-

рата (особенно пропущенный прием противосудорожных препаратов у детей с эпилепсией), гипогликемию, электролитные нарушения, острую травму головы, инфекцию, ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, метаболические нарушения и гипоксию.

Дифференциальный диагноз пароксизмальных нарушений включает судороги и неэпилептические состояния (события), которые подразделяют в зависимости от возраста (табл. 9.23). *Неэпилептические пароксизмальные состояния* часто являются нормальными или доброкачественными явлениями, хотя некоторые могут быть клинически значимыми и иметь последствия, нередко они «маскируют» эпилепсию, чаще формируются у детей матерей, имеющих высокий уровень личностной тревоги. Тщательный сбор анамнеза и информация от свидетелей приступа являются важным инструментом для постановки правильного диагноза. Дети с неэпилептическими пароксизмальными состояниями имеют легкую полиморфную неврологическую симптоматику с разнообразными отклонениями в состоянии мышечного тонуса, в зависимости от типа пароксизмального расстройства, без значимых морфологических изменений мозга по результатам нейровизуализации. Также для неэпилептических пароксизмальных событий, в отличие от эпилепсии, характерно отсутствие патологической биоэлектрической активности головного мозга. Противозэпилептические препараты неэффективны при неэпилептических пароксизмах. Очень важна своевременная диагностика данных, отличных от эпилепсии, состояний.

**Классификация неэпилептических пароксизмальных состояний
в зависимости от возраста манифестации
[Livanainen M., 1999; Пальчик А.Б., 2015, с дополн.]**

Возраст	Неэпилептические пароксизмальные состояния
1–2 месяца	Апноэ недоношенных и младенцев (см. параграф 4.1.5, т. 2) Доброкачественный неонатальный миоклонус Тремор (англ. – jitteriness – нервность, пугливость, дрожание)
2–18 месяцев	Пароксизмальный тортиколлис (кривошея) младенцев Синдром миоклонуса-опсоклонуса Аффективно-респираторные приступы (см. параграф 4.1.5, т. 2) Яктация Мастурбация (самостимуляция) Гастроэзофагеальный рефлюкс (синдром Сандифера) Тремор <i>Spasmus nutans</i> Гиперэксплексия Ознобоподобные эпизоды Двигательные стереотипии младенцев Приступы «дрожания» (англ. – shuddering attacks) Доброкачественный миоклонус младенчества (синдром Феджермана) Доброкачественный миоклонус сна Доброкачественные глазодвигательные феномены
1,5–5 лет	Ночные страхи и кошмары Доброкачественное пароксизмальное головокружение Пароксизмальный хореоатетоз
5–12 лет	Тики Осложненная мигрень Расстройства внимания Снохождения Пароксизмальный хореоатетоз
Подростки и взрослые	Псевдоэпилептические приступы Синкопы (вазовагальный обморок, приступы задержки дыхания, аритмии, синдром удлиненного интервала QT, апноэ) Панические атаки Обструктивные апноэ сна (см. параграф 4.1.5, т. 2)

Возраст	Неэпилептические пароксизмальные состояния
	Вертебробазилярная мигрень Нарколепсия/катаlepsия Транзиторные ишемические атаки Конверсионные расстройства

Синдромы поражений центральной нервной системы у новорожденных и грудных детей

Ведущей причиной поражения ЦНС у новорожденных детей является ГИЭ. Альтернативные причины неонатальной энцефалопатии перечислены в табл. 2.16 (т. 1). Для клинической характеристики ГИЭ используется стадийный подход (шкала Н.В. Sarnat, M.S. Sarnat, параграф 2.3, т. 1) либо синдромальный подход, в нашей стране разработанный Ю.А. Якуниным, в соответствии с которым выделяют ряд синдромов. Вместе с тем выявление тех или иных неврологических нарушений у грудного ребенка не обязательно означает, что эти расстройства являются последствиями ГИЭ. Следует помнить, что у новорожденных детей и детей первого года жизни симптомокомплекс данных синдромов может быть следствием не только поражения ЦНС, но и целого ряда коморбидных или функциональных нарушений, чем определяется необходимость проведения дифференциальной диагностики.

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости проявляется следующими симптомами: двигательное беспокойство; эмоциональная лабильность; нарушение сна; усиление врожденных рефлексов; тремор; горизонтальный нистагм, косоглазие; срыгивания, раздраженный плач, нарушения аппетита.

При данном синдроме часто возникает необходимость дифференцировать у новорожденных тремор и судороги. При проведении дифференциальной диагностики необходимо

учитывать, что тремор чаще всего провоцируется стимулами, тогда как судороги возникают спонтанно; судорожные приступы нередко сопровождаются глазными феноменами, вегетативными реакциями и автоматизмами, что нехарактерно для тремора; тремор исчезает при пассивной флексии или фиксации вовлеченной конечности, что неэффективно при судорогах. Важным критерием в дифференциальной диагностике тремора и судорог является видео-ЭЭГ-мониторинг.

При синдроме повышенной возбудимости необходимо проводить дифференциальный диагноз со следующими состояниями: кишечные колики; недостаток питания; дефицит кальция, витамина D (витамин D-дефицитный рахит); нарушения режима дня и ухода за ребенком; нарушение температурного режима; острая инфекционная и хирургическая патология. При наличии синдрома повышенной возбудимости рекомендуется организация режима дня и питания ребенка; следует убедиться, что ребенок получает достаточное питание, оценить физическое развитие, провести анализ уровня витамина D, кальция, щелочной фосфатазы; исключить соматическую и хирургическую патологию.

Синдром угнетения (синонимы: синдром гиповозбудимости; синдром апатии по В.С.L. Touwen; летаргия по Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat) характеризуется следующими клиническими проявлениями:

- сниженная двигательная и психическая активность ребенка;

- длительный латентный период возникновения всех рефлексов (в том числе и врожденных), гипорефлексия;

- мышечная гипотония;

- плавающие движения глазных яблок / неподвижность взора;

- преобладание парасимпатического вегетативного тонуса (миоз, артериальная гипотензия, брадикардия, брадипноэ, усиление бронхиальной и слюнной секреции, усиление перистальтики кишечника).

Синдром внутричерепной гипертензии характеризуется:

- часто – расширение желудочков мозга и субарахноидального пространства (по данным нейровизуализации);

- патологический прирост окружности головы, расхождение черепных швов, выбухание и увеличение большого родничка;

- пронзительный «мозговой» крик;

- тремор;

- горизонтальный, вертикальный или ротаторный нистагм;

- симптом Грефе (отставание верхнего века, когда глазное яблоко движется книзу);

- протрузия глазных яблок;

- спастические сухожильные рефлекссы.

При синдроме внутричерепной гипертензии необходимо исключить инфекционную патологию (менингит), окклюзионную гидроцефалию (например, как осложнение ВЖК), соматическую патологию (пилоростеноз, функциональные расстройства ЖКТ). Следует помнить, что у грудных детей пульсация и выбухание родничка отмечаются при плаче, во время сосания, являясь физиологическим явлением.

Синдром двигательных расстройств (нарушений) включает гиперкинезы, в тяжелых случаях – парезы и параличи, изменение рефлекторной активности и мышечного тонуса при нормальной коммуникабельности:

- мышечная гипотония (вялая распластанная поза, симптом «вялых» плеч, снижение рефлексов новорожденных, обусловленных состоянием мышечного тонуса – Робинсона, опоры, автоматической ходьбы);

- мышечная гипертония (поза гиперфлексии и гиперэкстензии);

- мышечная дистония (меняющийся тонус в одной и той же группе мышц).

При оценке данного синдрома необходимо учитывать три важных обстоятельства:

1) миелинизация кортикоспинальных и кортиконуклеарных проводящих путей заканчивается к 48–60 неделям постконцептуального возраста, поэтому с уверенностью судить о церебральном двигательном дефекте можно лишь по достижении ребенком этого возраста (у доношенных детей – после 1 года);

2) при оценке мышечного тонуса ребенка первых 4 месяцев жизни необходимо учитывать физиологический гипертонус мышц верхних (до 2–2,5 месяцев) и нижних (до 3–4 месяцев), а также наличие асимметричного шейного тонического безусловного рефлекса (при повороте головы лежащего на спине ребенка так, что его нижняя челюсть находится на уровне плеча, происходит разгибание конечностей, к которым обращено лицо и сгибание противоположных, исчезает после 4 месяцев) и придерживать голову в ровном положении, избегая поворота; иначе возможна неверная оценка мышечного тонуса;

3) ведущую роль в лечении двигательных нарушений играют адекватное по калорийности и содержанию макро- и микронутриентов питание, обеспечивающее нормальный рост головного мозга (оценивается по окружности головы), а также немедикаментозные методы воздействия (массаж, лечебная физкультура, физиотерапия).

Синдром вегетативно-висцеральных нарушений (дисфункций). Проявлениями данного синдрома будут следующие:

– мраморность кожных покровов (сетчатые красно-синие пятна на коже, которые быстро регрессируют при согревании);

- гипер- или ангидроз кожи;
- расстройства терморегуляции;
- функциональные нарушения ЖКТ (срыгивания, пилороспазм, кишечные колики);
- аритмии дыхания, сердца.

Рекомендуемая литература

1. Кельмансон И.А. Оценка темперамента ребенка первого года жизни. – СПб.: Сотис, 2000. – 93 с.
2. Кршеминская И.В., Артюков О.П., Овсянников Д.Ю. Синдром Гийена–Барре у детей: учебно-методическое пособие. – М.: РУДН, 2023. – 32 с.
3. Маркданте К., Клигман Р. Основы педиатрии по Нельсону. – М.: Эксмо, 2021. – С. 729–774.
4. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. Неэпилептические пароксизмы у грудных детей. – М.: Медпресс-информ, 2015. – 136 с.
5. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: Медпресс-информ, 2021. – 472 с.
6. Шабалов Н.П. Перинатальная психология: не видна, но существует // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 297–301.
7. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: клинические рекомендации. – М., 2022. – 277 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1

9.2. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей

Специфическим типом поражения головного мозга у недоношенных детей являются перивентрикулярные поражения ввиду имеющихся особенностей перивентрикулярной области. У недоношенных новорожденных на дне передних рогов боковых желудочков имеется субэпендимальный герминальный матрикс (зародышевое вещество, состоящее из клеток-предшественников олигодендроглии и астроцитов), кровоснабжение этой области осуществляется по терминальному типу. Герминальный матрикс кровоснабжается из бассейнов передней мозговой артерии, средней мозговой артерии,

внутренней сонной артерии. Терминальные ветви этих артерии образуют краевую зону, особо чувствительную к ишемическому повреждению. В области герминального матрикса артерии образуют «капиллярное дно», состоящее из сосудов, неравномерно выстланных эндотелием. После обратного развития герминального матрикса, которое происходит в период с 24-й по 28-ю неделю гестации. Вследствие равномерной выстилки сосудов эндотелием и образования коллагеновой оболочки «капиллярное дно» преобразуется в истинное капиллярное русло. Колебаниям венозного кровотока способствует уникальная анатомия глубоких вен, создающая U-образный кровоток. Терминальный тип кровоснабжения способствует особой чувствительности перивентрикулярного белого вещества к падению перфузионного давления и снижению мозгового кровотока.

Склонность недоношенных детей к развитию перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и интра- и перивентрикулярных (внутрижелудочковых) кровоизлияний (ВЖК) связана с отсутствием или недоразвитием механизмов ауторегуляции мозгового кровотока у недоношенных детей, его прямой зависимостью от системного АД. Если у здорового доношенного ребенка, при относительной зрелой регуляции, имеется «плато» интенсивности мозгового кровотока при существенных колебаниях системного АД (приблизительно от 35 до 85 мм рт. ст.), то у условно здоровых недоношенных это «плато» крайне незначительно, а у недоношенных детей, родившихся в гипоксии, оно вообще отсутствует и малейшие колебания системного давления приводят либо к ишемии, либо к гиперемии и кровоизлиянию. Источником ВЖК у недоношенных детей является хорошо кровоснабжаемый герминальный матрикс.

Термин «ПВЛ» обусловлен выявляемым на секции беловатым оттенком очагов поражения. Как известно, в перивентрикулярных областях локализуются двигательные проводящие пути. Этим объясняется высокая частота детского церебрального паралича (ДЦП) в исходе ПВЛ и ВЖК у недоношенных детей.

9.2.1. Внутривентрикулярные кровоизлияния

Определение и эпидемиология

Внутривентрикулярное кровоизлияние – это кровоизлияние в желудочки головного мозга. ВЖК возникают у 60–90 % недоношенных детей. Частота ВЖК возрастает обратно пропорционально гестационному возрасту. Наибольший риск развития ВЖК имеется у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 750 грамм.

Этиология и патоморфология

Возникновению ВЖК могут способствовать пре-, интра- и постнатальные факторы (табл. 9.24). Значительную роль в развитии ВЖК играют ятрогенные факторы: неадекватная ИВЛ, болезненные манипуляции, санация трахеи, высокая скорость инфузии, быстрое введение коллоидных растворов, закрытие артериального протока, шум и др.

Таблица 9.24

Факторы риска развития ВЖК [Пальчик А.Б., 2014]

Пренатальные факторы	Интранатальные факторы	Постнатальные факторы
Артериальная гипертензия матери Патологические сокращения матки Предлежание плаценты Преждевременная отслойка плаценты Фетоплацентарная или фето-фетальная трансфузия	Патологический характер преждевременных родов Аномальное предлежание плода	Гемодинамические расстройства Метаболические нарушения Критические состояния ребенка Реанимационные мероприятия

Основным источником ВЖК у недоношенных детей является герминальный матрикс. Патоморфологические изменения при ВЖК происходят последовательно: деструкция герминального матрикса, перивентрикулярный геморрагический инфаркт, постгеморрагическая гидроцефалия.

Клиническая картина и диагностика

По клинической картине различают катастрофический, скачкообразный и клинически «немой» тип заболевания. При катастрофическом течении ВЖК симптоматика прогрессирует в течение минут или часов. Характерно тяжелое угнетение сознания (сопор, кома), дыхательные нарушения (изменение ритма дыхания, гиповентиляция, апноэ), судорожный синдром (генерализованные тонические судороги), децеребрационная поза, вялый тетрапарез, непереносимость света. Могут наблюдаться выбухание большого родничка, брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение терморегуляции, снижение гематокрита, ацидоз, гипо- или гипергликемия. В течение нескольких суток может развиваться острая гидроцефалия. При данном течении отмечается неблагоприятный прогноз.

Наиболее типичными симптомами при скачкообразном течении ВЖК являются различные степени нарушения сознания, изменения спонтанной и вызванной двигательной активности, мышечная гипотония, глазодвигательные нарушения (косоглазие; вертикальный парез взора; феномен «кукольных глаз» – при повороте головы налево или направо глазные яблоки кратковременно отклоняются в противоположную сторону).

При клинически «немом» ВЖК неврологическая симптоматика иногда остается незамеченной. При данном варианте течения наиболее информативным признаком служит падение уровня гематокрита/гемоглобина и недостаточный подъем уровня гематокрита/гемоглобина после гемотрансфузии.

Степень ВЖК устанавливается на основании данных УЗИ, проводимого через большой родничок, – нейросонографии. ВЖК I степени ограничивается только эпендимальным

эпителием, который выстилает стенки желудочков (субэпендимальное кровоизлияние), при II степени – субэпендимальное кровоизлияние сочетается с ВЖК, III степень ВЖК соответствует паренхиматозному кровоизлиянию.

Лечение и профилактика

Профилактика и лечение ВЖК без признаков постгеморрагической гидроцефалии, постгеморрагического расширения желудочков консервативное, может включать реанимацию новорожденного (важно поддержание оптимального уровня PaCO_2), коррекцию колебаний церебральной перфузии и других гемодинамических расстройств (избегать выраженных колебаний АД, быстрого введения вазодилататоров и гипертонических растворов; достаточную синхронизацию с аппаратом ИВЛ; соблюдение режимов ухода за недоношенным ребенком; уменьшение воздействия шума; купирование болевого синдрома и т.д.), коррекцию нарушения гемостаза (трансфузия свежезамороженной плазмы, витамин К), введение фенobarбитала, индометацина, этамзилата, витамина Е. При прогрессирующем постгеморрагическом расширении желудочков показана консультация нейрохирурга для решения вопроса о необходимости шунтирования.

К мерам пренатальной профилактики относятся предотвращение преждевременных родов, дородовая транспортировка женщины в перинатальный центр, пренатальная фармакологическая терапия (фенobarбитал, витамин К, ГКС, сульфат магния), оптимальная помощь в родах.

Прогноз

ВЖК могут приводить к летальному исходу, гидроцефалии, разнообразным психомоторным нарушениям, от негрубых до инвалидизирующих (ДЦП, моторный, интеллектуальный дефицит). Краткосрочный и отдаленный прогноз зависит от степени ВЖК.

9.2.2. Перивентрикулярная лейкомаляция

Определение и эпидемиология

Перивентрикулярная лейкомаляция – локальный или распространенный некроз перивентрикулярного белого вещества головного мозга. У недоношенных детей, рожденных до 33 недель гестации, ПВЛ встречается с частотой 4–10 %.

Этиология и патоморфология

Развитию ПВЛ у недоношенных детей способствуют наличие герминального матрикса, терминальный кровоток, двойной венозный отток, повышенная чувствительность к свободным радикалам.

Патоморфологические изменения при ПВЛ происходят стадийно: некроз (в первые 6–12 ч), резорбция (в течение следующих 24–48 ч), формирование глиозного рубца или кисты (в период 1-й по 3-ю неделю). Изменения представлены сочетанием фокального и диффузного поражения белого мозгового вещества. Фокальные нарушения преобладают в глубоких слоях белого вещества и располагаются вдоль терминальных зон длинных пенетрирующих артерий. Наиболее типичная локализация – треугольник боковых желудочков и область отверстия Монро. Диффузные поражения чаще наблюдаются у недоношенных детей с очень низкой массой тела при длительном сроке постнатальной жизни. Диффузные поражения реже трансформируются в кистозные изменения, при которых риск ДЦП максимален.

Клиническая картина и диагностика

ПВЛ в острой стадии часто протекает бессимптомно. Наиболее часто отмечаются нарушения сознания – летаргия и

кома. В течение следующих недель новорожденные становятся возбудимыми. Характерно изменение мышечного тонуса и гипорефлексия. Судорожный синдром в неонатальном периоде у детей с ПВЛ встречается в 5–28 % случаев.

По данным нейросонографии выделяют две стадии ПВЛ: I стадия – в первые 1–2 недели определяется усиление эхогенности перивентрикулярных областей; II стадия, хроническая – на 10–20-е сутки после усиления эхосигнала возникают перивентрикулярные кисты.

Лечение и профилактика

В настоящее время специфического лечения ПВЛ не существует. Поддержание оптимального уровня PaCO_2 во время реанимационных мероприятий в родильном зале, стабилизация мозгового кровотока – наиболее значимые меры профилактики ПВЛ.

Прогноз

Наиболее типичные осложнения ПВЛ – спастические формы ДЦП, задержка психического развития. У детей, перенесших ПВЛ, значительно чаще обнаруживается судорожный синдром.

Рекомендуемая литература

Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 376 с.

9.3. Детский церебральный паралич

Определение, эпидемиология и классификация

Детский церебральный паралич – группа нарушений развития движений и положения тела, сопровождающихся ограничением активности, а также сенсорными, когнитивными, судорожными расстройствами, в результате непрогрессирующего поражения моторных путей развивающегося мозга во внутриутробном, интранатальном и раннем постнатальном периоде. Определение «церебральный паралич» подчеркивает серьезную медико-социальную проблему детей с двигательными нарушениями и особыми потребностями. ДЦП – это группа заболеваний различной этиологии. Прогрессирующие заболевания, приводящие к потере приобретенных навыков, заболевания позвоночника и заболевания с единственным клиническим проявлением в виде мышечной гипотонии не относятся к ДЦП.

Впервые подробно подобными нарушениями занялся в 1830-х гг. британский хирург-ортопед Уильям Джон Литтл. В 1861 г. в докладе, представленном на заседании Акушерского общества Лондона, Литтл заявил что асфиксия, вызванная патологией при родах, приводит к повреждению нервной системы (он имел в виду повреждение спинного мозга) и развитию спастичности и пlegии в ногах. Таким образом, он первым описал то, что сейчас известно как одна из форм ДЦП, – спастическую диплегию. В течение длительного времени она называлась болезнью Литтла, до тех пор, пока выдающийся канадский врач Уильям Ослер в 1889 г. не предложил использовать термин «церебральные параличи». Он показал, что нарушения касаются полушарий головного мозга, а не повреждений спинного мозга. Вслед за Литтлем, в течение более чем века, основной причиной ДЦП считалась асфиксия в родах. Хотя еще в конце XIX в. возникла идея, что расстройство, скорее всего, развивается намного раньше, во время развития

мозга ребенка в утробе матери, а трудные роды, которые возникают в ряде случаев у таких детей, являются лишь симптомом других эффектов, оказываемых воздействием на развитие плода.

ДЦП является основной причиной детской инвалидности, обусловленной неврологической патологией в мире. Частота заболевания составляет 2,0–3,6 случая на 1000 живорожденных. Среди недоношенных детей и детей с экстремально низкой массой тела при рождении частота ДЦП выше и составляет 1 % и 25–30 % соответственно. Соотношение мужского и женского пола составляет 1,9:1. В РФ распространенность церебрального паралича достигает 2,2–3,3 случая на 1000 новорожденных (по данным отдельных авторов – до 5,9).

Существует большое количество авторских клинических и функциональных классификаций, которые основаны на описании нарушений мышечного тонуса (гипертонус, дистония, атония), ведущего неврологического симптома (атаксия, хореоатетоз) или топографии двигательных нарушений (диплегия, тетрапарез, гемипарез). В 1973 г. в нашей стране была принята рабочая классификация ДЦП К.А. Семеновой, согласно которой, выделяются: 1) двойная гемиплегия; 2) спастическая диплегия; 3) гемипаретическая форма; 4) гиперкинетическая форма; 5) атонически-астатическая форма. В структуре заболевания преобладают спастические формы паралича (70–80 %); дискинетический церебральный паралич, сопровождающийся аномальными двигательными паттернами и произвольными неконтролируемыми повторяющимися движениями, составляет 10–15 %; атаксический церебральный паралич в результате повреждения мозжечка составляет менее 5 % случаев. Хореоатетотический церебральный паралич является редким. На смешанные формы церебрального паралича приходится 10–15 % случаев.

Этиология и патоморфология

Только около 10 % случаев ДЦП связаны с ГИЭ, 80 % церебральных параличей по происхождению антенатальные (следствие окклюзии сосудов, структурных нарушений развития мозга, врожденных инфекций, повреждения белого вещества головного мозга и др.), 10 % – постнатальные (ПВЛ, ВЖК у недоношенных, инфекции головного мозга, гипербилирубинемия). Факторами риска ДЦП являются осложнения/особенности беременности: многоводие, эклампсия, кровотечение в третьем триместре (включая угрозу выкидыша и предлежание плаценты), многоплодная беременность, неправильное предлежание плода, гипертермия/лихорадка у матери. После неонатального периода к ДЦП могут приводить такие заболевания и состояния, как менингит, травмы головы, автомобильные аварии, избиения, неполное утопление, инсульт. Этиология и патоморфология ДЦП различается в зависимости от формы заболевания (табл. 9.25).

Таблица 9.25

Причины и патоморфология различных форм ДЦП

Форма ДЦП	Основные причины, патоморфология
Двойная гемиплегия	Аномалии развития головного мозга, внутриутробные инфекции, перинатальная гипоксия у доношенного ребенка с диффузным повреждением вещества головного мозга, нередко сопровождающаяся формированием вторичной микроцефалии
Спастическая диплегия	Недоношенность, ГИЭ, артериальная гипотензия, нарушение функции щитовидной железы, последствия ПВЛ (атрофические изменения, кисты, глиоз при МРТ) и ВЖК
Гемипаретическая форма	Родовые травмы, перинатальная асфиксия (чаще у доношенных или переношенных детей), церебральные мальформации

Форма ДЦП	Основные причины, патоморфология
Гиперкинетическая	Гемолитическая болезнь новорожденного с развитием ядерной желтухи, острая интранатальная асфиксия у доношенных детей с селективным повреждением базальных ганглиев (поражение скорлупы, бледного шара, таламуса)
Атонически-астатическая	Родовые травмы, ГИЭ, врожденные аномалии развития (преобладающее повреждение мозжечка, лобно-мосто-мозжечкового пути, лобных долей)

Клиническая картина

Спастический двусторонний церебральный паралич (двойная гемиплегия). Является наиболее тяжелой формой ДЦП, которая характеризуется выраженными двигательными расстройствами с поражением рук и ног (или с преобладанием поражения рук, рис. 9.1, см. вклейку). Дети обездвижены, в положении на спине руки у них приведены к туловищу и согнуты в локтевых суставах или разогнуты и вытянуты. Отмечается скрещивание ног в нижней или верхней третях голеней, резко нарушено разведение бедер. Мышечный тонус в руках и ногах нарушен по спастическому типу, сухожильные рефлексы высокие. Практически всегда отмечается псевдобульбарный синдром. Часто данная форма ДЦП сопровождается косоглазием, атрофией зрительных нервов, нарушением слуха, когнитивными и речевыми дефектами, эпилепсией, ранним формированием контрактур суставов и костных деформаций. У многих детей отмечается симптоматическая эпилепсия.

Спастическая диплегия. Характеризуется двусторонним поражением конечностей. Паретические явления выражены в большей степени в ногах, чем в руках. В нижних конечностях преобладает тонус в разгибателях и приводящих мышцах, в верхних – тонус сгибателей. Руки больного находятся в положении отведения в плечевых суставах,

в положении сгибания в локтевых и пронирования в кистях. В положении лежа ноги обычно вытянуты, при попытке поставить ребенка ноги перекрещиваются с упором на носки («поза балерины»). Сухожильные рефлекссы повышены, наблюдаются патологические кистевые и стопные знаки, деформации и контрактуры суставов. Отмечаются задержка психического и речевого развития, псевдобульбарный синдром, атрофия зрительных нервов, дизартрия, нарушение слуха.

Детская гемиплегия (спастический гемипарез). Характеризуется односторонними двигательными нарушениями (парез/паралич), при котором страдает преимущественно рука, причем в дистальном отделе. Рука согнута в локтевом суставе, приведена к туловищу, предплечье ротировано внутрь, кисть – в положении ульнарной флексии, нога вытянута. Мышечный тонус и сухожильные рефлекссы повышены на пораженной стороне. У части детей наблюдаются судороги. Интеллект страдает, как правило, меньше, чем при других формах ДЦП.

Дискинетический церебральный паралич (гиперкинетический и дистонический варианты). Проявляется непроизвольными движениями (гиперкинезами – атетоз, хореоатетоз, дистония) мышц рук, шеи, туловища, лица, языка; изменениями мышечного тонуса (повышение/понижение), речевыми нарушениями, чаще в форме гиперкинетической дизартрии. Гиперкинезы появляются в 6–8 месяцев и хорошо выражены после 2 лет жизни. Отмечаются высокие сухожильные рефлекссы. Часто встречаются вегетативные нарушения, нейросенсорная тугоухость.

Атаксический церебральный паралич (атонически-астатическая форма). Для этой формы ДЦП характерны атаксия, гиперметрия, интенционный тремор, дисметрия при выполнении целенаправленных движений, высокие сухожильные рефлекссы на фоне диффузной мышечной гипотонии вследствие нарушения связи мозжечка с другими отделами

ЦНС. Интеллектуальный дефицит при данной форме варьирует от умеренного до глубокого. Смешанные формы ДЦП развиваются при сочетанном поражении пирамидной и экстрапирамидной систем и проявляются спастическими параличами и гиперкинезами.

Другие отклонения. Помимо расстройств движения и статики у детей с ДЦП с высокой частотой регистрируются и другие отклонения, свидетельствующие о более распространенной мозговой дисфункции: трудности обучения (около 60 %); эпилепсия (40 %); косоглазие (30 %); зрительные нарушения вследствие дефектов рефракции и корковых повреждений (20 %); нарушения слуха (20 %); логопедические нарушения (из-за потери слуха, нарушения слухомоторной координации и трудностей обучения); расстройства поведения; проблемы с кормлением; контрактуры суставов, подвывих тазобедренного сустава, сколиоз.

Диагностика

Диагностика ДЦП основана на клинических проявлениях. Чаще всего диагноз определяется к исходу первых 6–12 месяцев. Для ранней диагностики ДЦП проводят оценку общей моторики по Н.Ф.Р. Prechtl, оценку неврологического статуса по шкале неврологического обследования младенцев больницы Хаммерсмит (Hammersmith Infant Neurological Examination, Лондон, Великобритания). К ранним признакам ДЦП относят аномальный тонус конечностей и позы конечностей/туловища с задержкой формирования базовых двигательных навыков, что также может сопровождаться замедлением роста окружности головы; трудности кормления (оромоторная дискоординация, дисфагия, медленное кормление, икота и срыгивания); аномальная походка при начале хождения; асимметрия функционирования рук в возрасте до 12 месяцев. При ДЦП безусловные рефлексы новорожденных,

исчезающие в процессе нормального развития, могут сохраняться и становиться облигатными.

Степень двигательных нарушений определяют по шкале оценки основных двигательных функций – Gross Motor Function Classification System (система классификации больших моторных функций). Данная шкала не учитывает клиническую форму ДЦП и может применяться у тех детей, которые умеют ходить. Для оценки двигательной активности на расстоянии 5 метров, 50 метров, 500 метров применяется функциональная моторная шкала (Functional Motor Scale). Также для оценки неврологического статуса используются шкалы Ашфорта, Берга и др.

Для уточнения поражения ЦНС и дифференциальной диагностики используют методы нейровизуализации (нейросонография, КТ, МРТ), нейрофизиологические исследования (ЭЭГ, ЭЭГ-мониторинг, элекронейромиографию, регистрацию вызванных потенциалов головного мозга), лабораторные методы диагностики (генетические тесты, биохимические анализы). Самой частой МРТ-находкой у детей с ДЦП является ПВЛ. Всем пациентам с ДЦП необходимо дополнительное обследование, чтобы определить состояние органов зрения и слуха, степень психоречевого развития, нутритивный статус.

Лечение

Лечение ДЦП должно быть комплексным, поэтапным, непрерывным, мультидисциплинарным (с участием педиатра, невролога, ортопеда, врача ЛФК, диетолога, физиотерапевта, логопеда, дефектолога и др.). Медицинская реабилитация направлена на увеличение объема движений в суставах, улучшение координации движений, коррекцию патологического мышечного тонуса. План реабилитации может включать методы функциональной терапии (ЛФК, массаж, аппаратная кинезиотерапия и т.д.), консервативное ортопедическое

лечение, ортезирование и применение вспомогательных технических средств реабилитации (роллатор, ходунки, трости и др.), пероральные антиспастические средства (бензодиазепины, баклофен, тизанидин и др.), ботулинотерапию, интаректальное введение баклофена и ортопедическую хирургию. В лечении двигательных нарушений при ДЦП применяются десятки различных методик ЛФК, которые используются как у детей с сохранной психикой, так и при нарушенном контакте с ребенком (методика К. и Б. Бобат, методика В. Войта, методика К.А. Семеновской и др.). Аппаратная физическая реабилитация включает в себя применение электролечения, магнитотерапии, лазеротерапии и ультразвуковой терапии, методов с применением природных лечебных факторов, гидротерапии, бальнеотерапии, иглорефлексотерапии, микроволновой резонансной терапии.

В качестве антиспастической терапии применяются оральные миорелаксанты центрального, периферического, системного действия; нейрохирургические деструктивные операции; местное воздействие на спастически измененную мышцу.

Консервативное ортопедическое лечение направлено на предотвращение формирования контрактур и деформаций. Цели и способы ортопедического лечения трансформируются с учетом возраста (0–5 лет, 5–12 лет, 12–18 лет) и тяжести заболевания. Хирургическое ортопедическое лечение, как правило, применяется при развитии осложнений ДЦП, таких, как ретракция мышц, приводящая к стойким контрактурам суставов, мышечный дисбаланс между мышечными группами антагонистами, костные и суставные деформации, выраженные деформации позвоночника.

Помимо медицинских технологий в лечении больных с ДЦП на всех этапах реабилитации, независимо от возраста, необходимо применять медико-психологические развивающие технологии: нейропсихологическая реабилитация, полисенсорная интеграция в специально организованной

среде, логопедическая коррекция речи, кондуктивное образование, арт-терапия, иппотерапия, эрготерапия и др. Важным представляется нутритивная коррекция белково-энергетической недостаточности (гипотрофии), остеопороза, избыточной массы тела, запоров, терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Расчет потребности в энергии проводится с учетом уровня метаболизма и энерготрат в состоянии покоя, обезжиренной массы тела, а также формы ДЦП.

Рекомендуемая литература

Заболевания нервной системы у детей: в 2 т. Т. 1 / под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – С. 221–258.

9.4. Гидроцефалия

Определение и этиология

Гидроцефалия (от др.-греч. ὕδωρ – вода и κεφαλή – голова, синоним: водянка головного мозга) – заболевание, характеризующееся избыточным скоплением спинномозговой жидкости в желудочковой системе головного мозга в результате затруднения ее перемещения от места секреции (желудочки головного мозга) к месту абсорбции в кровеносную систему (субарахноидальное пространство) либо в результате нарушения реабсорбции. В зависимости от механизмов развития гидроцефалия подразделяется на окклюзионную и сообщающуюся, их причины различны (табл. 9.26).

Причины гидроцефалии
[по Лиссойеру Т., Клэйдену Г., 2010]

Вид гидроцефалии	Окклюзионная (несообщающаяся, закрытая) гидроцефалия	Сообщающаяся (открытая) гидроцефалия
Механизм	Закупорка желудочковой системы	Нарушение реабсорбции спинномозговой жидкости
Причины	Врожденный порок: стеноз сильвиева водопровода, атрезия отверстий IV желудочка (синдром Денди–Уокера), синдром Арнольда–Киари Опухоли и сосудистые мальформации задней черепной ямки ВЖК (у недоношенных детей)	Субарахноидальное кровоизлияние Менингит, например пневмококковый, туберкулезный

Клиническая картина и диагностика

Ведущим симптомом гидроцефалии является быстрое, заметно опережающее норму увеличение окружности головы. У грудных детей, черепные швы которых не сращены, отмечается расхождение швов, выбухание и напряжение большого родничка, расширение подкожных вен головы. В тяжелых случаях изменяется конфигурация черепа со значительным преобладанием мозгового отдела над лицевым. У недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией (ПГГ) данные изменения развиваются в первые 3 недели после ВЖК. Для гидроцефалии типичны клинические симптомы внутричерепной гипертензии – симптом Грефе или симптом «заходящего солнца». Под симптомом Грефе подразумевают отставание верхнего века, когда глазное яблоко движется книзу. Когда ребенок смотрит прямо, никаких особенностей в глазу незаметно. Но если он пугается, удивлен или смотрит вниз, над радужной оболочкой появляется белая полоска шириной

около 3 мм. Глаз как будто выпучен. Симптом Грефе, регистрируемый в состоянии покоя, получил название симптома «заходящего солнца». Кроме того, возможны повышенная возбудимость, частый крик, судороги, тенденция к разгибаемому положению туловища, апноэ, брадикардия, рвота.

Диагностика включает регулярное измерение окружности головы с оценкой по центильным таблицам (при ПГГ – ежедневное), нейросонография, КТ, МРТ. Важно дифференцировать ПГГ и постгеморрагическую дилатацию желудочков (ПГДЖ). ПГДЖ является результатом ВЖК из сосудов герминального матрикса и может клинически проявиться в виде асимметричного или симметричного расширения боковых желудочков. ПГДЖ проявляется уже в течение первой недели после состоявшегося кровотечения в виде острой дилатации желудочков, либо симптоматика нарастает медленно в течение более 2 недель. При ПГДЖ ВЧД у новорожденного не повышается в отличие от детей с ПГГ. Кроме того, ПГДЖ может разрешаться самостоятельно без оперативного вмешательства, так как кровь и сгустки с течением времени, как правило, рассасываются, что приводит к нормальной циркуляции ликвора. ПГГ осложняет массивное ВЖК, приводит к развитию сообщающейся или обструктивной несообщающейся гидроцефалии с повышением ВЧД.

Лечение

Радикальное лечение – имплантация вентрикулоперитонеального шунта. Шунт обеспечивает отток ликвора из желудочков головного мозга через резервуар в перитонеальную полость (рис. 9.2, см. вклейку). В брюшную полость погружается катетер достаточной длины с учетом дальнейшего роста ребенка. Кроме того, в настоящее время применяют эндоскопическое лечение и вентрикулостомию.

Медикаментозная терапия диуретиками (ацетазоламид и/или фуросемид) снижает продукцию цереброспинальной

жидкости, может использоваться как временная мера, но в целом неэффективна для лечения ПГГ. Данная терапия не уменьшает потребности в шунтировании, но увеличивает риск осложнений (нефрокальциноз, электролитные нарушения, ацидоз).

Прогноз

Смертность на первом году среди недоношенных детей с прогрессирующим постгеморрагическим расширением желудочков или окклюзионной гидроцефалией составляет 10–15 %. Только у 10 % детей последствия отсутствуют, у 70 % развиваются замедление развития, моторные нарушения, судороги, нарушения зрения и т.д.

В связи с окклюзией шунта или шунт-инфекцией, часто вызываемой коагулазонегативным *S. aureus*, у оперированных детей может развиваться его дисфункция, требующая замены или ревизии. Закупорка шунта приводит к повышению ВЧД, что сопровождается головной болью, рвотой, снижением тонуса. Поражение III пары черепных нервов (неспособность посмотреть вверх) является ранним симптомом данного состояния. Необходимо оценить состояние резервуара шунта за ухом (поддается надавливанию или раздут). Изменения зрачков, нарушение дыхания, кома являются угрожающими симптомами повышения внутричерепного давления. Требуется введение гипертонического изотонического раствора ГиперХАЕС из расчета 4 мл/кг массы тела, интубация при показателе по шкале комы Глазго ≤ 8 баллов и умеренная гипервентиляция. Некоторые шунты доступны для пункции. Симптомы закупорки шунта и появление лихорадки могут свидетельствовать об инфицировании шунта, если не доказано обратное.

Гипердренирование спинномозговой жидкости вызывает головные боли на фоне низкого ВЧД, избежать этого позволяет использование регулирующих клапанов.

Рекомендуемая литература

Заболевания нервной системы у детей: в 2 т. Т. 1 / под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – С. 191–220.

9.5. Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Определение и эпидемиология

Синдром дефицита внимания и гиперактивности – нервно-поведенческое расстройство, характеризующееся ранним началом (обычно в первые пять лет жизни), проявляется такими симптомами, как трудности концентрации внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность.

В 1845 г. немецкий врач Н. Hoffmann описал чрезвычайно подвижного ребенка и дал ему прозвище «непоседа Фил». Долгое время считалось, что данное заболевание обусловлено плохим воспитанием, однако G.F. Still (1902) предположил биологическую основу развития гиперактивности у детей. Заболевание стали называть «минимальная мозговая дисфункция», «легкое мозговое повреждение», «легкая детская энцефалопатия», «синдром гиперактивности», «гиперкинетический синдром», «синдром дефицита внимания». В 1980 г. Американской ассоциацией психиатров в классификации DSM-IV случаи, описанные ранее как минимальная мозговая дисфункция, было предложено рассматривать как СДВГ. В 2013 г. данная классификация была пересмотрена (DSM-V).

СДВГ – наиболее распространенное нарушение поведения в детском возрасте. Относительная распространенность СДВГ в разных странах и популяциях колеблется от 1–2 % до 25–30 % в зависимости от критериев диагноза, методов

исследования и групп исследования (дети, которых направили к врачу; школьники; население в целом). СДВГ встречается в 3–9 раз чаще у мальчиков, чем у девочек.

Этиология и патогенез

Среди причин СДВГ выделяют генетические факторы, низкую массу тела при рождении, недоношенность, употребление алкоголя и курение матери во время беременности, внутриутробную экспозицию других токсических средств, органическое, в том числе травматическое или гипоксическо-ишемическое поражение головного мозга, психосоциальные факторы. Считается, что в основе патогенеза синдрома лежат нарушения активирующей системы ретикулярной формации, которые, вероятно, связаны с недостаточностью в ней адреналина. Невозможность адекватной обработки информации приводит к тому, что различные зрительные, звуковые, эмоциональные стимулы становятся для ребенка избыточными, вызывая беспокойство, раздражение и агрессивность. В головном мозге нарушается обмен дофамина и других нейромедиаторов – серотонина и норадреналина. Кроме того, важное значение в патогенезе СДВГ, имеет, вероятно, дисфункция лобных долей, подкорковых ядер и соединяющих их проводящих путей. Это особенно важно для недоношенных детей с учетом топики поражения (ПВЛ, вентрикулодилатация, истончение мозолистого тела) и общего недоразвития («маленький мозг») головного мозга у них. Обсуждается вклад токсических (ртуть) и алиментарных (дефицит цинка, магния) факторов в развитие СДВГ.

Классификация

Согласно критериям DSM-V Американской психиатрической ассоциации СДВГ помещен в рубрику «расстройства психического развития». Выделяют три вида СДВГ:

1. СДВГ, преимущественно невнимательный тип, проявляется такими симптомами, как легкость отвлечения, забывчивость, мечтательность, неорганизованность, плохая концентрация и трудности с выполнением заданий.

2. СДВГ, преимущественно гиперактивно-импульсивный тип, проявляется чрезмерным беспокойством и беспокойством, гиперактивностью и трудностями в ожидании и сидении.

3. СДВГ, комбинированный тип, представляет собой комбинацию первых двух проявлений.

Клиническая картина

Клиническая картина СДВГ характеризуется следующими симптомами и знаками (ряд признаков СДВГ проявляются лишь время от времени):

– специфические проблемы в учебе, дефицит внимания, дефицит восприятия, осмысления и/или экспрессии речи, дефицит памяти, дефицит абстрактного мышления;

– состояние, при котором двигательная активность и возбудимость человека превышает норму, является неадекватной и непродуктивной;

– импульсивность (недостаток контроля поведения в ответ на конкретные требования) и эмоциональная лабильность.

Клинически эти дети часто характеризуются как быстро реагирующие на ситуации, не дожидаясь указаний и инструкций, позволяющих выполнять задание, а также неадекватно оценивающие требования задания. В результате они очень небрежны, невнимательны, беспечны и легкомысленны. Такие дети зачастую не могут рассмотреть потенциально негативные, вредные или разрушительные (и даже опасные) последствия, которые могут быть связаны с определенными ситуациями или их поступками. Часто они подвергают себя необоснованному, ненужному риску, чтобы показать свою смелость, капризы и причуды, особенно перед сверстниками.

В результате нередко несчастные случаи с отравлениями и травмами. Дети с СДВГ могут легкомысленно и беспечно повредить или уничтожить чью-либо собственность значительно чаще, чем дети без признаков СДВГ.

Сказать о «гипердинамичном ребенке», что он непоседлив – значит не сказать ничего. Он подвижен как ртуть. Ребенок все время торопится, суетится, приступает к заданию, не дослушав инструкции, делает много ошибок и не исправляет их. Нарушения поведения вызывают многочисленные нарекания и жалобы родителей, воспитателей, учителей. Гипердинамичному ребенку более всего грозит непонимание со стороны окружающих. Его постоянно укоряют, стыдят, одергивают, наказывают. В результате у ребенка возникает агрессивная реакция на непрестанные одергивания и подавление активности.

СДВГ сопровождается различными нервно-психическими нарушениями, включая тревожные расстройства, депрессия, биполярные расстройства, расстройства сна, тики, синдром Жилиа де ла Туретта и др.

Диагностика

Согласно DSM-V, диагноз СДВГ можно установить в возрасте не ранее 12 лет. Симптомы должны наблюдаться в разных ситуациях и обстановке. Для диагноза необходимо наличие 6 симптомов (из группы невнимательности и/или гиперактивности-импульсивности), а с 17 лет – 5 симптомов (табл. 9.27). Симптомы должны присутствовать не менее полугода, и большие должны отставать от уровня развития большинства подростков этого возраста. Симптомы должны проявляться и до 12 лет, и их нельзя объяснить другими психическими расстройствами.

Диагностические критерии СДВГ согласно DSM-V (2013)**Невнимательность**

1. Часто неспособен удерживать внимание на деталях: из-за небрежности, легкомыслия допускает ошибки в школьных заданиях, в выполняемой работе и других видах деятельности.
2. Обычно с трудом сохраняет внимание при выполнении заданий или во время игр.
3. Часто складывается впечатление, что ребенок не слушает обращенную к нему речь.
4. Часто оказывается не в состоянии придерживаться предлагаемых инструкций и справиться до конца с выполнением уроков, домашней работы или обязанностей на рабочем месте (что никак не связано с негативным или протестным поведением, неспособностью понять задание).
5. Часто испытывает сложности в организации самостоятельного выполнения заданий и других видов деятельности.
6. Обычно избегает вовлечения в выполнение заданий, которые требуют длительного сохранения умственного напряжения (например, школьных заданий, домашней работы).
7. Часто теряет вещи, необходимые в школе и дома (например, игрушки, школьные принадлежности, карандаши, книги, рабочие инструменты).
8. Легко отвлекается на посторонние стимулы.
9. Часто проявляет забывчивость в повседневных ситуациях.

Гиперактивность и импульсивность

1. Часто наблюдаются беспокойные движения в кистях и стопах; сидя на стуле, крутится, вертится.
2. Часто встает со своего места в классе во время уроков или в других ситуациях, когда нужно оставаться на месте.
3. Часто проявляет бесцельную двигательную активность: бегает, крутится, пытается куда-то залезть, причем в таких ситуациях, когда это неприемлемо.
4. Обычно не может тихо, спокойно играть или заниматься чем-либо на досуге.
5. Часто находится в постоянном движении и ведет себя так, «как будто к нему прикрепили мотор».
6. Бывает болтливым.
7. Часто отвечает на вопросы не задумываясь, не выслушав их до конца.
8. Обычно с трудом дожидается своей очереди в различных ситуациях.
9. Часто мешает другим, пристает к окружающим (например, вмешивается в беседы или игры).

Проводится углубленный осмотр неврологом с использованием нейропсихологических методик (для выявления степени развития высших мозговых функций) в 3, 5 и 7 лет. Существенную помощь в диагностике СДВГ оказывает психологическое тестирование интеллекта, восприятия и ориентирования в пространстве, внимания, памяти, речи, моторики.

При проведении ЭЭГ выявляют диффузные неспецифические изменения в виде замедления основной активности в затылочных долях, нестабильности биоэлектрических ритмов, появление пиков и острых волн и др.

Лечение

Лечение СДВГ должно проводиться при участии педиатра, невролога, педагогов и родителей пациента.

Психологическая помощь и педагогическая программа. Индивидуальная нейропсихологическая реабилитация с психотерапевтическим воздействием на ребенка, его семью и на людей, в окружении которых он живет (при помощи различных видов психотерапии – когнитивной, поведенческой, психодрамы). Очень важен соответствующий подход к обучению ребенка. Занятия с детьми проводятся по специальной программе с изменением методики подачи материала без изменения объема. Согласно Пражской методике, продолжительность урока сокращается до 30–35 минут, количество учеников в классе не превышает 8–15 человек, рекомендуются легкие физические упражнения на переменах, изоляция класса от звуковых раздражителей, минимальное количество отвлекающих предметов в классе. Ученики должны сидеть на значительном расстоянии друг от друга.

Медикаментозная терапия включает в себя назначение психостимуляторов, обладающих краткосрочным воздействием, – амфетамина (Аддералл), метилфенидата (Риталин, Концерта), атомoksetина (Страттера). Это наиболее распространенный вид медикаментозного лечения СДВГ

за рубежом, в России указанные препараты не разрешены к применению. Кроме того, используются трициклические антидепрессанты, антигипертезивные средства (клонидин), нейролептики.

Диетотерапия. При СДВГ наибольшее распространение получила низкосалицилатная диета Файнгольда, основанная на принципе максимального исключения из рациона продуктов питания с пищевыми добавками, синтетическими пищевыми красителями, а также сахара и искусственных подсластителей. Исключаются продукты, содержащие натуральные салицилаты (яблоки, абрикосы, вишня, ежевика, малина, клубника, крыжовник, виноград и изюм, апельсины и другие цитрусовые, нектарины, сливы и чернослив, огурцы, помидоры, орехи и т. д.). Рекомендуется избегать продуктов питания и блюд, содержащих искусственные ароматизаторы и красители (мороженое, маргарин, мучные изделия промышленного производства). Исключаются все газированные напитки, а также все виды чая. Низкосалицилатная диета Файнгольда сопровождается ограниченным поступлением витамина С (требуется коррекция). Данные об эффективности данного метода противоречивы.

Прогноз

Прогноз относительно благоприятен, так как у значительной части детей симптомы исчезают в подростковом возрасте. Однако в возрасте до 10 лет ребенок с диагнозом СДВГ имеет высокий риск по формированию пристрастия к употреблению интоксикантов и антисоциальному поведению. В 30–70 % случаев клинические проявления СДВГ могут наблюдаться и у взрослых, в большей степени дефицит внимания. Факторами неблагоприятного прогноза СДВГ являются его сочетание с психическими заболеваниями, наличие психопатологии у матери, симптомы импульсивности у самого больного.

Рекомендуемая литература

Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – С. 293–336.

9.6. Острые нарушения мозгового кровообращения

Определения, эпидемиология, классификация

Инсульт – это клинический синдром, представленный очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, развивающийся внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сохраняющийся не менее 24 часов. Инсульт у детей и подростков значительно отличается от инсульта у взрослых по многим параметрам. Использование имеющихся наработок в сосудистых центрах для взрослых пациентов затруднительно в педиатрической практике по следующим обстоятельствам: клиническая картина тем менее специфична, чем младше ребенок; мультифакториальность (более 100 этиологических факторов) значительно затрудняет диагностический поиск; имеются возрастные особенности системы гемостаза, сосудистой и нервной систем; недостаточна информативность диагностических шкал, разработанных для взрослых; отсутствуют стандарты по ведению и лечению педиатрических пациентов.

Инсульт находится на втором месте среди причин смерти во всем мире и входит в 10 основных причин смертности для лиц от 1 до 44 лет. У детей как причина смерти инсульт опережает опухоли головного мозга и является одной из ведущих причин гемиплегической формы ДЦП среди доношенных новорожденных.

Детский инсульт разделяется по типу, возрасту возникновения и по вовлеченным сосудам. Выделяют три основных

типа: ишемический, геморрагический инсульты и тромбоз церебральных венозных синусов (синус-тромбоз).

Ишемический инсульт (ИИ, синоним: инфаркт мозга) обусловлен острым снижением кровотока в определенной зоне мозга с формированием ограниченного инфаркта. У детей ИИ составляет 55 % от общего числа всех типов инсультов.

Геморрагический инсульт (ГИ) – это внутричерепные кровоизлияния, обусловленные разрывом сосудов вследствие приобретенных изменений и/или пороков развития кровеносных сосудов.

По времени возникновения инсульт подразделяют на **перинатальный инсульт** (с 28 недель гестации до 28 суток жизни) и **детский инсульт** (от 29 суток жизни до 18 лет).

Классификация ОНМК в зависимости от длительности сохранения неврологического дефицита:

- **транзиторная ишемическая атака (ТИА)** – преходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта; полное восстановление происходит в течение 24 часов;

- **малый инсульт** – неврологический синдром, развивающийся вследствие острого нарушения церебральной циркуляции; полное восстановление происходит в срок от 24 часов до 21 суток;

- **завершившийся инсульт** – неврологический дефицит сохраняется более 3 недель.

В последние годы в связи с развитием лучевой диагностики значительно улучшилась выявляемость детского инсульта и аномалий церебральных сосудов. Средняя частота возникновения цереброваскулярных заболеваний у детей составляет 13 на 100 тыс. детей в год. Встречаемость синус-тромбозов у детей варьирует от 0,4 до 0,7 на 100 тыс. детей в год. Частота возникновения ГИ остается постоянной

в течение всего 50-летнего периода наблюдений и находится в диапазоне от 1 до 8 случаев в год на 100 тыс. детей в возрасте от 1 месяца до 20 лет.

По данным Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы (МДГКБ ДЗМ) распространенность цереброваскулярной патологии, включающей ТИА, ИИ, ГИ, синус-тромбоз, аномалии строения церебральных сосудов без разрыва с клиническими проявлениями, в Москве увеличилась с 6,59 на 100 тыс. детей в 2015 г. до 11,13 на 100 тыс. в 2021 г. Структура различных типов ОНМК среди 853 пациентов, наблюдавшихся в 2018–2021 г. в центре, была представлена следующим образом: ТИА – 37,6 %, ГИ – 32,4 %, ИИ – 20,9 %, церебральный синус-тромбоз – 9,1 %.

Этиология и патогенез

В отличие от пожилых людей, у которых основными этиологическими факторами инсульта являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов, перечень причин, способных вызвать инсульт в молодом и детском возрасте, чрезвычайно широк. Алгоритм обследования ребенка с инсультом определяется всегда индивидуально, при этом в первоочередном порядке проводится исключение наиболее частых причин детского инсульта, а затем выполняются исследования с целью выявления менее распространенных этиологических факторов с учетом анамнеза, возраста, клинической картины у конкретного пациента. Для инсульта в педиатрической популяции характерна возможность наличия нескольких факторов риска у одного пациента, что может оказывать влияние на частоту рецидивов и смертность при ОНМК. Это требует проведения у каждого ребенка сложного обследования, включающего гематологические, метаболические, иммунологические тесты, методы нейровизуализации,

ангиографию, даже в тех случаях, когда одна из причин инсульта уже была установлена в остром периоде. Однако и после тщательного обследования не удается определить причину артериального ИИ у 30 % детей.

В рамках Международного исследования инсультов у детей (International Pediatric Stroke Study) все факторы риска детского инсульта были разделены на несколько категорий (табл. 9.28).

Таблица 9.28

Категории факторов риска, использованные при проведении Международного исследования детского инсульта [Maskay M.T. с соавт., 2011], и их частота среди пациентов Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы, получавших лечение в 2020–2021 г.

Категории факторов риска	Определение	Частота у наблюдавшихся детей ($n = 460$), абс., %*
1. Артериопатии	Любые артериальные нарушения по данным нейровизуализации (кроме сосудистой окклюзии) Диссекция должна быть подтверждена КТ/МРТ/церебральной ангиографией	43 (9,3 %)
2. Кардиологические заболевания	Хронические заболевания сердца или выявленные нарушения на ЭКГ/ЭхоКГ	41 (8,9 %)
3. Хронические системные состояния / заболевания	Состояния или заболевания с нарушением коагуляции или сосудистой структуры (дисплазия соединительной ткани, генетические болезни, гематологические, онкологические, воспалительные или иммунные заболевания, прием оральных контрацептивов)	79 (17,2 %)
4. Протромботические состояния	Известные коагулопатии или выявленные при лабораторных тестах (фактор V Лейден, антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов S, C)	16 (3,5 %)

Категории факторов риска	Определение	Частота у наблюдавшихся детей ($n = 460$), абс., %*
5. Острые системные состояния / заболевания	Любое острое состояние, приводящее к системным нарушениям (например, сепсис, гипотензия, шок, период < 72 часа после операции)	36 (7,8 %)
6. Хронические заболевания головы и шеи	Болезни, локализованные в области головы и шеи (например, мигрень, опухоль, хронические инфекции)	169 (36,7 %)
7. Острые заболевания головы и шеи	Острые болезни с локализацией в области головы и шеи	30 (6,5 %)

* У 46 детей (10 %) причина инсульта не была установлена (криптогенный инсульт).

Артериопатии (синоним: васкулопатии) – это группа врожденных и приобретенных поражений кровеносных сосудов, в основе которых лежит ишемический синдром вследствие тромбоза или эмболии. Они включают синдром (болезнь) мойя-мойя, транзиторную церебральную артериопатию, диссекции экстра- и интракраниальных артерий, первичный ангиит ЦНС. Стеноз (окклюзия) сосудов, расслоение стенки сосудов вследствие недостаточности соединительной ткани и склонность к тромбообразованию являются основными механизмами развития ИИ при артериопатиях. В последние годы с развитием генетики возросло количество выявляемых менделевских расстройств, связанных с окклюзионными или аневризматическими цереброваскулярными заболеваниями у детей.

Первичный (изолированный) ангиит (васкулит) ЦНС – это редкая форма васкулитов с поражением артерий и вен мелкого или среднего калибра головного/спинного мозга и мозговых оболочек. При данной патологии наиболее характерно сочетание головной боли и когнитивных расстройств,

возможно развитие инсульта, ТИА, реже внутримозговых кровоизлияний, эпилептических приступов, афазии, атаксии.

Причиной **диссекции** («расслаивающей гематомы») экстра- и интракраниальных артерий является количественный или качественный дефект коллагена, что часто выявляется при различных заболеваниях соединительной ткани (синдром Элерса–Данлоса, Марфана, фибромышечная дисплазия и др.). Вовлекаются экстракраниальные отделы внутренних сонных (85 %) или позвоночных артерий (15 %), в 10 % поражаются интракраниальные отделы магистральных артерий головы. Выделяют спонтанную и травматическую диссекцию, причем травма может быть различной степени тяжести (резкие движения головой – повороты, наклоны; прыжки; сильный кашель, чихание; встряхивание у грудных детей).

Болезнь (синдром) мойя-мойя (от япон. – клубы дыма) – это артериопатия с хроническим прогрессирующим стенозом или окклюзией интракраниальных сосудов и развитием обширной сети коллатеральных сосудов, напоминающих на ангиограммах легкую дымку.

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции – это клинико-радиологический синдром, который может встречаться у детей и подростков, но чаще у взрослых. Он характеризуется длительным, но обратимым спазмом мозговых артерий, с острым началом с интенсивных головных болей, проходящих самостоятельно в течение 3 месяцев, может сопровождаться неврологической симптоматикой (синдром задней обратимой энцефалопатии, судороги). Важно отсутствие признаков субарахноидального кровоизлияния, изменений в анализе цереброспинальной жидкости (при неосложненном течении), исключение первичного васкулита ЦНС.

Кардиологические заболевания. ИИ может встречаться и при врожденных (аортальный стеноз, митральный стеноз, пролапс митрального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, цианотические ВПС с шунтом справа налево), и при приобретенных

(инфекционный эндокардит, кардиомиопатия, миксома предсердия, аритмия, парадоксальная эмболия через открытое овальное окно, искусственный клапан сердца) кардиологических заболеваниях. Риск возникновения инсульта варьирует в зависимости от возраста, коморбидных состояний, основного кардиологического диагноза, нарушений гемодинамики и ритма (при ВПС с право-левым шунтированием венозный эмбол легче достигает мозга), проводимых лечебных мероприятий, включая протезирование, наличия кардиомиопатии и признаков недостаточности кровообращения. Одной из причин инсультов является экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Хронические системные состояния/заболевания. К данной группе этиологических факторов цереброваскулярных заболеваний относятся поздняя форма геморрагической болезни новорожденных, гемофилия А, талассемия, серповидно-клеточная анемия, злокачественные новообразования (лейкозы, саркомы, лимфомы и др.), аутоиммунные заболевания и васкулиты, генетические синдромы (гомоцистинурия болезнь Фабри, синдром Дауна, MELAS-синдром и др.).

Васкулит – заболевание, характеризующееся поражением сосудистой стенки (воспаление, повреждение, нарушение функции эндотелия), что приводит к тромбообразованию с развитием ИИ. Может быть первичным (идиопатическим) или вторичным при системных заболеваниях (болезнь Kawasaki, болезнь Шенлейна–Геноха, артериит Такаясу, болезнь Бехчета, ювенильный ревматоидный артрит, СКВ, ревматическая лихорадка, саркоидоз и т.д.). Различают васкулиты инфекционной и неинфекционной природы. Данные состояния более характерны для детей старше 10 лет.

Непосредственно сами **онкологические заболевания**, такие как лейкозы, лимфомы, а также специфическая терапия, используемая для их лечения (L-аспарагиназа, лучевая терапия), способны провоцировать возникновение ОНМК.

Болезнь Фабри – X-сцепленный сфинголипидоз, связанный с избыточным накоплением гликосфинголипидов в эндотелии и мышечном слое сосудов, что приводит к стенозу, окклюзии артериол и дилатации крупных сосудов, возникает риск артерио-артериальных эмболий и венозных тромбозов. Риск инсульта при болезни Фабри повышает наличие часто сопутствующей патологии клапанов сердца, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии, атеросклероза и высокого уровня гомоцистеина.

Инсультоподобные эпизоды являются особенностью некоторых форм **митохондриальных заболеваний**, о которых впервые было сообщено в связи с синдромом митохондриальной энцефаломиопатии, лактат-ацидоза и эпизодов, подобных инсульту (MELAS, англ. – Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes). Эти эпизоды характеризуются головной болью, тошнотой и рвотой, энцефалопатией, фокальными эпилептическими приступами (возможны очаговые неврологические нарушения) и корковыми/подкорковыми МРТ-изменениями, не совпадающими с сосудистыми территориями. Обсуждается потенциальная роль пролиферации митохондрий в гладкомышечном слое мелких артерий и артериол, вызывающих нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, что приводит к ишемии и развитию инсультоподобных поражений. Сообщалось о связи между дефицитом оксида азота и низким уровнем аргинина и цитруллина в патогенезе ишемических эпизодов при митохондриальных заболеваниях.

Протромботические состояния. Данная группа включает состояния, связанные с патологией системы гемостаза, подтвержденные лабораторно и генетически. Болезни крови, являющиеся факторами риска развития ИИ, включают в себя состояния, приводящие к гиперкоагуляции, повышению внутрисосудистого тромбообразования, а также геморрагические заболевания с поражением головного мозга. Нарушения коагуляции, главным образом, протромботического статуса обнаруживаются у 1/3–1/5 детей с артериальными ИИ.

Врожденная **тромбофилия** способствует увеличению размеров ишемического очага, повышает вероятность развития повторных и клинически немых инсультов. Существует теория «двух ударов», согласно которой на первый, предрасполагающий тромбофилический фактор («первый удар») накладываются дополнительные локальные или общие триггеры («второй удар»), что и способствует развитию тромбозов *in situ* в определенное время и в определенном месте сосудистого русла.

Гипергомоцистеинемия, характеризующаяся аномально высоким уровнем гомоцистеина в крови (обычно выше 15 мкмоль/л), является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, при гипергомоцистеинемии отмечена прямая связь между уровнем гомоцистеина и риском развития ОНМК.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание с артериальным или венозным тромбозом различной локализации. Характерно невынашивание беременности у женщин (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода) и высокий титр антител к кардиолипину, волчаночному антикоагулянту, ко-факторным белкам (протромбин, протеин С, протеин S, аннексин V, простаглицлин и β 2-гликопротеин-I). Различают первичный и вторичный АФС, вторичный АФС развивается при ревматических, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне лекарственной терапии (оральные контрацептивы, высокие дозы интерферона- α , психотропные вещества, новокаинамид и др.). У каждого пятого пациента с АФС возможно вовлечение нервной системы в виде ТИА, парциальных эпилептических приступов, хореи, транзиторной общей амнезии, внезапной тугоухости.

Гиперлипидемии – состояния, сопровождающиеся формированием атеросклероза с последующей активацией тромбообразования в раннем возрасте. Частота гиперлипидемий в детском возрасте – 2–10 %, у взрослых 40–60 %.

Острые системные заболевания. К данной группе относятся любые острые состояния, приводящие к системным нарушениям: вирусемия, бактериемия, сепсис, артериальная гипотензия, шок, первые 72 часа после операции и т.д. Возможность возникновения ИИ, ГИ, церебрального синус-тромбоза в этот период должна учитываться при проведении терапии, формировании алгоритма обследования (контроль анализа крови, электролитов, уровня глюкозы, уровня АД, коагулограммы, ЭКГ, ЭхоКГ, доплерографии, МРТ головного мозга, своевременной профилактики инфекций и т.п.).

Инфекция является одним из значимых этиологических факторов в развитии инсульта, часто сочетаясь с другими возможными этиологическими факторами: нарушением в системе гемостаза, травмой, соединительнотканной дисплазией. В Международном исследовании инсультов у детей было показано, что каждый третий ребенок за 4 недели до ИИ перенес различные лихорадочные эпизоды (инфекция верхних дыхательных путей, пневмония, острый отит, синусит, гастроэнтерит, менингит, энцефалит, ветряную оспу). При этом инфекция была связана с 24 % случаев артериального ИИ, причем ее распространенность была обратно пропорциональна возрасту детей. Гистологические изменения в сосудистой стенке при посмертной биопсии у детей с инфекцией и инсультом подтверждают роль воспаления. При оказании помощи детям с ОНМК необходимо привлечение ЛОР-врачей, стоматологов, инфекционистов для выбора оптимальных схем лекарственной терапии.

Хронические заболевания головы и шеи. К данной группе относятся заболевания, локализованные в области головы и шеи: опухоли и аномалии строения головного мозга и шеи, мигрень, аномалии строения сосудов головы и шеи, хронические инфекции головы и шеи, аномалии строения краниовертебрального перехода.

Различные *артериовенозные мальформации* (АВМ) – наиболее частая причина ГИ. Среди сосудистых мальформаций около 2/3 случаев составляют АВМ, представляющие

собой сплетение сосудов, в которых существует аномальная связь между артериальным и венозным кровообращением. Носителями АВМ могут быть 1,4 % всего населения, однако клинические симптомы наблюдаются в 1–12 случаях на 100 тыс.

Мигрень, в первую очередь ее атипичные формы, такие как гемиплегическая и мигрень базилярного типа, нередко являются фактором риска инсульта. При сочетании мигрени с другими факторами риска, а также курением и приемом оральных контрацептивов частота инсульта выше в популяции в 2,5 раза и составляет 3,36 случаев на 100 000 человек в год.

Острые заболевания головы и шеи. Группа включает инфекции ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), черепно-мозговые травмы. **Менингит, энцефалит** бактериальной, в том числе туберкулезной или вирусной этиологии могут способствовать развитию инсульта за счет локального васкулита. Различные инфекционные процессы в области головы и шеи, такие как острый мастоидит, синусит, периорбитальные инфекции, могут приводить к развитию венозного тромбоза.

Связь **черепно-мозговой травмы** с инсультом хорошо изучена у взрослых, также о подобной связи сообщается в множестве публикаций, посвященных педиатрическому ОНМК. У 12 % детей с инсультом за 12 недель до ИИ была зафиксирована черепно-мозговая травма по сравнению с 1,6 % детей контрольной группы. Хотя среднее время от травмы до артериального ИИ составляло 0,5 дня, риск инсульта сохранялся и через три месяца после события. Считается, что основными физиологическими механизмами инсульта после травмы головы и шеи являются растяжение или разрыв позвоночных или сонных артерий от внезапной и сильной гиперэкстензии и контралатерального вращения головы, прямой удар по шее или орбите или рваные раны от смежных переломов.

Таким образом, нарушение мозгового кровообращения у детей и подростков не редкость и требует включения в дифференциально-диагностический поиск, особенно у детей, имеющих факторы риска по развитию ОНМК. Спектр этиологических факторов цереброваскулярной патологии у детей и подростков очень широк, что требует от врача знаний о всех возможных патологических состояниях, приводящих к поражению церебральных артерий и вен. Этим определяется алгоритм обследования пациентов и подходы к терапии.

Клиническая картина

Клинические проявления цереброваскулярных повреждений головного мозга у детей зависят от размера и локализации, а также от возраста ребенка. Подростки с сосудистой патологией обычно имеют схожие с взрослыми симптомы, а младенцы и дети раннего возраста реже демонстрируют классические симптомы, характерные для цереброваскулярных заболеваний. У некоторых детей и подростков причина, вызвавшая инсульт, может играть важную роль в клинических проявлениях и исходах.

При наличии классической клинической картины для артериального ИИ в бассейне сонной артерии характерны односторонние нарушения двигательных функций и чувствительности на контрлатеральной стороне, нарушение зрения по типу гомонимной гемианопсии на стороне поражения, нарушение корковых функций (нарушения речи, зрительно-пространственного восприятия). Наиболее частой локализацией артериального ИИ как у взрослых, так и у детей являются средние мозговые артерии, в большинстве случаев – левая.

Клинические проявления внутримозговых кровоизлияний в зависимости от локализации и объема варьируют от бессимптомного течения (в этом случае они могут быть диагностированы случайно) до внезапной смерти. Наиболее часто встречаются головная боль от умеренной до выраженной;

фокальный неврологический дефицит; расстройство уровня сознания различной степени. У детей преобладает общемозговая симптоматика в виде головной боли, рвоты, чаще, чем у взрослых, встречаются судороги. В табл. 9.29 представлена симптоматика артериального ИИ в зависимости от пораженного бассейна кровоснабжения.

Таблица 9.29

**Симптомы артериального ишемического инсульта
в зависимости от бассейна кровоснабжения**

Локализация	Клиническая картина
Каротидный бассейн	Контрлатеральное нарушение движений Контрлатеральное нарушение чувствительности Гомонимная гемианопсия Нарушение корковых функций
Вертебробазилярный бассейн	Системное головокружение Атаксия Нарушение координации Глазодвигательные нарушения Нарушения сознания Парезы
Левая средняя мозговая артерия	Контрлатеральный гемипарез Нарушение чувствительности, афазия
Правая средняя мозговая артерия	Контрлатеральные гемипарез, анозогнозия Нарушение чувствительности, апатия Игнорирование левого пространства, снижение критики
Передняя мозговая артерия	Контрлатеральный гемипарез, абулия Синдром Робинсона, абазия, базифобия
Задняя мозговая артерия	Альтернирующие нарушения движения Верхнеквадрантная двусторонняя анопия, амнезия, дислексия

При церебральном венозном тромбозе в зависимости от локализации и коллатерального кровотока клинические проявления могут значительно различаться. Так же как и при ГИ, доминирует головная боль с фокальным неврологическим дефицитом; реже, при вовлечении коры головного мозга (венозный инфаркт), возникают судороги.

Диагностика

В 2020 г. с учетом накопленных данных и проведенного анализа манифестной симптоматики цереброваскулярных заболеваний на базе Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков МДГКБ ДЗМ совместно со Станцией скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова ДЗМ была предложена скрининговая шкала предполагаемого инсульта у детей. Шкала была разработана на основе выявленных симптомов у детей, которые госпитализировались службой скорой медицинской помощи в стационар, где диагноз артериального ИИ был подтвержден. Данная шкала направлена на улучшение догоспитальной диагностики детского инсульта (табл. 9.30). При наличии < 5 баллов – низкая вероятность инсульта; 5–7 баллов свидетельствуют о средней вероятности инсульта; > 7 баллов – о высокой вероятности инсульта.

Таблица 9.30

Скрининговая шкала предполагаемого инсульта у детей

№	Симптом	Баллы
1	Гемипарез	5
2	Координаторные нарушения	3
3	Асимметрия лица	3
4	Нарушение речи	2
5	Головная боль	2
6	Нарушение чувствительности	1
7	Головокружение	1
8	Нарушение зрения	1
9	Судороги*	1
10	Тошнота/рвота*	1
Сумма		20

Примечание. Симптомы имеют значение только при наличии симптомов 1–8.

При подозрении на развитие ОНМК у детей и подростков необходимо срочное проведение нейровизуализации: КТ, МРТ, включая ангиорежим. КТ необходимо для исключения

или подтверждения ГИ, для подтверждения патологии сосудистого русла рекомендовано проведение КТ-ангиографии. МРТ проводят по стандартному протоколу. Исследование с диффузионно-взвешенной МРТ (диффузионно-взвешенные изображения) отражает процесс диффузии свободной воды в тканях и выявляет «ядро» инфаркта. Инвазивная ангиография остается «золотым стандартом» в диагностике большинства сосудистых заболеваний головного мозга, таких как артериальные аневризмы, АВМ, артериовенозные и артериосинусные фистулы, стенотические поражения сосудов, питающих головной мозг и др. Решение о проведении углубленного обследования, включающего расширенный протокол МРТ, ангиографию, принимается неврологом, нейрохирургом, радиологом после анализа полученных результатов исследования и клинических данных.

Лабораторная диагностика у детей и подростков является важной составляющей диагностического поиска у пациентов, поступивших в стационар с подозрением на цереброваскулярную патологию. К настоящему времени не существует единого протокола обследования данных пациентов в педиатрии, однако при определенных этиологических факторах (серповидно-клеточная анемия, тромбофилия, онкологические заболевания и др.) алгоритм лабораторного исследования достаточно стандартизирован. Выбор необходимых исследований определяется не только этиологией, но и периодом (острейший, острый, подострый) ИИ, ГИ, синус-тромбоза.

Инициальная лабораторная диагностика при подозрении и подтвержденном инсульте у детей и подростков включает проводимые при поступлении у всех детей биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза) и скрининг коагуляции. Дальнейший план обследования направлен на поиск этиологических факторов, лежащих в основе инсульта/тромбоза у детей и подростков, выявления сопутствующих заболеваний и биомаркеров, определяющих подходы к терапии и профилактике рецидивов. Учитывая

многофакторность инсульта у детей в Центре по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков МДГКБ ДЗМ был разработан алгоритм лабораторной диагностики, который включает в себя приведенные в табл. 9.31 параметры.

Кроме лабораторной диагностики, важной частью диагностического поиска являются консультации специалистов: кардиолога (ЭКГ, ЭхоКГ), гематолога, офтальмолога, при необходимости ЛОР-врача, ревматолога и др., которые могут вносить изменения в план обследования.

Таблица 9.31

**Лабораторные исследования, проводимые у пациентов
с подтвержденным диагнозом острого нарушения мозгового
кровообращения**

Общий клинический анализ крови, определение СОЭ
Определение ревматоидного фактора (количественный метод)
Определение С-реактивного белка, определение антистрептолизина-О
Определение фракций билирубина
Определение ионизированного кальция, калия, натрия, магния, фосфора, хлора, кальция
Определение холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности
Определение мочевины, креатинина
Определение общего белка и белковых фракций сыворотки крови
Определение креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, активности АлАТ, активности АсАТ
Определение липопротеина, аполипопротеина В, аполипопротеина А1
Определение ДНК герпесвирусов 1, 2, 3, 4, 5, 6 типов
Стандартная коагулограмма (международное нормализованное отношение, протромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время, тромбиновое время, фибриноген)
Определение протеина С, протеина S, D-димера, гомоцистеина, волчаночного антикоагулянта, антитромбина III
Определение антител к кардиолипину (IgM), антител к двухспиральной ДНК, антител к кардиолипину (IgG), антител к β 2-гликопротеину I (IgG, IgM)

Определение антител к ядерным антигенам (IgG), антител к 25 антигенам: к двуспиральной нативной ДНК (dsDNA), к гистонам, к Sm (Smith) антигену, к рибонуклеопротеину (RNP), к RNP/Sm, к SS-A/Ro60kD, к SS-A/Ro52kD, к SS-B, к Scl-70, к Ku, к PM/Scl 100, Mi-2-антител, антител к Jo-1, к PL-7, к PL-12, к SRP-антигену, к рибосомам, к CENP-A/B, к PCNA, к Sp100, к gp210, антитела к митохондриям (анти-M2), к M2/nPDC и к f-актину
Определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) к миелопероксидазе, протеиназе-3, антител к базальной мембране клубочков почек (анти-GBM, IgG)

Диагностика инсульта у детей и подростков сложная и многогранная проблема. Основным является установление причины инсульта, так как это определяет подходы к терапии в острейший и острый периоды, а также к профилактике рецидива. Необходимо помнить, что причины инсульта могут отличаться в разных возрастных группах, и у детей не редкость – сочетание нескольких факторов, приведших к цереброваскулярному заболеванию.

Лечение

Тактика ведения пациентов с ГИ определяется нейрохирургом. При ИИ и церебральном синус-тромбозе основными препаратами являются антиагреганты и антикоагулянты. Большое значение имеет лабораторное оснащение клиник, позволяющих проводить полноценную оценку коагулограммы и контроль проводимой антиагрегантной/антикоагулянтной терапии. Важно отметить, что этиология инсульта, если она установлена, определяет выбор терапии, поскольку это наиболее эффективно.

Реперфузионная терапия (тромболизис), широко применяемый во взрослой практике, в настоящее время мало используется в педиатрической практике, прежде всего из-за возрастных ограничений (одобрен после 18 лет), запоздалой

диагностики инсульта (вне терапевтического окна – после 4,5 часов) и отсутствия опыта педиатров по применению данной методики. Ноотропная терапия, которую активно используют в стационарах в острейший и острый период, не доказала свою эффективность.

Прогноз

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении инсульта у взрослых, но в педиатрии успехи гораздо скромнее. Нарушение моторного развития, нейропсихологические проблемы, эпилепсия, повторный инсульт, дискинезии, психосоциальные проблемы отмечаются более чем у 50 % детей, перенесших инсульт.

Рекомендуемая литература

Инсульт и цереброваскулярная патология у детей и подростков: руководство / под ред. И.О. Щедеркиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 448 с.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 6. Аллергология

6.1. Общие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, терапии и профилактики аллергических заболеваний

Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия в клинической практике. – М.: РМАПО, 2007. – 87 с.

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Пищевая аллергия у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2021. – 76 с.

Бронхиальная астма, аллергические и иммунологические заболевания во время беременности: клиническое руководство / под ред. Дж.А. Намази, М. Шатла. – М.: Атмосфера, 2020. – С. 197–237.

Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Себекина О.В. Клиническая аллергология: избранные лекции. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 288 с.

Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.

Медиаторы воспаления / под ред. Г.В. Порядина. – М., 2006. – 36 с.

Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гришина Т.И. и др. Основы клинической иммунологии и аллергологии детского возраста: учебное пособие / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – М., 2022. – С. 93–128.

Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 768 с.

Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 227-314.

Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis. // World Allergy Organ. J. – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 17.

Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. // Mucosal. Immunol. – 2012. – № 5 (3). – P. 232–239.

Pitsios C., Demoly P., Bilò M.B. et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper // Allergy. – 2015. – Vol. 70, N 8. – P. 897–909.

6.2. Анафилаксия

Есакова Н.В., Пампура А.Н. Эпидемиологические аспекты лекарственной анафилаксии у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 242–248.

Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г. и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 15–26.

Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – № 60 (1). – С. 26-43.

Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. – М.: Медпрактика-М, 2020. – 368 с.

Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2020. –Т. 65, № 3. – С. 5–10.

Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Анафилаксия – диагностика и лечение. – М.: РМАНПО, 2017. – 95 с.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии. – М., 2018. http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/KR_po_anafilaksii (дата обращения: 03.06.2020).

Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, N 8. – P. 1026–1045.

Ben-Shoshan M., Clarke A.E. Anaphylaxis: past, present and future // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, N 1. – P. 1–14.

Modena B.D., Dazy K., White A.A. Emerging concepts: mast cell involvement in allergic diseases // *Transl. Res.* – 2016. – Vol. 174. – P. 98–121.

Sampson H.A., Muñoz-Furlong A., Campbell R.L. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, N 2. – P. 391–397.

Tejedor Alonso M.A., Moro M.M., Hernandez J.E. et al. Incidence of anaphylaxis in hospitalized patients // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* – 2011. – Vol. 156. – P. 212–220.

Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A. et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74(6). – P. 1063–1080.

World Allergy Organization Guidelines for Assessment and Management of Anaphylaxis // *World Allergy Organ J.* – 2011. – Vol. 4, N 2. – P. 13-37.

6.3. Крапивница и ангиоотек

Аллергология: федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.М. Ильиной. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.

Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.

Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. – М.: Практическая медицина, 2012. – 364 с.

Крапивница у детей / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: ПедиатрЪ, 2019. – 52 с.

Хегер П.Г. Детская дерматология. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – С. 430–451.

Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – P. 1393–1414.

6.4. Атопический дерматит

Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. – М., 2002. – 191 с.

Атопический дерматит и экзематозные расстройства / под ред. Д. Рудикоффа, С.Р. Коэна, Н. Шайнфельда. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с.

Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации. – М., 2016. – 60 с.

Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2019. – Т. 95, № 4. – С. 8–23.

Ненашева Н.М. Атопический дерматит // *Клиническая аллергология: руководство для практикующих врачей* / под ред. Н.М. Ненашевой, Б.А. Черняка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 350–419.

Хегер П.Г. Детская дерматология. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.

Холден К., Остлер Л. Экзема и контактный дерматит. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.

Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of*

Allergy, Asthma and Immunology et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – N 118. – P. 152–169.

Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – N 139. – P. 1723–1734.

Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – N 71. – P. 116–132.

Lowe A.J., Leung A.Y.M., Tang M.L.K. et al. The skin as a target for prevention of the atopic march // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2018. – N 120. – P. 145–151.

Miller J.A., Munro D.D. TCS: clinical pharmacology and therapeutic use // Drugs. – 1980. – N 19. – P. 119–134.

Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C. et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation // Br. J. Dermatol. – 1994. – N 131. – P. 406–416.

6.5. Аллергический ринит

Аллергический ринит и его влияние на астму – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 г. // Российский аллергологический журнал (приложение). – 2010. – 215 с.

Аллергический ринит: клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Союза педиатров России. 2020. https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf

Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В. Аллергический ринит у детей: учебно-метод. пособие. – М.: РУДН, 2012. – 16 с.

Рикетти Э.Д. Аллергический ринит // Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР, 2000. – С. 168–193.

Ненашева Н.М. Аллергический ринит // Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практических врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – С. 118–134.

Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on treatment of allergic rhinitis // Allergy. – 2000. – N 55. – P. 116–134.

Paradopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et. al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // Allergy. – 2015. – N 70 (5). – P. 474–494.

Scadding G.K., Smith P.K., Blaiss M. et al. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm // Front. Allergy. – 2021. – 2. – 706589.

Шабалов Н.П. Детские болезни: в 2 т. – Т. 1. – СПб.: Питер, 2011. – С. 540–553.

РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 80 с.

6.6. Бронхиальная астма

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. – URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf

Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-Макет, 2017. – 160 с.

Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 304 с.

Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2019. – 211 с.

Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 1974. – 232 с.

Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. – 2008. – Vol. 63. – P. 5–34.

Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. URL: <http://www.ginaasthma.org>

6.7. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)

Ашерова И.К., Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 2. – С. 137–145.

Talmadge E.K. Jr. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Clinical manifestations and diagnosis. – 2021. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitisclinical-manifestations-and-diagnosis>

Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 196. – P. 680–689.

Глава 7. Онкогематология

Детская онкология: национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. – 684 с.

Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. – М.: Медгиз, 1962. – С. 330–463.

Кисляк Н.С., Ленская Р.В. Клетки крови у детей в норме и патологии. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.

Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – 1112 с.

Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз. Возрастная группа: дети. – М., 2020. – 80 с.

Клинические рекомендации. Острый миелоидный лейкоз. Возрастная группа: дети. – М., 2020. – 70 с.

Лейкозы у детей / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.

Практическое руководство по детским болезням / под общей ред. В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцева. IV том. Гематология/онкология детского возраста / под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 792 с.

Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2002.

Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: руководство для врачей – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006. – 447 с.

Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 159–176.

Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2009. – 575 с.

Тэмл Х., Диам Х., Хаферлах Т. Атлас по гематологии: практическое пособие по морфологической и клинической диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.

Bennett J.M., Catovsky D.C., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias // British Journal of

haematology. Franch-American-British (FAB) co-operative group. – 1976. – Vol. 33, N 4. – P. 451–458.

Blaney S.M., Adamvson P.C., Helman L.J. et al. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. – 8th ed. – Wolters Kluwer, 2021.

Freireich E.J. (Ed.), Marmont A.M., McCulloch E.A. et al. New approaches to the treatment of leukemia. – Springer-Verlag, 2017.

Gadner H., Gaedicke G., Niemeier C., Ritter J. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. – Berlin: Springer, 2006. – S. 647–715.

Hematology: clinical and laboratory practice. Hoffman R., Benz E.J., Leslie Jr. et al. – 7th ed. – Churchill Livingstone, 2017.

Hing-Hon Pui C., Nichols K.E., Yang J.J. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukemia // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 16, N 4. – P. 227–240.

Imbach P., Kühne T., Arceci R. Pediatric Oncology: A Comprehensive Guide. – Heidelberg: Springer, 2006. – 251 p.

Inaba H., Mulligan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. – 2020. – Vol. 105, N 11. – P. 2524–2539.

Inaba H., Hing-Hon Pui C. Advances in the diagnosis and Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – N 10. – P. 1926.

World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues 2016/17. – URL: <http://www.iarc.fr>

Глава 8. Дерматология

8.1. Пропедевтика заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки у детей

Андреева И.В., Стецюк О.У. Аллергия на антибиотики у детей: кто виноват и что делать? // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 6. – С. 42–52.

Вейнберг С., Проуз Н., Кристал Л. Детская дерматология: атлас / пер. с англ.; под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 336 с.

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – 1008 с.

Гилл Д., О’Брайан Н. Осмотр ребенка: просто о важном. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 352 с.

Детская дерматовенерология / под ред. И.А. Горланова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 13–22.

Иванов Д.О. Нарушения теплового баланса у новорожденных детей. – СПб.: Изд. Н-Л. – 270 с.

Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. – М.: Мед. инф. агентство, 1999. – 482 с.

Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. – М.: Академия, 2009. – 528 с.

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

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

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

Пропедевтика детских болезней: учебник / под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С.107–128.

Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 16–24.

Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Педиатру на каждый день-2022. Лихорадки. – М.: ФГАУ НМИЦ здоровья детей, 2022. – 440 с.

Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Оди-
нец А.В. Дерматовенерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. –
584 с.

Хегер П.Г. Детская дерматология / пер. с нем. – М.: Изд.
Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.

Armstrong С.А. Approach to the clinical dermatologic
diagnosis. UpToDate. – URL: [https://www.uptodate.com/
contents/approach-to-the-clinical-dermatologic-diagnosis](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-clinical-dermatologic-diagnosis)
(accessed: 02.05.2022).

Chuh А.А. Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome:
a prospective case-control study for validity assessment // Cutis. –
2001. – Vol. 68. – P. 2017.

Visscher M.O., Narendran V. Vernix caseosa: Formation and
functions. // Newborn and Infant Nursing Reviews. – 2014. –
Vol. 14. – P. 142–146.

8.2. Заболевания кожи, подкожной жировой клетчатки и пупочной ранки у новорожденных и грудных детей

Вейнберг С., Проуз Н., Кристал Л. Детская дерматология:
атлас / пер. с англ.; под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. –
ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 336 с.

Кошелева Н.М., Алекберова З.С. Неонатальная вол-
чанка // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 4. –
С. 92–97.

Неонатология: национальное руководство / под ред.
Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

Тамразова О.Б. Особенности ухода за кожей новорожден-
ных детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium
Medicum. – 2014. – № 1. – С. 77–82.

Blume-Peytavi U. et al. Recommendations from a European
roundtable meeting on best practice healthy infant skin care //
Pediatric Dermatology. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 311–321.

Eichenfield L. F. et al. Neonatal and infant dermatology
e-book. – Elsevier Health Sciences, 2014.

8.3. Заболевания сальных желез у новорожденных и грудных детей

Тамразова О.Б., Османов И.М. Акне и малассезиозы у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.

Filo-Rogulska M., Wcisło-Dziadecka D., Brzezińska-Wcisło L. Neonatal and infantile acne – etiopathogenesis, clinical presentation and treatment possibilities // Post N Med. – 2018. – Vol. XXXI(1A). – P. 45–48

8.4. Бактериальные инфекции кожи (пидермии)

Детская дерматовенерология / под ред. И.А. Горланова. – М.: Академия, 2012. – 352 с.

Вейнберг С., Проуз Н., Кристал Л. Детская дерматология: атлас / пер. с англ.; под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 336 с.

Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 32–45.

Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 584 с.

Luciana Baptista Pereira. Impetigo – review // An. Bras. Dermatol. – 2014. – Vol. 89, N 2. – P. 293–299.

Galli L., Venturini E., Bassi A. et al. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment // Clin Ther. – 2019. – Vol. 41. – N. 3. – P. 532–551.

Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E. et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – Vol. 28, N. 3. – P. 603–661.

Глава 9. Неврология

9.1. Пропедевтика заболеваний нервной системы у детей

Бадалян Л.О. Детская неврология. – М.: Медицина, 1984. – 576 с.

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – С. 191–273.

Заболевания нервной системы у детей: в 2 т. Т. 1 / под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 558 с.

Кельмансон И.А. Перинатология и перинатальная психология. – СПб.: СпецЛит, 2018. – 415 с.

Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. – М.: Академия, 2009. – С. 155–203.

Лиссойер Т., Клэйден Г. Детские болезни / пер. с англ.; под ред. Н.А. Геппе. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 592 с.

Неотложная педиатрия: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 204–263.

Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 256 с.

Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. Неэпилептические пароксизмы у грудных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 136 с.

Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 472 с.

Петрухин А.С., Бобылова А.Ю. Детская неврология и нейрохирургия: в 2 т. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 19-120.

Пропедевтика детских болезней / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 59–84.

Пропедевтика детских болезней / под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 78–106.

Селбст С., Кронэн К. Секреты неотложной педиатрии / пер. с англ.; под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 480 с.

Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Нервно-психическое развитие детей. Основные клинические проявления поражений ЦНС. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 62 с.

Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: клинические рекомендации. – М., 2022. – 277 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1

Davis R.J., Tait V.F., Dean J.M. et al. Head and spinal cord injury // Textbook of Pediatric Intensive Care / ed. by M.C. Rogers. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. – P. 805–857.

Livanainen M. Diagnosing Epilepsy in Patients with Mental retardation // Epilepsy and Mental retardation. – Biddles Ltd, Guildford. – 1999. – P. 47–60.

Marcdante K.J., Kliegman R.M. Nelson Essentials of Pediatrics. – 8 ed. – Elsevier, 2019. – 754 p.

Polin R.A., Ditmar M.F. Pediatric secrets. – 7th ed. – Elsevier, 2021. – P. 470–522.

Volpe J.J. Neurology of the Newborn. – Philadelphia: Saunders, 2001. – 912 p.

9.2. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей

Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К. и др. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. – СПб.: Информ-навигатор, 2013. – 132 с.

Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П. и др. Внутривенные кровоизлияния у недоношенных новорожденных (этиология, патогенез, диагностика, лечение): учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2008. – С. 32–46, 59–67.

Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 376 с.

9.3. Детский церебральный паралич

Баранов А.А. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: учеб.-метод. пособие. – М.: ПедиатрЪ, 2014. – 84 с.

Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению: методические рекомендации № 27. – Департамент здравоохранения г. Москвы. – М., 2016. – 24 с.

Кохен М.Э., Даффнер П.К. Детская неврология / пер. с англ.; под ред. А.С. Петрухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.

Немкова С.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И. и др. Детский церебральный паралич: диагностика и коррекция когнитивных нарушений: учеб.-метод. пособие. – М.: Союз педиатров России, 2012. – 60 с.

Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2018. – 138 с.

9.4. Гидроцефалия

Лиссойер Т., Клэйден Г. Детские болезни / пер. с англ.; под ред. Н.А. Геппе. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 592 с.

Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2018. – 138 с.

9.5. Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2018. – 138 с.

Халецкая О.В., Трошин В.М. Минимальные дисфункции мозга в детском возрасте. – Н. Новгород, 1995. – 37 с.

Чутко Л.С., Пальчик А.Б., Кропотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков. – СПб.: Изд. дом СПбМапо, 2004. – 112 с.

Arlington V.A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – American Psychiatric Publishing, 2013. – P. 59–60.

9.6. Острые нарушения мозгового кровообращения

Инсульт и цереброваскулярная патология у детей и подростков: руководство / под ред. И.О. Щедеркиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 448 с.

Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L. et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study // Ann. Neurol. – 2011. – N 69. – P. 130–140.

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

6. Аллергология

6.1. Общие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, терапии и профилактики аллергических заболеваний

6.2. Анафилаксия

6.3. Крапивница и ангиоотек

6.4. Атопический дерматит

6.5. Аллергический ринит

6.6. Бронхиальная астма

6.7. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)

7. Онкогематология

7.1. Общие вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и терапии лейкозов

7.2. Острый лимфобластный лейкоз

7.3. Острые миелоидные лейкозы

7.4. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

7.5. Хронический миелолейкоз

8. Дерматология

8.1. Пропедевтика заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки у детей

8.1.1. Развитие, возрастные особенности кожи и жировой клетчатки у детей и их клиническое значение

8.1.2. Методика обследования и семиотика поражений кожи и подкожной жировой клетчатки

8.1.3. Дифференциальная диагностика экзантем

8.2. Заболевания кожи, подкожной жировой клетчатки и пупочной ранки у новорожденных и грудных детей

8.3. Заболевания сальных желез у новорожденных и грудных детей

8.4. Бактериальные инфекции кожи (пиодермии)

9. Неврология

9.1. Пропедевтика заболеваний нервной системы у детей

9.1.1. Развитие нервной системы и органов чувств у детей

9.1.2. Возрастные особенности нервной системы и органов чувств у детей и их клиническое значение

9.1.3. Рефлексы новорожденных и детей первых двух лет жизни

9.1.4. Нервно-психическое развитие ребенка и овладение навыками

9.1.5. Оценка нервно-психического развития у детей и его задержка

9.1.6. Методика обследования и семиотика поражений нервной системы и органов чувств

9.1.7. Основные неврологические синдромы

9.2. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей

9.2.1. Внутримозжечковые кровоизлияния

9.2.2. Перивентрикулярная лейкомаляция

9.3. Детский церебральный паралич

9.4. Гидроцефалия

9.5. Синдром дефицита внимания и гиперактивности

9.6. Острые нарушения мозгового кровообращения

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

Абрамян Михаил Арамович – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РУДН.

Артюков Олег Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова РУДН.

Ашерова Ирина Карловна – доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии Центральной городской больницы г. Ярославля.

Горев Валерий Викторович – кандидат медицинских наук, главный врач Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ, доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова РМАНПО.

Елисеева Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ПИМУ.

Илларионова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Карпенко Максим Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии РУДН.

Колганова Наталья Игоревна – лаборант кафедры педиатрии РУДН.

Красильникова Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа ПИМУ.

Кршеминская Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Макаренко Елена Витальевна – ассистент кафедры педиатрии РУДН.

Макаренко Роман Николаевич – старший преподаватель кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз».

Ненашева Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии РМАНПО.

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии РУДН.

Петрук Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Попа Александр Валентинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор РАН.

Пушко Любовь Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН.

Тамразова Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО РУДН, профессор РАН.

Тиганова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Украинцев Сергей Евгеньевич – ассистент кафедры педиатрии РУДН, медицинский директор ООО «Нестле Россия».

Федорова Лариса Арзумановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО СПбГПМУ.

Халецкая Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ПИМУ.

Щедеркина Инна Олеговна – кандидат медицинских наук, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ.

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 3

**Овсянников Дмитрий Юрьевич,
Тиганова Ольга Александровна,
Попа Александр Валентинович и др.**

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ, ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ,
ДЕРМАТОЛОГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ**

Тематический план изданий учебной и научной литературы 2021 г., № 27

Редактор *И.Л. Панкратова*
Технический редактор и компьютерная верстка *Н.А. Ясько*
Дизайн обложки *Ю.Н. Ефремова, М.В. Рогова*

Подписано в печать 04.04.2023 г. Формат 60×84/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 30,46. Тираж 1000 экз. Заказ 1552.

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