

Клинические рекомендации

Педиатрия

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	iv
Участники издания	vi
Методология создания и программа обеспечения качества	ix
Аббревиатуры	xiv
Аллергический ринит	1
Атопический дерматит	17
Бронхиальная астма	36
Инфекция мочевыводящих путей	81
Лихорадка	96
Лихорадка без видимого очага инфекции	102
Нефротический синдром	107
Пневмония	129
Системная красная волчанка	156
Фебрильные судороги	181
Эпилепсия	188
Ювенильный ревматоидный артрит	211
Предметный указатель	250

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках первый выпуск клинических рекомендаций по детским болезням, рекомендованный Союзом педиатров России. В настоящий сборник включены 12 рекомендаций по наиболее распространенным детским заболеваниям, которые разработаны ведущими специалистами и предназначены для врачей-педиатров.

Клинические рекомендации описывают алгоритм действий врача по диагностике, лечению и профилактике заболеваний и помогают ему быстро принимать правильные клинические решения. Они предназначены для внедрения в повседневную клиническую практику наиболее эффективных и безопасных медицинских технологий (в том числе лекарственных средств), препятствуют принятию решений о необоснованных вмешательствах и, таким образом, способствуют повышению качества медицинской помощи. Кроме того, клинические рекомендации становятся основополагающим документом, на основании которого строится система непрерывного медицинского образования.

Традиционно клинические рекомендации разрабатываются профессиональными медицинскими сообществами. Например, в США это Американская академия педиатрии, Общество детских неврологов, Национальный институт детского здоровья. В Евросоюзе – Британское торакальное общество, Французская ассоциация детских врачей, Европейское респираторное общество и т.д. В России – Союз педиатров России, Всероссийское научное общество кардиологов, Российское респираторное общество и др.

К написанию статей были привлечены наиболее известные детские врачи, имеющие большой опыт клинической и научно-исследовательской работы, владеющие международной методологией разработки клинических рекомендаций.

Разработка рекомендаций по педиатрии имеет свои особенности. По этическим соображениям проведение клинических испытаний особенно затруднительно у детей. Все лекарственные средства, в том числе и применяемые в педиатрии, могут приносить как пользу, так и потенциальный вред (риски). Поэтому при описании медикаментозного лечения детей с целью повышения его безопасности подробно приводятся возрастные ограничения использования лекарственных средств, особенности их применения в педиатрической практике, описываются возможные риски (даже недостаточно доказанные), связанные с их применением.

Клинические рекомендации по педиатрии будут регулярно обновляться (не реже 1 раза в 2 года), электронная версия рекомендаций будет доступна на компакт-дисках. Второй выпуск выйдет в свет в 2006 г. и будет содержать около 10 новых клинических рекомендаций. Одновременно готовятся более подробные руководства по отдельным заболеваниям и справочник лекарственных средств, применяемых в педиатрии.

Уверен, что разработанные Союзом педиатров России клинические рекомендации окажутся полезными в Вашей работе и будут способствовать повышению качества медицинской помощи Вашим пациентам.

Разработчики рекомендаций приглашают читателей к сотрудничеству. Комментарии, критические замечания, вопросы и пожелания можно направлять по адресу: 119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» (электронный адрес: ks@geotar.ru).

Главный редактор
академик РАМН, профессор,
председатель Исполкома
Союза педиатров России,
главный эксперт по педиатрии
Минздравсоцразвития РФ,
директор Научного центра
здоровья детей РАМН



А.А. Баранов

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главный редактор

А.А. Баранов, докт. мед. наук, проф., акад. РАМН

Ответственный редактор

Л.С. Намазова, докт. мед. наук, проф.

Разработчики клинических рекомендаций

Аллергический ринит

Л.С. Намазова, докт. мед. наук, проф.

Ю.Г. Левина, канд. мед. наук

А.Г. Сурков

К.Е. Эфендиева, канд. мед. наук

И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН (рецензент)

М.Р. Богомильский, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН (рецензент)

Н.И. Вознесенская, канд. мед. наук

О.В. Карнеева, канд. мед. наук

И.В. Рылеева, докт. мед. наук

Атопический дерматит

Л.С. Намазова, докт. мед. наук, проф.

Ю.Г. Левина, канд. мед. наук

А.Г. Сурков

К.Е. Эфендиева, канд. мед. наук

И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН (рецензент)

Т.Э. Боровик, докт. мед. наук, проф.

Н.И. Вознесенская, канд. мед. наук

Л.Ф. Казначеева, докт. мед. наук, проф.

Л.П. Мазитова, канд. мед. наук

И.В. Рылеева, докт. мед. наук

Г.В. Яцык, докт. мед. наук, проф.

Бронхиальная астма

Л.С. Намазова, докт. мед. наук, проф.

Л.М. Огородова, докт. мед. наук, проф.

Ю.Г. Левина, канд. мед. наук

А.Г. Сурков

К.Е. Эфендиева, канд. мед. наук

И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН (рецензент)
Н.И. Вознесенская, канд. мед. наук
Н.А. Геппе, докт. мед. наук, проф. (рецензент)
Д.С. Коростовцев, докт. мед. наук, проф.
Ф.И. Петровский, канд. мед. наук
И.В. Рылеева, докт. мед. наук
И.В. Сидоренко, канд. мед. наук
Ю.С. Смолкин, докт. мед. наук
А.А. Чебуркин, докт. мед. наук, проф.

Инфекция мочевыводящих путей

А.Н. Цыгин, докт. мед. наук, проф.
О.В. Комарова, канд. мед. наук
Т.В. Сергеева, докт. мед. наук, проф.
А.Г. Тимофеева, канд. мед. наук
О.В. Чумакова, докт. мед. наук

Лихорадка

В.К. Таточенко, докт. мед. наук, проф.
В.Ф. Учайкин, докт. мед. наук, проф., акад. РАМН (рецензент)

Лихорадка без видимого очага инфекции

В.К. Таточенко, докт. мед. наук, проф.

Нефротический синдром

А.Н. Цыгин, докт. мед. наук, проф.
О.В. Комарова, канд. мед. наук
Т.В. Сергеева, докт. мед. наук, проф.
А.Г. Тимофеева, канд. мед. наук
О.В. Чумакова, докт. мед. наук

Пневмония

В.К. Таточенко, докт. мед. наук, проф.
Г.А. Самсыгина, докт. мед. наук, проф. (рецензент)
А.И. Синопальников, докт. мед. наук, проф. (рецензент)
В.Ф. Учайкин, докт. мед. наук, проф., акад. РАМН (рецензент)

Системная красная волчанка

Н.С. Подчерняева, докт. мед. наук, проф.
О.А. Солнцева
М.К. Соболева, докт. мед. наук, проф. (рецензент)
М.Ю. Щербакова, докт. мед. наук, проф. (рецензент)

Фебрильные судороги

О.И. Маслова, докт. мед. наук, проф.

В.М. Студеникин, докт. мед. наук, проф.

Л.М. Кузинкова, докт. мед. наук

Эпилепсия

О.И. Маслова, докт. мед. наук, проф.

В.М. Студеникин, докт. мед. наук, проф.

Ювенильный ревматоидный артрит

Е.И. Алексеева, докт. мед. наук, проф.

Т.М. Бзарова, канд. мед. наук

И.П. Никишина, докт. мед. наук, проф.

М.К. Соболева, докт. мед. наук, проф. (рецензент)

М.Ю. Щербакова, докт. мед. наук, проф. (рецензент)

Менеджеры проекта

Г.Э. Улумбекова, президент Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»,
исполнительный директор Ассоциации медицинских обществ по качеству

К.И. Сайткулов, директор новых проектов Издательской группы «ГЭОТАР-
Медиа»

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Клинические рекомендации

Настоящее издание — первый выпуск российских клинических рекомендаций по детским болезням. Цель проекта — предоставить практикующему врачу рекомендации по профилактике, диагностике и лечению наиболее распространенных детских болезней.

Почему необходимы клинические рекомендации? Потому что в условиях взрывного роста медицинской информации, количества диагностических и лечебных вмешательств врач должен потратить много времени и иметь специальные навыки для поиска, анализа и применения этой информации на практике. При составлении клинических рекомендаций эти этапы уже выполнены разработчиками.

Качественные клинические рекомендации создаются по определенной методологии, которая гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике и удобство в использовании. В этом преимущество клинических рекомендаций перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства).

Набор международных требований к клиническим рекомендациям разработан в 2003 г. специалистами из Великобритании, Канады, Германии, Франции, Финляндии и других стран. Среди них — инструмент оценки качества клинических рекомендаций AGREE¹, методология разработки клинических рекомендаций SIGN 50² и др.

Предлагаем Вашему вниманию описание требований и мероприятий, которые использовались при подготовке данного издания.

1. Концепция и управление проектом

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителей проекта и администратора.

Для разработки концепции и системы управления проектом руководители проекта провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами (эпидемиологи, экономисты и организаторы здравоохранения, специалисты в области поиска медицинской информации, представители страховых компаний, представители промышленности — производители лекарственных средств, медицинской техники, руководители профессиональных обществ, ведущие разработчики клинических ре-

¹ Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation — Инструмент оценки качества клинических рекомендаций, <http://www.agreecollaboration.org/>

² Scottish Intercollegiate Guidelines Network — Шотландская межколлегияльная организация по разработке клинических рекомендаций

комендаций, практикующие врачи). Проанализированы отзывы на первое переводное издание клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине (Клинические рекомендации для врачей общей практики. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004).

В результате были разработаны концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и методы контроля.

2. Цели

Общие: назначение эффективных вмешательств, избегание необоснованных вмешательств, снижение числа врачебных ошибок, повышение качества медицинской помощи

Конкретные — см. в разделе «Цели лечения» клинических рекомендаций.

3. Аудитория

Предназначены врачам-педиатрам, терапевтам, врачам-специалистам (напр., аллергологам, неврологам), интернам, ординаторам, студентам старших курсов.

Составители и редакторы оценивали выполнимость рекомендаций в условиях педиатрической практики в России.

Выбор заболеваний и синдромов. В первый выпуск были отобраны заболевания и синдромы, наиболее часто встречающиеся в практике врача-педиатра. Окончательный перечень утверждался главным редактором издания.

4. Этапы разработки

Создание системы управления, концепции, выбор тем, создание группы разработчиков, поиск литературы, формулирование рекомендаций и их ранжирование по уровню достоверности, экспертиза, редактирование и независимое рецензирование, публикация, распространение, внедрение.

5. Содержание

Рекомендации включают детальное и четкое описание действий врача в определенных клинических ситуациях.

Инструкции для авторов требовали последовательного изложения вмешательств, схем лечения, доз лекарственных препаратов, альтернативных схем лечения и по возможности влияния вмешательств на исходы.

6. Применимость к группам больных

Четко очерчена группа больных, к которой применимы данные рекомендации (пол, возраст, степень тяжести заболевания, сопутствующие заболевания).

Инструкция обязывала авторов-составителей приводить четкое описание групп больных, к которым применимы конкретные рекомендации.

7. Разработчики

Авторы-составители (практикующие врачи, имеющие опыт клинической работы и написания научных статей, знающие английский язык и владеющие навыками работы на компьютере), главные редакторы разделов (ведущие отечественные эксперты, главные специалисты Минздравсоцразвития РФ, руководители ведущих научно-исследовательских учреждений, профессиональных обществ, заведующие кафедрами), научные редакторы и независимые рецензенты (профессорско-преподавательский состав учебных и академических учреждений), редакторы издательства (практикующие врачи с опытом написания научных статей, знающие английский язык, владеющие навыками работы на компьютере, с опытом работы в издательстве не менее 5 лет) и руководители проекта (опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владение методологией создания клинических рекомендаций).

8. Обучение разработчиков

Проведено несколько обучающих семинаров по принципам доказательной медицины и методологии разработки клинических рекомендаций.

Всем специалистам предоставлены описание проекта, формат статьи, инструкция по составлению клинической рекомендации, источники информации и инструкции по их использованию, пример клинической рекомендации.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте с целью решения оперативных вопросов.

9. Независимость

Мнение разработчиков не зависит от производителей лекарственных средств и медицинской техники.

В инструкциях для составителей указывалась необходимость подтверждения эффективности (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации (см. п. 10), недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований. Приведены международные (некоммерческие) названия лекарственных препаратов, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру лекарственных средств (по состоянию на лето 2005 г.).

10. Источники информации и инструкции по их использованию

Утверждены источники информации для разработки клинических рекомендаций.

Разработчики клинических рекомендаций проводили последовательный системный поиск доказательств в следующих предоставленных им источниках информации.

- Опубликованные рекомендации Американского общества врачей (ACP), Финского общества врачей (DUODECIM), Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE); Шотландской межобщественной группы по разработке клинических рекомендаций (SIGN), Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics) и других профессиональных медицинских обществ.
- Систематические обзоры: Кокрановская база данных систематических обзоров, база данных рефератов обзоров эффектов медицинских вмешательств (DARE, некокрановские систематические обзоры).
- Обобщения клинических испытаний и систематических обзоров: издание Clinical Evidence.

Составителям клинических рекомендаций были предоставлены четкие инструкции по поиску доказательств в указанных источниках информации.

11. Уровни достоверности

Авторы клинических рекомендаций использовали единые критерии для присвоения уровней достоверности.

В инструкциях для составителей расшифрованы уровни достоверности; представлены таблицы перевода уровней достоверности из других источников информации (если они не соответствуют принятым в данных рекомендациях).

Достоверность условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D.

A	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа
B	Умеренная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
C	Ограниченная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

12. Спорные вопросы

Описана процедура разрешения спорных вопросов и ситуаций, при которых однозначные доказательства отсутствуют.

В таких ситуациях подчеркивали неопределенность в отношении диагностического или лечебного вмешательства, приводили порядок принятия решения. Окончательное решение принимал главный редактор раздела после консультаций с другими специалистами.

13. Самодостаточность: структура издания и формат статьи

Формат рекомендации: определение, код МКБ-10, эпидемиология (заболеваемость, распространенность, смертность, особенности по полу, возрасту), профилактика, скрининг, классификация, диагностика (анамнез и физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования, дифференциальная диагностика, показания к консультации других специалистов), лечение (цели лечения, показания к госпитализации, немедикаментозное лечение, медикаментозное лечение, обучение пациента, показания к консультации других специалистов), дальнейшее ведение, прогноз.

Если информация по отдельным рубрикам отсутствовала (часто по рубрикам «Профилактика», «Скрининг»), эти рубрики исключали.

14. Стиль изложения

В требованиях к авторам-составителям подчеркнуто, что рекомендации должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. Рекомендации должны иметь заданный объем. После редактирования текст согласовывали с авторами.

15. Удобство в использовании

Клинические рекомендации удобны в использовании. Настоящее издание содержит предметный указатель.

16. Ответственность

Настоящий проект реализован в рамках решения коллегии Минздравсоцразвития РФ по повышению качества медицинской помощи населению, рекомендован также руководителями ведущих научно-исследовательских институтов и профессиональными объединениями врачей.

17. Обновление

Все клинические рекомендации, приведенные в настоящем сборнике, разработаны в период сентябрь 2004 г.–август 2005 г. Клинические рекомендации будут регулярно пересматриваться и обновляться не реже 1 раза в 2 года.

АББРЕВИАТУРЫ

АГ	— артериальная гипертензия
АНФ	— антинуклеарный фактор
АСИТ	— аллергенспецифическая иммунотерапия
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЭП	— антиэпилептический препарат
БА	— бронхиальная астма
БМИ	— болезнь минимальных изменений
ВВИГ	— иммуноглобулин для внутривенного введения
ГК	— глюкокортикоиды
ГН	— гломерулонефрит
ДАИ	— дозированный аэрозольный ингалятор
ДПИ	— дозированный порошковый ингалятор
ИВЛ	— искусственная вентиляция лёгких
ИГК	— ингаляционные ГК
ИЛ	— интерлейкин
ЛС	— лекарственное средство
МГК	— местные глюкокортикоиды
НАРЭС	— неаллергический ринит с эозинофильным синдромом
НПВП	— нестероидный противовоспалительный препарат
НС	— нефротический синдром
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ ₁	— объём форсированного выдоха за 1 с
Пг	— простагландин
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
РАСТ	— радиоаллергосорбентный тест
РФ	— ревматоидный фактор
СКВ	— системная красная волчанка
СРБ	— С-реактивный белок
УФ	— ультрафиолетовое облучение
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФНО	— фактор некроза опухолей
ФСГС	— фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЮРА	— ювенильный ревматоидный артрит

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Аллергический ринит — воспалительное заболевание, проявляющееся комплексом симптомов в виде насморка с заложенностью носа, чиханьем, зудом, ринореей, отёком слизистой оболочки носа.

МКБ-10: J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений; **J30.2** Другие сезонные аллергические риниты; **J30.3** Другие аллергические риниты; **J30.4** Аллергический ринит неуточнённый.

Аббревиатуры: РАСТ — радиоаллергосорбентный тест; НАРЭС — неаллергический ринит с эозинофильным синдромом; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аллергический ринит — широко распространённое заболевание. Так, частота симптомов аллергического ринита в различных регионах Российской Федерации составляет 18–38% [1–5]. В США различными формами аллергического ринита страдают 20–40 млн людей, распространённость заболевания среди детского населения достигает 40%. Чаще болеют мальчики. В возрастной группе до 5 лет распространённость аллергического ринита наиболее низкая, подъём заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте [8–10].

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику проводят в общей популяции, в первую очередь у детей из группы риска (с отягощённой наследственностью по атопическим заболеваниям). Первичная профилактика включает в себя следующие мероприятия.

- Соблюдение беременной рациональной диеты. При наличии у неё аллергических реакций из диеты исключают высокоаллергенные продукты.
- Устранение профессиональных вредностей с первого месяца беременности.
- Приём ЛС только по строгим показаниям.

- Прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсibilизации ребёнка.
 - Естественное вскармливание — важнейшее направление в профилактике реализации атопической предрасположенности. Грудное вскармливание необходимо сохранить как минимум до 4–6-го месяца жизни. Целесообразно исключение из рациона цельного коровьего молока. Не рекомендуют ранее (до 4 мес) введение прикорма.
 - Элиминационные процедуры (см. ниже раздел «Лечение»).
- Вторичная профилактика направлена на предотвращение манифестации аллергического ринита у сенсibilизированных детей и включает следующие мероприятия.
- Контроль за состоянием окружающей среды.
 - Превентивную терапию антигистаминными препаратами.
 - АСИТ.
 - Профилактику респираторных инфекций как триггеров аллергии, в т.ч. систему оздоровления, направленную на повышение естественных факторов защиты (закаливание, массаж, ЛФК, спортивные занятия).
 - Образовательные программы
- Основная цель третичной профилактики — предупреждение тяжёлого течения аллергического ринита и предотвращение развития бронхиальной астмы. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных ЛС, а также элиминацией аллергенов [7].

СКРИНИНГ

Скрининг не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают острый эпизодический, сезонный и персистирующий аллергический ринит.

- Эпизодический контакт с ингаляционными аллергенами (например, белком слюны кошки, белком мочи крыс, продуктами жизнедеятельности клещей домашней пыли) может провоцировать острые симптомы аллергии, которые расценивают как острый эпизодический аллергический ринит.
- Сезонный аллергический ринит: симптоматика возникает во время цветения растений (деревьев и трав), выделяющих причинные аллергены.

- При персистирующем аллергическом рините симптомы отмечают более чем 2 ч в день или не менее 9 мес в год^A[38]. Персистирующий аллергический ринит обычно развивается при сенсibilизации к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли, тараканы, перхоть животных).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз аллергического ринита устанавливают на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомах и выявлении аллерген-специфических АТ класса IgE.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие аллергических заболеваний у родственников, характер, частоту, продолжительность, тяжесть симптомов, наличие/отсутствие сезонности, ответ на терапию, наличие у пациента других аллергических заболеваний, провоцирующие факторы.

При физикальном обследовании необходимо провести риноскопию (осмотр носовых ходов, слизистой оболочки полости носа, секрета, носовых раковин и перегородки). У больных с аллергическим ринитом слизистая оболочка обычно бледная, цианотично-серая, отёчная. Характер секрета слизистый и водянистый. При хроническом или тяжёлом остром аллергическом рините обнаруживают поперечную складку на спинке носа, образующуюся у детей в результате «аллергического салюта» (потирание кончика носа для облегчения симптомов назальной обструкции и зуда). Хроническая назальная обструкция приводит к формированию характерного «аллергического лица» (тёмные круги под глазами, нарушение развития лицевого черепа, включающее неправильный прикус, дугообразное нёбо, уплощение моляров) [8–10].

Лабораторные и инструментальные исследования

Кожное тестирование и РАСТ применяют для дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического ринита; эти методы также позволяют определить наличие причинно-значимых аллергенов.

Кожное тестирование

Правильно выполненное кожное тестирование позволяет оценить наличие IgE-АТ *in vivo*; исследование показано следующим группам пациентов.

- С плохо контролируемые симптомами (персистирующие назальные симптомы и/или неадекватный клинический ответ на интраназальные ГК).

- С неуточнённым диагнозом, основанным на данных анамнеза и физикального обследования.
- С сопутствующей персистирующей бронхиальной астмой и/или рецидивирующим синуситом или отитом.

Кожное тестирование — быстрый, безопасный и недорогой метод исследования, подтверждающий наличие IgE-АТ^А [11]. При постановке кожных проб с бытовыми, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами реакцию оценивают через 20 мин по размерам папулы и гиперемии [12]. За 7–10 дней до постановки кожных проб следует отменить антигистаминные препараты. Кожное тестирование должен проводить специально обученный медицинский персонал. Конкретный набор аллергенов для тестирования варьирует в зависимости от возраста пациента, предполагаемой чувствительности к аллергенам и географической зоны.

Радиоаллергосорбентный тест

РАСТ — менее чувствительный и более дорогостоящий (по сравнению с кожными пробами) метод обнаружения специфических IgE-АТ в сыворотке крови. У 25% больных с положительными кожными пробами результаты РАСТ отрицательны. Учитывая это, РАСТ имеет ограниченное применение в диагностике аллергического ринита. Отменять антигистаминные препараты перед проведением РАСТ не нужно^А [8–10].

Другие методы исследования

- Цитологическое исследование мазков из полости носа — доступный и недорогой метод, предназначенный для выявления эозинофилов^В (проводят при обострении заболевания). Практическое применение метода ограничено, так как появление эозинофилов в назальном секрете возможно как при аллергическом рините, так и при других заболеваниях (бронхиальная астма без симптомов аллергического ринита, полипы носа в сочетании с бронхиальной астмой или без неё, НАРЭС). Количество эозинофилов в назальном секрете коррелирует с тяжестью симптомов аллергического ринита.
- Определение содержания эозинофилов и концентрации IgE в крови имеют низкую диагностическую значимость^В.
- Провокационные пробы с аллергенами в клинической практике имеют ограниченное применение.
- Рентгенографию околоносовых пазух проводят при подозрении на синусит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Острый инфекционный ринит при ОРЗ проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханьем. Назальные симптомы преобладают на 2–3-й день и угасают к 5-му дню заболевания. Симптомы, сохраняющиеся более 2 нед, могут свидетельствовать о наличии аллергического ринита.
- Вазомоторный (идиопатический) ринит — одна из наиболее распространенных форм неаллергических ринитов. У больных с данной патологией отмечают дисбаланс вегетативной нервной системы [13]. Характерна постоянная заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и при резких запахах. Существует гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей [14]. Характерны незначительный зуд носа, чихание, головные боли, anosmia, синуситы. Наследственность по аллергическим заболеваниям неотягощена, также не характерна сенсibilизация к аллергенам. При риноскопии, в отличие от аллергического ринита, для которого характерны цианоз, бледность, отёк слизистой оболочки, выявляют её гиперемию, вязкий секрет. Положительные результаты кожного тестирования и повышение количества эозинофилов в назальном секрете для вазомоторного ринита не характерны.
- Медикаментозный ринит — результат длительного применения сосудосуживающих назальных препаратов, а также вдыхания кокаина. Отмечают постоянную назальную обструкцию, при риноскопии слизистая оболочка ярко-красного цвета. Характерен положительный ответ на терапию интраназальными ГК, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание.
- НАРЭС характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием положительного аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного тестирования. При НАРЭС отмечают персистирующие симптомы, слабо выраженное чихание и зуд носовой полости, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами, хороший эффект при применении интраназальных ГК^а[15].
- Односторонний ринит предполагает наличие назальной обструкции в результате инородного тела, опухоли, полипов носа, которые возможны при НАРЭС, хроническом бактериальном синусите, аллергическом грибковом синусите, аспириновой астме, муковисцидозе и синдроме неподвижности ресничек эпителия.

Одностороннее поражение или полипы носа для неосложнённого аллергического ринита не характерны.

- Назальные симптомы характерны для некоторых системных заболеваний, в частности для гранулематоза Вегенера, который проявляется постоянной ринореей, наличием гнойного/геморрагического отделяемого, язвами в полости рта и/или носа, полиартралгией, миалгией, болями в области дополнительных пазух полости носа.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Основная цель терапии — облегчение симптомов заболевания [8–10]. Комплекс терапевтических мероприятий включает контроль за окружающей средой (элиминация аллергенов), лекарственную терапию и специфическую иммунотерапию.

Показания к госпитализации

Лечение аллергического ринита проводят в амбулаторных условиях.

Немедикаментозное лечение

Элиминация аллергенов

Лечение аллергического ринита начинают с выявления возможных причинно-значимых аллергенов, после элиминации которых в большинстве случаев симптомы ринита уменьшаются.

Выделяют следующие основные группы аллергенов, вызывающих аллергический ринит.

- Группа пыльцевых аллергенов (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав). Существует определённая последовательность цветения (и, соответственно, выделения пыльцы) растений. Так, для средней полосы России характерно цветение деревьев в апреле–мае, злаковых трав с конца мая по конец июля, сорных трав с конца июля по октябрь.

- ◇ В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуют держать закрытыми окна и двери в помещении и автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыльцы с волос и кожи и предупреждения загрязнения постельного белья.

- Споры плесневых грибов.
 - ◇ При аллергии на споры плесневых грибов рекомендуют часто убирать помещения, в которых возможен рост плесени, тщательно очищать увлажнители воздуха, вытяжки для удаления пара, применять фунгициды, поддерживать относительную влажность в помещении менее 50%.
- Клещи домашней пыли, насекомые (тараканы, моль и блохи). В наибольшей концентрации аллергены клещей домашней пыли обнаруживают в коврах, матрацах, подушках, мягкой мебели, одежде (преимущественно в детской), мягких игрушках. Экскременты клещей являются основным аллергеном в составе домашней пыли. Элиминационные мероприятия следующие:
 - ◇ Ковровые покрытия заменяют на деревянный пол или паркет, легко моющийся линолеум, предпочтение отдают деревянной и кожаной мебели [16].
 - ◇ Постельные принадлежности стирают в горячей воде (не менее 60 °С), не реже 1 раза в неделю [17].
 - ◇ Использование специальных противоклещевых постельных принадлежностей, чехлов на матрацах, не пропускающих аллергены, способствует уменьшению концентрации клещей домашней пыли, но не приводит к значительному снижению симптомов аллергического ринита^А[18].
 - ◇ Относительную влажность в квартире поддерживают на уровне не выше 50%.
 - ◇ Использование очистителей воздуха неэффективно для удаления клещевых аллергенов.
 - ◇ Используют пылесос со встроенным НЕРА-фильтром и пылесборниками с толстыми стенками [19].
 - ◇ Для уничтожения клещей используют специальные химические препараты — акарициды (например, для ковровых покрытий — раствор, содержащий бензил бензоат, для мягкой мебели — 3% раствор танниновой кислоты). Акарициды эффективны при их регулярном применении [20].
 - ◇ Для удаления тараканов рекомендуют обработку инсектицидами специально обученным персоналом.
- Аллергены животных. Элиминационные мероприятия следующие.
 - ◇ Избавиться от домашних животных^А.
 - ◇ При невозможности удаления исключить нахождение животного в спальне ребёнка [21].
 - ◇ Ежедневное купание животного способствует уменьшению количества аллергенов, но польза от данного мероприятия остаётся сомнительной.

- ❖ Использование НЕРА-фильтров уменьшает количество аллергенов в помещении, но менее эффективно, чем удаление животного [22].
- ❖ Клинического улучшения следует ожидать через длительное время (недели) после элиминации аллергенов. Например, для полного удаления аллергенов кошки требуется 20 нед [23].
- Пищевые аллергены могут вызывать ринорею у детей раннего возраста

Лекарственная терапия

Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптоматики, начинают лекарственную терапию (см. таблицу).

Интраназальные глюкокортикоиды

Местные (интраназальные) ГК — препараты выбора в лечении аллергического ринита в настоящее время; они эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как зуд, чиханье, ринорея, заложенность носа. Начало действия интраназальных ГК приходится на 2–3-й день лечения, максимальный эффект развивается ко 2–3-й неделе. Для достижения контроля над заболеванием рекомендуют их регулярное применение. Интраназальные ГК обычно хорошо переносятся. К преимуществам препаратов этой группы относится возможность их применения 1 раз в сутки и минимальная системная абсорбция. Побочные эффекты возникают в 5–10% случаев, среди местных эффектов наиболее распространены чихание, жжение, раздражение слизистой оболочки носовой полости. Однако эти симптомы выражены минимально и не требуют отмены препарата. В редких случаях при неправильном применении интраназальных ГК может произойти перфорация носовой перегородки. В многочисленных исследованиях у детей показано, что применение интраназальных ГК в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему^А [24]. Тем не

Таблица. Эффект различных групп ЛС на отдельные симптомы аллергического ринита

	Чиханье	Выделения из носа	Зуд в носу	Заложенность носа
Антигистаминные препараты	+++	++	+++	+/-
Интраназальные ГК	+++	+++	+++	++
Кромоны	+	+	+	+/-
Деконгестанты	–	–	–	+++

менее интраназальные ГК следует назначать в минимальных суточных дозах и контролировать рост ребёнка. Предпочтительно применение водных растворов, так как они в меньшей степени вызывают раздражение слизистой оболочки носовой полости.

Интраназальные ГК благодаря выраженному противовоспалительному эффекту более эффективны по сравнению с интраназальными кромоном и системными антигистаминными препаратами^A [17,18]. У большинства пациентов дополнительное назначение антигистаминных препаратов (в том числе в сочетании с деконгестантами) не повышает клинической эффективности. Для повышения эффективности интраназальных ГК рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств.

Мометазон, флутиказон, беклометазон и будесонид адекватно контролируют симптомы аллергического ринита и хорошо переносятся [25–27].

- Мометазон применяют у детей с 2-летнего возраста, назначают по 1 ингаляции (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки. Применение мометазона приводит к уменьшению симптомов аллергического ринита, повышает качество жизни пациентов и улучшает обонятельную функцию [28].
- Флутиказон разрешён к применению у детей с 4 лет, назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 200 мкг.
- Беклометазон применяют у детей с 6 лет, назначают по 1–2 ингаляции (50–100 мкг) 2–4 раза в сутки в зависимости от возраста.
- Будесонид разрешён к применению у детей с 6 лет, назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 200 мкг.

Интраназальные ГК не эффективны в отношении симптомов аллергического конъюнктивита. Системные ГК (перорально или парентерально) уменьшают выраженность симптомов аллергического ринита, но учитывая возможность развития системных побочных эффектов, их применение в лечение аллергического ринита у детей весьма ограничено. Допустимо их применение в случаях тяжёлых проявлений аллергического ринита, при назальных полипах.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы, как зуд, чиханье, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Возможность развития тахифилаксии при приёме антигистаминных препаратов

не подтверждена, таким образом, замена одного антигистаминного препарата другим для повышения эффективности не оправдана.

Антигистаминные препараты первого поколения (хлоропирамин, мебгидролин, клемастин) в лечении аллергического ринита применяют редко из-за наличия седативного (сонливость, снижение активности) и антихолинергического (сухость слизистых оболочек, действие на зрение, мочевыводящую систему) побочных эффектов.

Антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, лоратадин) не проходят через гематоэнцефалический барьер и оказывают меньшим седативным эффектом.

- Цетиризин детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг один раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.

- 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.

Из антигистаминных препаратов третьего поколения для лечения аллергического ринита применяют фексофенадин и дезлоратадин.

- Эффективность и безопасность фексофенадина были подтверждены в мультицентровых многонациональных исследованиях у детей с 6 до 11 лет при сезонном аллергическом рините^A[29]. Фексофенадин применяют у детей с 6 лет по 30 мг 1–2 раза в сутки, старше 12 лет — 120 мг 1 раз в сутки

- Дезлоратадин купирует все назальные симптомы при сезонном аллергическом рините, устойчиво уменьшает заложенность носа, обеспечивает контроль над симптомами на протяжении всего дня и всей ночи, действует быстро, улучшает качество жизни^A[30–32]. Дезлоратадин применяют у детей с 2 до 12 лет по 2,5 мг 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг 1 раз в сутки.

В плане уменьшения выраженности симптомов аллергического ринита антигистаминные препараты менее эффективны, чем интраназальные ГК, и сопоставимы с кромонами, или даже превосходят их. Наиболее эффективно профилактическое применение антигистаминных препаратов (перед контактом с аллергеном). Добавление к терапии интраназальными ГК антигистаминных препаратов оправдано при сопутствующем аллергическом конъюнктивите и атопическом дерматите.

Интраназальные антигистаминные препараты (азеластин) эффективны при лечении сезонного и круглогодичного аллергического ринита. При их применении возможны жжение в носу, горький и металлический привкус во рту.

- Азеластин применяют у детей старше 5 лет в форме назального спрея по 1 инсталляции 2 раза в день.

Кромоны

Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем интраназальные ГК, но более эффективна, чем плацебо, в лечении аллергического ринита [24,33]. Препарат применяют у детей с аллергическим ринитом лёгкого течения в форме назальных спреев по 1–2 инсталляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Кромоглициевая кислота — препарат первого выбора у детей до 3 лет, второго выбора — у детей старше 3 лет. При назначении кромоглициевой кислоты необходим частый режим дозирования, что иногда негативно сказывается на комплаентности. Частота применения может быть снижена через 2–3 нед после начала лечения. Наиболее эффективно профилактическое применение препарата (перед контактом с аллергенами). Побочные эффекты (раздражение слизистой оболочки носа, чиханье, неприятный вкус) обычно выражены минимально.

Комбинированная терапия

Для пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания или при неэффективности начальной терапии возможно назначение комбинированной терапии, которая может включать интраназальные ГК или кромоглициевую кислоту в сочетании с антигистаминными препаратами второго поколения. При достижении положительного эффекта один из компонентов терапии следует отменить.

Деконгестанты

Интраназальные сосудосуживающие препараты (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) для лечения аллергического ринита применять не рекомендуется, так как через 3–7 дней их использования развивается тахифилаксия, которая проявляется рикошетным отёком слизистой оболочки носа. При длительном применении препаратов этой группы развивается медикаментозный ринит. Допустимо применение сосудосуживающих препаратов у больных с выраженной заложенностью носа перед назначением интраназальных ГК в течение не более 1 нед.

Увлажняющие средства

Данная группа препаратов способствует увлажнению и очищению слизистой оболочки носа. Следует помнить, что некоторые препараты этой группы содержат консервант бензалкониум хлорид, который вызывает явления медикаментозного ринита [8–10].

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Этот метод лечения заключается в введении возрастающих доз аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. Применяют для лечения сезонного аллергического ринита (при сенсibilизации к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав) и круглогодичного ринита (при сенсibilизации к клещам домашней пыли)^А[34–37], менее эффективен при сенсibilизации к аллергенам животных и плесени. АСИТ проводят при неэффективности элиминационных мероприятий и медикаментозной терапии или при наличии нежелательных побочных эффектов от фармакотерапии. Применяют у детей старше 5 лет. Продолжительность лечения составляет от 3 до 5 лет. АСИТ проводят по индивидуально составленной схеме, под контролем врача-аллерголога. Пациенты, получающие аллерген парентерально, должны находиться под наблюдением врача в течение 30–60 мин после инъекции (возможное время развития побочных реакций). Применение АСИТ для лечения аллергического ринита, вызванного сенсibilизацией к клещам домашней пыли, предотвращает развитие сенсibilизации к другим аллергенам и развитие бронхиальной астмы.

Хирургическое лечение

Показания [7]:

- необратимые формы гипертрофии носовых раковин, развившиеся на фоне аллергического ринита;
- истинная гиперплазия глоточной миндалины, существенно нарушающая носовое дыхание;
- аномалии внутриносовой анатомии;
- патология придаточных пазух носа (кисты, хронический гнойный процесс), которая не может быть устранена иным путём.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Аллергический ринит

- Предоставление подробной информации об элиминационных мероприятиях.
- Ознакомление с современными методами терапии и возможными побочными эффектами.
- Ознакомление с различными мерами профилактики обострений аллергического ринита (предсезонная профилактика, перед предполагаемым контактом с аллергеном).
- Проведение аллергошкол, предоставление методических материалов и пособий.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Пациента следует направить к специалисту (аллерголог, ЛОР врач) в следующих случаях.

- Неэффективность пероральной/интраназальной лекарственной терапии.
- Среднетяжёлые и тяжёлые персистирующие симптомы.
- Необходимость проведения кожного тестирования/РАСТ для идентификации причинно-значимых аллергенов с целью выполнения элиминационных мероприятий и решения вопроса о проведении АСИТ.
- Наличие сопутствующих заболеваний, таких как атопический дерматит, бронхиальная астма, хронический/рецидивирующий риносинусит.
- Любые тяжёлые аллергические реакции, вызывающие беспокойство ребёнка и родителей [8–10].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Кратность наблюдения больного с аллергическим ринитом:

- педиатр: при обострении по клиническим показаниям, в основном 1 раз в 5–7 дней; вне обострения — 1 раз в 6 месяцев;
- аллерголог: вне обострения — 1 раз в 3–6 месяцев [7].

ПРОГНОЗ

Своевременная и правильно проведенная комплексная терапия, включающая элиминацию аллергенов, АСИТ и фармакотерапию, позволяет устранить все симптомы аллергического ринита и предотвратить развитие осложнений и формирование бронхиальной астмы [6].

Список литературы

1. *Ильина Н.И.* Аллергический ринит // *Consilium medicum.* — 2000. — № 2(8). — С. 338–344.
2. *Ревакина В.А.* Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей // *Лечащий врач.* — 2001. — № 3. — С. 22–27.
3. *Ревакина В.А.* Эффективность антигистаминного препарата нового поколения Телфаст в лечении детей с аллергическим ринитом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002. — № 1(2). — С. 100–101.

4. *Ёлкина Т.А.* Клинико-эпидемиологическая характеристика аллергозов верхних дыхательных путей у школьников города Новосибирска // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 2000. — 36 с.

5. *Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренкова С.В.* Аллергические риниты у детей и подростков Восточной Сибири. Распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой // Российская ринология. — 1998. — №4. — С. 4–10.

6. *Чучалин А.Г.* Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания, руководство для практикующих врачей. — 2004.

7. Аллергический ринит у детей: Пособие для врачей. — М., 2002. — С. 68–70.

8. *Baker J.R.* (ed.). Primer on Allergic and Immunologic Diseases (4th Ed.). JAMA, 1997; 278 (22): 1799-2034.

9. *Stroebel R., Graft D., Takahashi M. et al.* Health Care Guideline: Rhinitis. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2000. [www.icsi.org/guidelst.htm#guidelines] Evidence based guideline and algorithms for treatment of allergic and non-allergic rhinitis.

10. *Dykewicz M.S., Fineman S., Nicklas R. et al.* Diagnosis and Management of Rhinitis: Parameter Documents of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma, & Immunology. Annals of Allergy, Asthma, and Immunology, 1998; 81 (Part II): 463-468.

11. *Bernstein I.L., Storms W.W.* Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann. Allergy Asthma. Immunol. 1995; 75:543.

12. *Linna O., Kokkonen J., Lukin M.* A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. Acta Paediatr. 1992; 81:100.

13. *Togias A., Proud D., Kagey-Sobotka A. et al.* Cold dry air (CDA) and histamine (HIST) induce more potent responses in perennial rhinitis compared to normal individuals. J. Allergy. Clin. Immunol. 1991; 87:148.

14. *Settipane R.A., Lieberman P.* Update on nonallergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86:494.

15. *Jacobs R.L., Freedman P.M., Boswell R.N.* Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. J. Allergy Clin. Immunol. 1981; 67:253.

16. *Warner J.A.* Controlling indoor allergens. Pediatr. Allergy Immunol. 2000; 11:208-19.

17. *McDonald L.G., Tovey E.* The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90:599–608.

18. *Terreehorst I., Hak E., Oosting A.J., Tempels-Pavlica Z.* Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:237.

19. *Kalra S., Owen S.J., Hepworth J., Woodcock A.* Airborne house dust mite antigen after vacuum cleaning [letter]. *Lancet* 1990;336:449.

20. *Woodfolk J.A., Hayden M.L., Miller J.D., Rose G., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.* Chemical treatment of carpets to reduce allergen: a detailed study of the effects of tannic acid on indoor allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994;94:19–26.

21. *Custovic A., Green R., Fletcher A., Smith A., Pickering C.A., Chapman M.D. et al.* Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:94–8.

22. *Green R., Simpson A., Custovic A., Faragher B., Chapman M., Woodcock A.* The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999;54:484–8.

23. *Wood R.A., Chapman M.D., Adkinson N.F. Jr, Eggleston P.A.* The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989;83:730–4.

24. *Grossman J., Banov C., Bronsky E.A., Nathan R.A., Pearlman D., Winder J.A., Ratner P.H., Mendelson L., Findlay S.R., Kral K.M. et al.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis, *Cochrane Library*, 1993; Vol. 92, 594–9.

25. *Mandl M., Nolop K., Lutsky B.N.* Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1997, Vol. 79; 3; 237–245. *Cochrane library*.

26. *Hebert J.R., Nolop K., Lutsky B.N.* Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex(TM)) in seasonal allergic rhinitis: An active- and placebo-controlled study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, Vol. 51, 8; 569–576. *Cochrane library*.

27. *Fokkens W.J., Cserhati E., dos Santos J.M., Praca F., van Zanten M., Schade A., Simon G.* Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002 Sep. Vol. 89(3):279–84. *Cochrane library*.

28. *Stuck B., Hummel T., Hecksteden K., Czajkowski J., Klimek L., Huttenbrink K.B., Hormann K.* Mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergologie*, 2003, Vol. 26, Issue 5, P. 196–201, Cochrane library.

29. *Wahn U., Meltzer E.O., Finn A.F. Jr., Kowalski M.L., Decosta P., Hedlin G., Scheinmann P., Bachert C., Rosado Pinto J.E., Baena-Cagnani C., Potter P., Simons F.E., Ruuth E.* Fexofenadine is efficacious and safe in children (aged 6-11 years) with seasonal allergic rhinitis.[erratum appears in *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003 Jul;112(1):71]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2003 Apr. Vol. 111; 4; 763–9.

30. *Corren J., Salmun L.M.* Quality of life in patients with seasonal allergic rhinitis is improved by desloratadine (abstract). *Allergy*. 2000;55 (suppl 63): 191. Abstract 676.

31. *Heithoff K., Meltzer E.O., Mellars L., Salmun L.M.* Desloratadine improves quality of life in patients with seasonal allergic rhinitis. (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: S383-S384. Abstract 1121.

32. *Salmun L.M., Lorber R., Danzing M., Staudinger H.* Efficacy and safety of desloratadine in seasonal allergic rhinitis (abstract). *Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: S384. Abstract 1123.

33. *Van Bavel J., Findlay S.R., Hampel F.C. Jr. et al.* Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154:2699.

34. *Weber R.W.* Immunotherapy with allergens. *JAMA* 1997; 278: 1881.

35. *Li J.T.* Immunotherapy for allergic rhinitis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2000; 20:383.

36. *Leynadier F., Banoun L., Dollois B. et al.* Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Exp. Allergy*. 2001; 31:988.

37. *Walker S.M., Pajno G.B., Lima M.T. et al.* Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: A randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107:87.

38. *Dykewicz M.S., Fineman S., Skoner D.P. et al.* Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81:478.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит (атопическая экзема, синдром атопической экземы/дерматита) — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, которое в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и приводит к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. Атопический дерматит в детском и взрослом возрасте представляется единой болезнью, несмотря на то, что в дальнейшем, возможно, будут выделены генетические подтипы, имеющие различные варианты экспрессии [1].

Атопический дерматит в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями [1].

МКБ-10: L20 Атопический дерматит.

Аббревиатуры: РАСТ — радиоаллергосорбентный тест; МГК — местные глюкокортикоиды; УФ — ультрафиолетовое (облучение).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость заболевания возросла за последние 3 десятилетия и составляет в развитых странах, по мнению разных авторов, 10–15% у детей в возрасте до 5 лет и 15–20% у школьников. Причины увеличения заболеваемости неизвестны. С другой стороны, в некоторых сельскохозяйственных регионах Китая, Восточной Европы и Африки уровень заболеваемости остаётся на прежнем уровне [11,17,23].

Установлено, что атопический дерматит развивается у 81% детей, если больны оба родителя, у 59% — если болен только один из родителей, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, и у 56% — если болен только один из родителей [2].

ПРОФИЛАКТИКА

Назначение гипоаллергенной диеты (исключение из рациона питания коровьего молока, яиц или других потенциально аллергенных продуктов) беременным из группы риска по рождению ребёнка с аллергической патологией не снижает риска развития atopических заболеваний у ребёнка, более того, назначение подобной диеты может негативно сказаться на нутритивном статусе как беременной, так и плода^A[4].

Соблюдение гипоаллергенной диеты женщиной из группы риска по рождению ребёнка с аллергическими заболеваниями во время грудного вскармливания может снизить риск развития atopического дерматита у ребёнка^A[4]. Соблюдение гипоаллергенной диеты во время лактации матерью ребёнка, страдающего atopическим дерматитом, может уменьшить тяжесть течения заболевания^A[4].

Не существует достоверных доказательств, что исключительно грудное вскармливание, ограничение контакта с аэроаллергенами и/или раннее введение прикорма оказывают влияние на риск развития atopического дерматита^A[6], однако исключительно грудное вскармливание на протяжении первых 3 мес жизни может отсрочить развитие atopического дерматита у предрасположенных детей в среднем на 4,5 года^D[5].

Приём матерью во время беременности и лактации, а также обогащение рациона ребёнка первого полугодия жизни *Lactobacillus sp.* снижает риск раннего развития atopических болезней у предрасположенных детей^A[6,7,8].

При невозможности исключительно грудного вскармливания в первые месяцы жизни у предрасположенных детей рекомендуют использование гипоаллергенных смесей, частичных или полных гидролизатов, хотя убедительных данных об эффективности их профилактического влияния в настоящее время нет^C[22].

Данные, касающиеся влияния элиминационных мероприятий (использование специальных постельных принадлежностей и чехлов для матрасов, вакуумных пылесосов для уборки, акарицидов) на течение atopического дерматита, противоречивы, однако в 2 исследованиях подтверждено значительное уменьшение тяжести симптомов atopического дерматита у детей с сенсibilизацией к клещам домашней пыли при снижении концентрации клещей в окружающей среде^A[6,9,10].

СКРИНИНГ

В рутинном порядке скрининг не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации атопического дерматита нет. В меморандуме Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) — «Пересмотренная номенклатура аллергических болезней» (2001) — для обозначения кожных реакций гиперчувствительности, сопровождающихся экземой, предложен термин «Синдром атопической экземы/дерматита», как наиболее точно отвечающий представлениям о патогенезе этого заболевания. Синдром атопической экземы/дерматита может быть:

- аллергическим:
 - ◇ ассоциированным с IgE;
 - ◇ не ассоциированным с IgE;
- неаллергическим [13].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика атопического дерматита основывается преимущественно на клинических данных, объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, в настоящее время не существует. Обследование включает тщательный сбор анамнеза, оценку распространённости и тяжести кожного процесса, оценку степени психологической и социальной дезадаптации и влияния заболевания на семью пациента.

Диагностические критерии

Впервые диагностические критерии атопического дерматита были разработаны в 1980 г. (Hanifin, Rajka); согласно этим критериям для установления диагноза атопического дерматита необходимо наличие как минимум 3 из 4 основных критериев и 3 из 23 дополнительных. В дальнейшем диагностические критерии неоднократно пересматривались и в 2003 г. Американской Академией дерматологии на Согласительной конференции по атопическому дерматиту у детей были предложены следующие критерии [11].

Основные критерии (должны присутствовать):

- зуд;
- экзема (острая, подострая, хроническая):
 - ◇ с типичными морфологическими элементами и локализацией, характерной для определённого возраста (лицо, шея и разгибательные поверхности у детей первого года жизни и старшего возраста; сгибательные поверхности, пах и подмышечные области — для всех возрастных групп);
 - ◇ с хроническим или рецидивирующим течением.

Второстепенные критерии (наблюдают в большинстве случаев, необходимы для постановки диагноза):

- дебют в раннем возрасте;
- наличие атопии:
 - ◇ отягощённый семейный анамнез по атопии или наличие атопических болезней у пациента;
 - ◇ наличие специфических IgE-АТ;
- ксероз.

Добавочные критерии (помогают заподозрить атопический дерматит, но являются неспецифическими и не могут быть использованы для установления диагноза в научных или эпидемиологических исследованиях):

- атипичный сосудистый ответ (в том числе бледность лица, белый дермографизм);
- фолликулярный кератоз, усиление кожного рисунка ладоней, ихтиоз;
- изменения со стороны глаз, периорбитальной области;
- другие очаговые изменения (в том числе периоральный, периаурикулярный дерматит);
- лихенификация, пруриго [11].

Клиническая картина [28]

Клиническая картина зависит от возраста ребёнка.

- У детей первого года жизни выделяют 2 типа течения заболевания.
 - ◇ Себорейный тип характеризуется наличием чешуек на волосистой части головы, которые появляются уже в первые недели жизни, либо протекает как дерматит в области кожных складок. В дальнейшем возможна трансформация в эритродермию.
 - ◇ Нумулярный тип возникает в возрасте 2–6 мес и характеризуется появлением пятнистых элементов с корочками; характерная локализация — щёки, ягодицы и/или конечности. Также часто трансформируется в эритродермию.
- Дошкольный возраст: у 50% детей, страдающих детской экземой, кожные проявления нивелируются к 2 годам жизни. У оставшейся половины характерная локализация процесса — кожные складки.
- Школьный возраст: характерная локализация — кожные складки. Отдельная форма атопического дерматита в этом возрасте — ювенильный ладонно-подошвенный дерматоз, при котором кожный патологический процесс локализуется на ладонях и стопах. Для этой формы атопического дерматита характерна сезонность: обострение симптомов в холодное время года и ремиссия в лет-

ние месяцы. При наличии дерматита стоп необходимо помнить, что дерматофитии у детей наблюдают очень редко. Атопический дерматит с локализацией в области ягодиц и внутренней поверхности бёдер обычно появляется в возрасте 4–6 лет и сохраняется в подростковом возрасте [12].

Для оценки тяжести клинических симптомов в настоящее время наиболее широко используют шкалы *SCORAD* (*Scoring Atopic Dermatitis*), *EASY* (*Eczema Area and Severity Index*), *SASSAD* (*Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score*). В нашей стране широкое распространение получила шкала *SCORAD* (рисунок), которая учитывает распространённость кожного процесса (А), интенсивность клинических проявлений (В) и субъективных симптомов (С).

А. Распространённость кожного процесса — площадь поражённой кожи (%), которую рассчитывают по правилу «девятки» (см. рис., в скобках указана площадь поверхности для детей до 2 лет). Для оценки также можно использовать правило «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи).

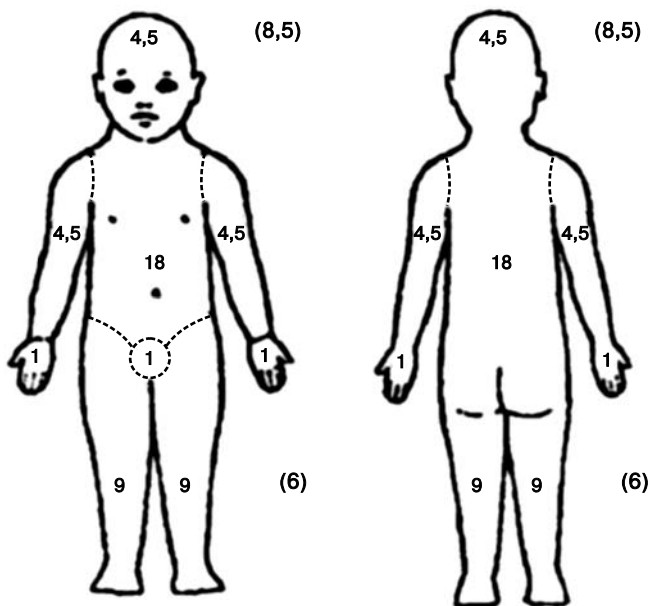
В. Для определения интенсивности клинических проявлений подсчитывают выраженность 6 признаков (эритема, отёк/папулы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов (0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко; дробные значения не допускаются). Оценку симптомов проводят на участке кожи, где они максимально выражены. Общая сумма баллов может быть от 0 (кожные поражения отсутствуют) до 18 (максимальная интенсивность всех 6 симптомов). Один и тот же участок поражённой кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов.

С. Субъективные симптомы — зуд кожных покровов и нарушения сна — оценивают у детей старше 7 лет. Пациенту или его родителям предлагается указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки, соответствующую, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушений сна, усреднённую за последние 3 сут. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться от 0 до 20.

Общую оценку рассчитывают по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$. Общая сумма баллов по шкале *SCORAD* может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления атопического дерматита).

Лабораторные и инструментальные исследования

- Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови (тест не является диагностическим).



A: Распространённость	Укажите площадь поражения (%)	
-----------------------	-------------------------------	--

B: Интенсивность	Общий балл
------------------	------------

C: Субъективные симптомы
Зуд + нарушение сна
<input type="text"/>

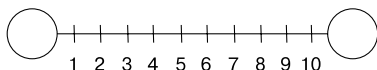
Критерий	Выраженность (балл)			
	0	1	2	3
Эритема				
Отёк/папула				
Корки/мокнутие				
Экскориации				
Лихенификация				
Сухость кожи*				

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

* Сухость кожи оценивается вне очагов островоспалительных изменений и участков лихенификаций

Способ расчёта
$A/5 + 7B/2 + C$
<input type="text"/>

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



Зуд (от 0 до 10)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	0	
Нарушение сна	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Атопический дерматит

Рисунок. Шкала SCORAD для оценки степени тяжести атопического дерматита.

- Кожные тесты (прик-тест, скарификационные кожные пробы, внутрикожные пробы) выявляют IgE-опосредованные аллергические реакции, их проводят при отсутствии острых проявлений атопического дерматита у больного. Приём антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов снижает чувствительность кожных рецепторов и может привести к получению ложноотрицательных результатов, поэтому эти препараты необходимо отменить за 72 ч и 5 сут соответственно до предполагаемого срока исследования [3].
- Назначение элиминационной диеты и провокационный тест с пищевыми аллергенами обычно проводят для подтверждения диагноза пищевой аллергии, особенно к злаковым и коровьему молоку [12].
- Определение аллергенспецифических IgE-АТ в сыворотке крови (РАСТ, ИФА и др.) предпочтительно для пациентов:
 - ◇ с ихтиозом, распространёнными кожными проявлениями;
 - ◇ принимающих антигистаминные препараты или трициклические антидепрессанты;
 - ◇ с сомнительными результатами кожных тестов или при отсутствии корреляции клинических проявлений и результатов кожных тестов;
 - ◇ с высоким риском развития анафилактических реакций на определённый аллерген при проведении кожного тестирования.

РАСТ — альтернативный метод выявления аэроаллергенов, но в подавляющем большинстве случаев пищевой аллергии прик-тест является более достоверным [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Атопический дерматит необходимо дифференцировать с чесоткой, себорейным дерматитом, аллергическим контактным дерматитом, ихтиозом, псориазом, иммунодефицитными состояниями (синдром Вискота—Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии E) [14].

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Аллерголог: для установления диагноза, проведения аллергологического обследования, назначения элиминационной диеты, установления причинно-значимых аллергенов, подбора и коррекции терапии, диагностики сопутствующих аллергических заболеваний, обучения пациента.

- Дерматолог: для установления диагноза, проведения дифференциальной диагностики с другими кожными заболеваниями, подбора и коррекции местной терапии, обучения пациента.
- Консультация дерматолога и аллерголога также необходима в случае плохого ответа на лечение МКГ или антигистаминными препаратами, наличия осложнений, тяжёлого или персистирующего течения заболевания (длительное или частое применение сильных МКГ, см. ниже табл., обширное поражение кожи [20% площади тела или 10% с вовлечением кожи век, кистей рук, промежности], наличие у пациента рецидивирующих инфекций, эритродермии или распространённых эксфолиативных очагов)[3].
- Диетолог: для составления и коррекции индивидуального рациона питания.
- Гастроэнтеролог: для диагностики и лечения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта.
- ЛОР: выявление и санация очагов хронической инфекции.
- Психоневролог: при выраженном зуде, поведенческих нарушениях.
- Медицинский психолог: для проведения психотерапевтического лечения, обучения технике релаксации, снятия стресса и модификации поведения.

Таблица. Классификация МКГ по степени активности

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
IV (очень сильные)	Клобетазол (клобетазола пропионат) 0,05% крем, мазь (I класс США)
III (сильные)	Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,005% мазь (III класс США) Бетаметазон (бетаметазона дипропионат) 0,05% мазь, крем (I–III классы США)
II (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат) 0,05% мазь, крем (V класс США) Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,05% крем (IV класс США) Гидрокортизон (гидрокортизона бутират) 0,1% мазь, крем (V класс США) Мометазон (мометазона фуруат) 0,1% мазь, крем, лосьон (IV класс США) Триамцинолон (триамцинолона ацетонид) 0,1% мазь (IV класс США) Метилпреднизолона ацепонат 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия
I (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона гидрохлорид) 1%, 2,5% крем, мазь (VII класс США) Преднизолон

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения атопического дерматита рекомендовано эпизодическое применение МГК в комбинации со смягчающими средствами для быстрого уменьшения симптомов заболевания. В любом периоде заболевания, в том числе и в период ремиссии, применяют смягчающие и увлажняющие средства. Препараты выбора для купирования симптомов обострения и поддерживающей терапии — местные иммуномодуляторы [1].

Цели лечения

Полное излечение пациента невозможно [1]. Необходимо:

- уменьшение выраженности симптомов болезни;
- обеспечение длительного контроля над заболеванием путём предотвращения или снижения тяжести обострений;
- изменение естественного течения заболевания [1].

Показания к госпитализации

- Обострение атопического дерматита, сопровождающееся нарушением общего состояния.
- Распространённый кожный процесс, сопровождающийся вторичным инфицированием.
- Рецидивирующие кожные инфекции.
- Неэффективность стандартной противовоспалительной терапии.
- Проведение аллергологического обследования.

Немедикаментозное лечение

Режимные мероприятия должны быть направлены на исключение или сведение к минимуму воздействия факторов, которые могут спровоцировать обострение заболевания:

- микробное обсеменение и инфекции;
- стрессы;
- нарушение гидролипидного слоя эпидермиса (ксероз);
- неблагоприятные факторы окружающей среды, в том числе поллютанты, контактные, ингаляционные и пищевые аллергены;
- химические раздражители (в том числе мыло);
- чрезмерное потоотделение;
- контактные раздражители (в том числе шерсть) [11].

Диета. Менее чем у 10% детей с атопическим дерматитом сопутствующая пищевая аллергия или пищевая непереносимость является провоцирующим фактором^D[35], поэтому элиминационные диеты оказывают благоприятное влияние на течение заболевания

лишь у небольшой группы детей с атопическим дерматитом^D[35]. Рацион питания подбирают каждому пациенту индивидуально на основании данных анамнеза и результатов аллергологического обследования. «Вечных» диет для детей не существует [12]. Исключение из рациона куриных яиц снижает тяжесть течения атопического дерматита у детей первых лет жизни, имеющих положительную IgE-сенсibilизацию к куриному яйцу, однако достоверных доказательств эффективности исключения из рациона других продуктов не существует^A[6]. Такие пищевые добавки, как рыбий жир, масло огуречника аптечного, масло примулы вечерней, традиционно используют для лечения и профилактики атопического дерматита, однако достоверных данных об их терапевтической эффективности нет^A[6]. Препараты цинка, пиридоксин, витамин E, мультивитаминные комплексы также традиционно применяют в комплексной терапии атопического дерматита, но доказательств их влияния на снижение тяжести заболевания не получено^A[6].

Фототерапию (УФ-облучение) применяют у пациентов с распространёнными кожными проявлениями, устойчивыми к стандартной терапии.

- Использование комбинации широкого спектра УФА/УФВ предпочтительнее, чем только широкого спектра УФВ^A[6].
- Лечение высокими дозами УФА1 (длина волны 340–400 нм), по сравнению с терапией ГК, значительно лучше снижает тяжесть проявлений атопического дерматита, в то же время монотерапия УФА1 и монотерапия ГК эффективнее, чем УФА/УФВ-терапия^A[6].
- PUVA-терапия (приём псоралена в сочетании с УФА-фототерапией) эффективна для лечения тяжёлых форм атопического дерматита у детей старше 12 лет^C[6].

Биорезонансная терапия: рандомизированных контролируемых исследований эффективности этого метода воздействия не проводили [22].

Психотерапия: для лечения атопического дерматита наиболее предпочтительны групповое психотерапевтическое воздействие, обучение техникам релаксации, снятия стресса и модификации поведения^D[6].

Лекарственная терапия

Местная терапия

Увлажняющие и смягчающие средства входят в стандартную терапию атопического дерматита, обладают ГК-сберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания^A[6]. К этой группе ЛС относят индифферент-

ные кремы, мази, лосьоны, масляные ванны, а также ванны с добавлением различных смягчающих и увлажняющих кожу компонентов.

В связи с тем, что у пациентов с атопическим дерматитом нарушена барьерная функция кожи, необходимо проведение вспомогательной базисной терапии, заключающейся в регулярном нанесении средств для увлажнения кожи. Смягчающие средства поддерживают кожу в увлажнённом состоянии и могут уменьшать зуд. Их следует наносить регулярно, не менее 2 раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, даже в те периоды, когда симптомы заболевания отсутствуют [1].

Мази и кремы более эффективно восстанавливают повреждённый гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. Максимальная продолжительность их действия составляет 6 ч, поэтому аппликации увлажняющих средств должны быть частыми^D[11]. Каждые 3–4 нед необходима смена увлажняющих средств для предотвращения явлений тахифилаксии^D[12].

Местные глюкокортикоиды (МГК) — препараты первой линии для лечения атопического дерматита^A[5]. В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжительности лечения, количеств и концентрации используемых МГК для лечения атопического дерматита^D[6].

- Не существует чётких доказательств преимущества нанесения МГК 2 раза в сутки по сравнению с однократным нанесением^C[22], исходя из этого положения, в качестве первого этапа терапии оправдано назначение однократных аппликаций МГК для всех пациентов с атопическим дерматитом^D[22].
- Назначение коротких курсов (~3 дней) сильнодействующих МГК у детей столь же эффективно, как и длительное применение (~7 дней) слабых МГК^A[6,29]. Положение, что применение разведённых МГК снижает частоту появления побочных эффектов, при сохранении противовоспалительной активности препарата, не подтверждается данными рандомизированных контролируемых исследований^C[22].
- При достижении контроля над симптомами заболевания МГК можно применять интермиттирующим курсом (обычно 2 раза в неделю) в сочетании с увлажняющими средствами для поддержания ремиссии заболевания, но лишь в том случае, если длительная терапия МГК оправдана волнообразным течением заболевания^A[6,30]. Применение местных комбинированных препаратов ГК и антибиотиков не имеет преимуществ перед МГК^A[5].
- Возможные местные побочные эффекты терапии МГК (стрии, атрофия кожи, телеангиоэктазии) ограничивают возможность длитель-

ного применения этой группы препаратов^A[6]. Проблема развития тахифилаксии при применении МГК не изучена^P[6]. Подавление гипоталамо-гипофизарной системы на фоне терапии МГК связано с чрескожной абсорбцией гормона и возможно у пациентов с тяжёлым течением заболевания и в возрасте младше 2 лет [31,32,33].

МГК, в зависимости от способности вызывать спазм сосудов кожи, степень которого коррелирует с их противовоспалительным эффектом, а также от концентрации действующего вещества и лекарственной формы препарата, принято делить на классы активности (в Европе выделяют I–IV классы, в США — I–VII), объединённые в 4 группы (см. табл.):

- очень сильные (класс I в США, класс IV в Европе);
- сильные (класс II и III в США, класс III в Европе);
- средние (класс IV и V в США, класс II в Европе);
- слабые (класс VI и VII в США, класс I в Европе).

Ниже в тексте применена Европейская классификация активности МГК.

Общие рекомендации по использованию МГК у детей следующие.

- При тяжёлых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с МГК III класса, для обработки кожи лица возможно использование МГК II класса в разведении.
- Для рутинного применения при локализации поражений на туловище и конечностях рекомендуются МГК I или II классов, на лице — I класса.
- Не следует применять МГК IV класса у детей до 14 лет [3,34].

Топические ингибиторы кальциневрина (местные иммуномодуляторы) включают такролимус (не зарегистрирован на территории Российской Федерации) и пимекролимус (1% крем)*. Пимекролимус — нестероидный препарат, клеточно-селективный ингибитор воспалительных цитокинов. Подавляет синтез воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и тучными клетками (интерлейкины 2, 4, 10, интерферон гамма) путём угнетения транскрипции генов провоспалительных цитокинов. Подавляет высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками, что приводит к предотвращению зуда, покраснения и отёка. Обеспечивает длительный контроль над заболеванием при применении в начале периода обострения. Доказана эффективность пимекролимуса при атопическом дерматите^A[6]. Доказано, что применение пимекролимуса безопасно, эффективно уменьшает тяжесть симптомов атопического дерматита у детей с лёгким и среднетяжёлым течением заболевания^A[6]; препарат пре-

* Элидел (пимекролимус, 1% крем), Новартис Фарма.

дотвращает прогрессирование заболевания, снижает частоту и тяжесть обострений, уменьшает потребность в применении МГК [1,25,26,27]. Пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция; не вызывает атрофии кожи^A[6]. Может применяться пациентам с 3 месяцев на всех участках тела, включая лицо, шею и кожные складки, без ограничения по площади применения.

Учитывая механизм действия, нельзя исключить возможность местной иммуносупрессии, однако у пациентов, применяющих пимекролимус, риск развития вторичных кожных инфекций ниже, чем у пациентов, получающих МГК [1]. Пациентам, использующим топические ингибиторы кальциневрина, рекомендуют минимизировать экспозицию естественного солнечного света и искусственных источников облучения, а в солнечные дни использовать солнцезащитные средства после нанесения препарата на кожу [1,11].

Препараты дёгтя эффективны для лечения atopического дерматита^C[6] и в некоторых случаях могут служить альтернативой МГК и ингибиторам кальциневрина. Однако их косметический эффект ограничивает широкое применение. Следует помнить о теоретическом риске канцерогенного эффекта дериватов дёгтя, что основано на исследованиях профессиональных заболеваний у лиц, работающих с компонентами дёгтя.

Местные антибиотики эффективны у пациентов с подтверждённой бактериальной инфекцией кожи^A[6].

Антисептики широко применяют в комплексной терапии atopического дерматита^D, однако доказательств их эффективности, подтверждённых рандомизированными контролируруемыми исследованиями, нет [6,22].

Системная терапия

Антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток

- Доказательства эффективности антигистаминных препаратов (с седативным действием и без такового) для лечения atopического дерматита недостаточны^A[6,22]. Антигистаминные препараты с седативным действием можно рекомендовать пациентам при значительном нарушении сна, вызванном зудом, сопутствующих аллергической крапивнице или риноконъюнктивите^A[6]. Эффективность антигистаминных препаратов, не обладающих седативным действием, для лечения atopического дерматита не доказана^A[6]. Таким образом, оснований для рутинного применения антигистаминных препаратов при atopическом дерматите нет [22].
- Эффективность при atopическом дерматите кетотифена и пероральных форм кромоглициевой кислоты в рандомизированных контролируемых исследованиях не доказана [22].

Антибактериальная терапия

Кожа пациентов с атопическим дерматитом в очагах патологического процесса и вне таковых часто колонизирована *S. aureus*^A[6]. Местное и системное применение антибактериальных препаратов временно снижает степень колонизации *S. aureus* [6]. При отсутствии клинических симптомов инфицирования системное применение антибактериальных препаратов оказывает минимальный эффект на течение атопического дерматита [6].

Системное назначение антибиотиков может быть оправданным у пациентов с подтверждённой бактериальной инфекцией кожи^A[6]. Длительное применение антибиотиков для других целей (например, для лечения устойчивых к стандартной терапии форм заболевания) не рекомендуется [11].

Системная иммуномодулирующая терапия

Применяют в качестве «третьей линии терапии» в случаях тяжёлого течения атопического дерматита, рефрактерного к стандартной терапии местными средствами.

- Циклоспорин эффективен для лечения тяжёлых форм атопического дерматита, но его токсичность, наличие большого количества побочных эффектов ограничивают применение препарата^A[6]. Короткие курсы циклоспорина обладают значительно меньшим кумулятивным эффектом по сравнению с длительной терапией (приём препарата в течение 1 года)^C[24]. Начальная доза циклоспорина 2,5 мг/кг/день, разделяется на 2 приёма в сутки и принимается внутрь. С целью снижения вероятности побочных эффектов суточная доза не должна превышать 5 мг/кг/сутки.
- Азатиоприн: существуют ограниченные доказательства эффективности препарата при лечении тяжёлых форм атопического дерматита у подростков, применение данного ЛС ограничивает его высокая токсичность^B[6,25].
- Системные ГК: короткие курсы лечения преднизолоном (перорально) или триамцинолоном (внутримышечно) используют для купирования тяжёлых обострений атопического дерматита. Однако побочные эффекты, возможность усиления симптомов заболевания после отмены препарата, кратковременность эффекта ограничивают применение этого метода лечения у подростков, тем более у детей младшего возраста. Системное применение ГК не может быть рекомендовано для рутинного использования. Рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность этого метода лечения, нет, несмотря на его длительное применение [6,11].

- Левамизол, известный своим иммуномодулирующим действием, применяют для лечения атопического дерматита в некоторых странах, однако доказательства эффективности препарата в современной литературе ограничены [22].

Аллергенспецифическая иммунотерапия

При атопическом дерматите этот метод лечения не применяют, однако он может быть эффективен при сопутствующей бронхиальной астме, аллергическом риноконъюнктивите.

Альтернативные методы лечения

Нет никаких данных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность гомеопатии [6,22].

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Пациента следует обучить:

- правилам ухода за кожей;
- правильному использованию увлажняющих средств, МГК и других местных препаратов.
- ограничению контакта с неблагоприятными факторами внешней среды.

Общие рекомендации для больного атопическим дерматитом следующие [3,11].

- Что необходимо делать.
 - ✧ Максимально ограничивать контакт с факторами внешней среды, вызывающими обострение заболевания.
 - ✧ Коротко стричь ногти.
 - ✧ В период обострения спать в хлопчатобумажных носках и перчатках.
 - ✧ Использовать мыло и моющие средства с увлажняющим эффектом. Водные процедуры должны быть кратковременными (5–10 мин), в тёплой (не горячей) воде.
 - ✧ Стирать новую одежду перед ношением.
 - ✧ Носить просторную одежду из чистого хлопка.
 - ✧ Для стирки использовать жидкие, а не порошковые моющие средства.
 - ✧ При стирке одежды и постельных принадлежностей использовать минимальное количество кондиционера для белья, после чего бельё необходимо дополнительно прополоскать.
 - ✧ В жаркую погоду пользоваться кондиционером для воздуха в помещении.
 - ✧ Свести к минимуму контакт с аллергенами, вызывающими обострение заболевания, а также с раздражающими веществами.

- ◇ В солнечную погоду пользоваться солнцезащитными кремами, не вызывающими контактного раздражения кожи.
- ◇ После плавания в бассейне необходимо принять душ и нанести крем или мазь с жировой основой.
- ◇ Полностью выполнять назначения лечащего врача.
- **Что не надо делать.**
 - ◇ Использовать спиртосодержащие средства гигиены.
 - ◇ Использовать средства с антимикробными компонентами без рекомендации лечащего врача.
 - ◇ Носить грубую и тяжёлую одежду.
 - ◇ Загорать.
 - ◇ Участвовать в спортивных состязаниях, так как это вызывает интенсивное потоотделение и сопровождается тесным контактом кожи с одеждой.
 - ◇ Слишком часто принимать водные процедуры.
 - ◇ Во время мытья интенсивно тереть кожу и использовать для мытья приспособления более жёсткие, чем мочалка из махровой ткани.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Обучение пациента, коррекция местной и системной терапии.

ПРОГНОЗ

Первые симптомы обычно появляются в раннем возрасте, а в 50% случаев диагноз устанавливают к 1-му году жизни [1]. Атопический дерматит имеет волнообразное рецидивирующее течение: у 60% детей симптомы со временем полностью исчезают, а у остальных сохраняются или рецидивируют в течение всей жизни [18].

Предположительно, дети, заболевшие атопическим дерматитом на 1-м году жизни, имеют лучший прогноз заболевания [19]. Тем не менее в целом, чем раньше дебют и чем тяжелее протекает заболевание, тем выше шанс его персистирующего течения, особенно в случаях сочетания с другой аллергической патологией [20]. Доказано наличие патофизиологической связи между тяжёлым атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом [20,21].

Атопический дерматит оказывает существенное влияние на качество жизни детей [15]. По степени негативного влияния на качество жизни атопический дерматит превосходит псориаз и сравним с такими серьёзными состояниями, как дебют сахарного диабета [16].

Список литературы

1. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br. J. Dermatol.* 2003 May;148 Suppl. 63:3–10.
2. Leung D. Pathogenesis of atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104 (Suppl.). — P. 99–108.
3. *The Allergy Report.* The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2000.
4. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004.
5. Smethurs D., Macfarlane S. Atopic eczema. *Clinical Evidence* 2002, 1785–1803.
6. *Guidelines of Care for Atopic Dermatitis* *J. Am. Acad. Dermatol.*
7. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357(9262):1076–1079.
8. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1):119–121.
9. Ricci G., Patrizi A., Specchia F. et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(2):379–384.
10. Friedmann P.S., Tan B.B. Mite elimination—clinical effect on eczema. *Allergy.* 1998; 53(48 Suppl):97–100.
11. *Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis* *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49:1088–95.
12. *Atopic dermatitis in children: clinical picture and diagnosis* EBM Guidelines 2000.
13. *A revised nomenclature for allergy.* An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813–824.
14. Shaw J.C. Atopic dermatitis. *UpToDate* December 29, 2003.
15. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y., Dykes P.J. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index // *Br. Dermatol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 104–110.
16. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A. et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost // *Arch. Dis. Child.* — 1997. — Vol. 76. — P. 159–162.

17. *Hanifin J.M.* Epidemiology of Atopic Dermatitis // Immunol. Allergy CM NA. — 2002. — Vol. 22. — P. 1–24.

18. *Graham-Brown R.A.C.* Atopic dermatitis: Predictions, expectations and outcomes // Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 45. — P. 561–563.

19. *Vickers C.F.H.* The natural history of atopic eczema // Ada Derm Venereal (Suppl.)(StocWi). — 1980. — Vol. 92. — P. 13–5.

20. *Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. et al.* Atopic Dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — Vol. 28. — P. 965–970.

21. *Leung D.Y., Soter N.A.* Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 44 (Suppl. 1). — P. S1–S12.

22. *Hoare C., Li Wan Po A., Williams H.* Systematic review of treatments for atopic dermatitis // Health. Technol. Assess. — 2000. — Vol. 4. — P. 1–191.

23. *Atopic eczema in primary care.* MeReC Bulletin vol. 14 number 1, 2003.

24. *Harper J.I., Ahmed I., Barclay G. et al.* Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br. J. Dermatol. 2000; 142(1):52–58.

25. *Kapp A., Papp K., Bingham A. et al.* Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug // Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 110. — P. 277–284.

26. *Meurer M., Folster Hoist R., Wozel G. et al.* Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study // Dermatology. — 2002. — Vol. 205. — P. 271–277.

27. *Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. et al.* Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children // Pediatrics. — 2002. — Vol. 110 (el.).

28. *Atopic dermatitis in children: clinical picture and diagnosis EBM.* Guidelines, 2000.

29. *Thomas K.S., Armstrong S., Avery A. et al.* Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. BMJ. 2002; 324(7340):768.

30. *Hanifin J.T., Gupta A.K., Rajagopalan R.* Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. Br. J. Dermatol. 2002; 147(3):528–537.

31. *Matsuda K., Katsunuma T., Iikura Y. et al.* Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85(1):35–39.

32. *Friedlander S.F., Hebert A.A., Allen D.B.* Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(3):387–393.

33. *Tan M.H., Lebwohl M., Esser A.C. et al.* The penetration of 0.005% fluticasone propionate ointment in eyelid skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(3):392–396.

34. *Friedmann P.S.* Allergy and the skin. II – Contact and atopic eczema. Clinical review.

35. *Ross St. C. Barnetson, Maureen Rogers.* Childhood atopic eczema *BMJ.* 2002;324:1376–9.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей [1], которое проявляется:

- полной или частичной обратимой обструкцией дыхательных путей, возникающей вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отёка слизистой оболочки, инфильтрации подслизистой оболочки воспалительными клетками, гиперсекреции слизи, утолщения базальной мембраны;
- эпизодами кашля, свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди, которые, как правило, бывают связаны с воздействием специфических триггерных факторов и возникают преимущественно в ночное время или ранним утром;
- гиперреактивностью дыхательных путей.

МКБ: J45 Астма; **J46** Астматический статус [*status asthmaticus*].

Аббревиатуры: БА — бронхиальная астма; ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 с; ИГК — ингаляционные ГК; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор; ЛС — лекарственные средства.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БА — наиболее распространённое заболевание детского возраста, частота которого в США составляет 5–12% [2]. Чаще болеют мальчики, чем девочки (6% по сравнению с 3,7%), однако с наступлением пубертатного периода частота заболевания становится одинаковой у обоих полов [2]. БА чаще наблюдают у городских жителей, чем у сельских (7,1% и 5,7% соответственно) [3]. Заболевание тяжелее протекает у детей из семей с низким социальным статусом [4].

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика

Первичная профилактика направлена на предотвращение возникновения заболевания у лиц из группы высокого риска. В настоящее

время не существует пренатальных мероприятий, которые можно было бы порекомендовать для первичной профилактики БА [5].

Постнатальная профилактика предусматривает проведение следующих мероприятий.

- Следует поощрять грудное вскармливание, его преимущества включают защитный эффект относительно возникновения свистящих хрипов в раннем возрасте [6,7].
- Курящих родителей детей необходимо предупредить о побочных воздействиях курения на ребёнка, в т.ч. об увеличении частоты возникновения свистящих хрипов в грудном возрасте; им необходимо оказать адекватную поддержку в процессе отказа от курения^B [8–13]. Воздействие табачного дыма как пренатально, так и постнатально, оказывает неблагоприятное влияние на течение заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией^A [5].

Вторичная профилактика

Мероприятия по вторичной профилактике ориентированы на детей, у которых доказано наличие сенсibilизации, но симптомов БА ещё нет. Это дети из групп риска, для формирования которых рекомендовано использование следующих факторов (признаков, характеризующих высокий риск развития БА):

- Семейный анамнез БА или аллергии (риск БА до 50%, особенно если наследственность отягощена по линии матери).
- Наличие у ребёнка других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, риск БА — 10–20%).
- Повышение уровня общего IgE более 30 МЕ/мл в сочетании с выявлением специфических IgE-АТ к белкам коровьего молока/куриного яйца, к аэроаллергенам более 0,35 МЕ/мл (у ребёнка с atopическим дерматитом или аллергическим ринитом риск возрастает до 70%).

В целях вторичной профилактики БА в группах риска предлагается превентивная терапия цетиризином (ЕТАС, X). Единственное доказанное профилактическое противоаллергическое действие показано в исследовании ЕТАС, продемонстрировавшем, что назначение цетиризина в дозе 0,25 мг/кг/сут в течение 18 мес детям из группы высокого риска (с отягощённым алергоанамнезом и кожными проявлениями аллергии) с бытовой или пылевой сенсibilизацией приводит к снижению частоты бронхообструкции с 40 до 20%. В других более ранних исследованиях (X) была установлена протективная роль специфической иммунотерапии в группах риска, однако наиболее значительное эпидемиологическое исследование («Preventive Allergy Treatment Study») ещё не завершено.

Третичная профилактика направлена на уменьшение воздействия провоцирующих факторов для улучшения контроля БА и уменьшения потребности в лекарственной терапии.

Элиминационный режим

Соблюдение элиминационного режима может способствовать уменьшению тяжести течения уже существующего заболевания. Частый контакт с аллергенами у сенсibilизированных пациентов способствует усилению симптомов БА, бронхиальной гиперреактивности, ухудшению функции лёгких [14–16].

Из аллергенов, с которыми человек контактирует в быту, следует выделить аллергены клещей домашней пыли, животных (имеющих шерсть или мех), тараканов и грибов.

■ Мероприятия для уменьшения воздействия аллергенов клещей домашней пыли.

- ✦ Необходимо надевать непроницаемое покрытие на матрасы, подушки и одеяла^B [17,18].
- ✦ Ковры или ковровые покрытия следует заменить на линолеум или деревянные полы либо паркет [19].
- ✦ Все постельные принадлежности нужно еженедельно стирать в горячей (55–60 °С) воде [20].
- ✦ Ковры необходимо обрабатывать акарицидами и/или таниновой кислотой [21].
- ✦ Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [22].
- ✦ Мягкие игрушки нужно стирать в горячей воде или периодически замораживать [23,24]. Применение домашних ионизаторов воздуха не приводит к уменьшению выраженности симптомов БА [25].
- ✦ Необходимо устранить очаги плесени и не допускать высокой влажности в квартире в течение всего года.

■ Мероприятия для уменьшения контакта с аллергенами домашних животных.

- ✦ Не следует пускать животное в спальню или основную жилую комнату [26].
- ✦ Нужно заменить ковры или ковровые покрытия на линолеум или деревянные полы либо паркет.
- ✦ Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [27].
- ✦ Даже после полного удаления животных из дома может пройти много месяцев, прежде чем концентрация аллергена снизится до приемлемых величин [28].

- Заселение квартиры тараканами — важная причина аллергической сенсibilизации, особенно в городских домах [29]. Однако мероприятия по борьбе с тараканами оказывают лишь частичный эффект [30].

Пищевая аллергия редко является фактором обострения БА, главным образом, у детей раннего возраста.

Риск аллергической сенсibilизации у детей увеличивает пассивное курение [31,32]. Оно также повышает частоту и тяжесть симптоматики у детей, страдающих БА. Всем пациентам с БА и родителям детей с БА следует воздерживаться от курения^В.

Важным в плане профилактики БА является ограничение контакта с поллютантами внутри и вне помещений. Адекватная вентиляция и вытяжные устройства позволяют снизить концентрацию оксидов азота, угарного и углекислого газа, бытовых аэрозолей. Для ограничения воздействия летучих эфирных соединений не следует проводить ремонт помещений в присутствии больных детей или допускать их в только что отремонтированные квартиры. Необходимо помнить, что иногда в результате погодных и атмосферных условий создаются периоды особо интенсивного загрязнения атмосферного воздуха, когда более предпочтительным является нахождение дома в чистом, хорошо кондиционируемом помещении.

Пищевые факторы, как триггеры БА, могут быть актуальными в группе детей раннего возраста или у больных с пыльцевой сенсibilизацией. Из питания больных должны быть исключены все продукты, являющиеся причиной обострения болезни, после проведения элиминационно-провокационных тестов. Подлежат полному исключению из применения лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, в связи с их способностью запускать особые механизмы аллергии, которые могут привести к тяжёлым и угрожающим жизни обострениям БА. Важным является анамнестическое выявление аллергии на пенициллин с последующим исключением этой группы препаратов ввиду угрозы развития анафилактических реакций.

Одной из причин обострений и неконтролируемого тяжёлого течения БА могут быть частые вирусные респираторные инфекции, а также сопутствующие риносинуситы. В связи с этим полезной может быть ежегодная противогриппозная вакцинация, хотя доказательных данных относительно этих рекомендаций недостаточно.

СКРИНИНГ

Всем детям старше 5 лет с рецидивирующими свистящими хрипами нужно проводить:

- спирометрию;
- пробы с бронхолитиком, физической нагрузкой;
- пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация тяжести БА по клиническим признакам (следует учитывать количество дневных симптомов в день/неделю, количество ночных симптомов в неделю, кратность применения бета2-адреномиметиков короткого действия, значения ПСВ или ОФВ₁ и суточные колебания ПСВ (вариабельность).

- **Степень 1: интермиттирующая БА.**
 - ◇ Симптомы возникают реже 1 раза в неделю.
 - ◇ Короткие обострения.
 - ◇ Ночные симптомы возникают не чаще 2 раз в месяц.
 - ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных величин.
 - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ $< 20\%$.
- **Степень 2: лёгкая персистирующая БА.**
 - ◇ Симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день.
 - ◇ Обострения могут влиять на физическую активность, сон.
 - ◇ Ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц.
 - ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных величин.
 - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ — 20–30%.
- **Степень 3: персистирующая БА средней тяжести.**
 - ◇ Симптомы возникают ежедневно.
 - ◇ Обострения могут влиять на физическую активность и сон.
 - ◇ Ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю.
 - ◇ Ежедневный приём ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия.
 - ОФВ₁ или ПСВ от 60 до 80% от должных величин.
 - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$.
- **Степень 4: тяжёлая персистирующая БА.**
 - ◇ Симптомы возникают ежедневно.
 - ◇ Частые обострения.
 - ◇ Частые ночные симптомы
 - ◇ Ограничение физической активности
 - ОФВ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должных величин.
 - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$.

Наличие хотя бы одного признака тяжести состояния позволяет определить ребёнка в данную категорию.

Дети с интермиттирующим течением БА, но с тяжёлыми обострениями должны получать терапию, как при персистирующей БА средней тяжести.

У детей с любой степенью тяжести, даже с интермиттирующей БА, могут быть тяжёлые обострения.

Такой тип классификации, основанный на степени тяжести, важен в ситуации, когда необходимо решить вопрос о стартовой терапии при оценке состояния пациента.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие детали.

- Наличие атопического дерматита, аллергического риноконъюнктивита либо отягощённый семейный анамнез по БА или другим атопическим заболеваниям.
- Наличие хотя бы одного из следующих симптомов:
 - ◇ кашель, усиливающийся преимущественно в ночное время;
 - ◇ рецидивирующие свистящие хрипы;
 - ◇ повторные эпизоды затруднённого дыхания;
 - ◇ рецидивирующее чувство стеснения в грудной клетке.
- Появление или усиление симптомов:
 - ◇ в ночное время;
 - ◇ при контакте с:
 - животными;
 - химическими аэрозолями;
 - клещами домашней пыли;
 - пылью;
 - табачным дымом;
 - ◇ при перепадах температуры окружающей среды;
 - ◇ при приёме ЛС (ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы);
 - ◇ при физической нагрузке;
 - ◇ при ОРВИ;
 - ◇ при сильных эмоциональных нагрузках;

При физикальном обследовании необходимо обратить внимание на следующие признаки, характерные для БА.

- Гиперэкспансия грудной клетки.
- Удлинение выдоха или свистящие хрипы при аускультации.
- Сухой кашель.

- Ринит.
- Перiorбитальный цианоз — так называемые аллергические тени (тёмные круги под глазами из-за венозного застоя, возникающего на фоне назальной обструкции).
- Поперечная складка на спинке носа.
- Атопический дерматит.

Следует учитывать, что в стадии ремиссии патологическая симптоматика может отсутствовать (нормальная физикальная картина не исключает диагноза БА).

У детей в возрасте до 5 лет диагноз БА основывается главным образом на результатах клинического обследования. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизода свистящих хрипов, связанных с воздействием триггеров, следует подозревать БА, проводить обследования и дифференциальную диагностику.

Лабораторные и инструментальные исследования

Спирометрия

У детей старше 5 лет необходимо определить $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Спирометрия позволяет оценить степень обструкции, её обратимость и вариабельность, а также тяжесть течения заболевания. При оценке показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ важно учитывать этнические особенности и возрастные градации. При нормальной функции лёгких отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ составляет более 80%, а у детей, возможно, более 90%. Любые значения ниже приведённых могут предполагать бронхиальную обструкцию. В пользу диагноза БА также свидетельствует увеличение $ОФВ_1$, по крайней мере на 12% после ингаляции бронхолитика либо в ответ на пробную терапию ГК [33].

Пикфлоуметрия

Пикфлоуметрия (определение пиковой скорости выдоха) — важный метод диагностики и последующего контроля за лечением БА. Последние модели пикфлоуметров относительно недороги, портативны, выполнены из пластика и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях с целью ежедневного объективного мониторинга течения БА. При оценке показателей ПСВ у детей обязательно учитывают рост ребёнка (существуют специальные нормограммы), но более информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального показателя [34]. ПСВ измеряют утром, когда показатель находится на наиболее низком уровне, и вечером перед сном, когда ПСВ обычно наиболее высокая, а в случае применения бронхолитиков — до и после их приёма. Ведение дневников для

записи симптомов, результатов пикфлоуметрии и лечения играет важную роль в стратегии лечения БА. Мониторинг ПСВ может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания [35]. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается, по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГК [36].

Выявление гиперреактивности дыхательных путей

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции лёгких, в постановке диагноза БА могут помочь исследования реакции дыхательных путей на воздействие метахолина, гистамина или физической нагрузки [37]. При диагностике БА эти тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность [38].

У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого теста совместно с определением ОФВ₁ или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА [39].

Лабораторные исследования

Кожные тесты или определение специфических IgE в сыворотке крови мало информативны для диагностики БА, но эти исследования помогают выявить факторы риска и триггеры, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды [40].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику БА чаще всего приходится проводить со следующими заболеваниями.

- Дисфункция голосовых связок (псевдоастма).
- Бронхиолит.
- Аспирация инородного тела или молока у детей грудного возраста.
- Муковисцидоз.
- Первичные иммунодефициты.
- Синдром первичной цилиарной дискинезии.
- Трахео- или бронхомалация.
- Пороки развития сосудов, вызывающие внешнее сдавление дыхательных путей.

- Стеноз или сужение дыхательных путей, связанные с наличием гемангиом или других опухолей, гранулём или кист.
- Облитерирующий бронхолит.
- Интерстициальные заболевания лёгких.
- Застойные пороки сердца.
- Туберкулёз.
- Бронхолёгочная дисплазия.
- Долевая эмфизема.

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание [41].

- Данные анамнеза:
 - ◇ появление симптомов заболевания в возрасте до 2 лет;
 - ◇ респираторный дистресс синдром и/или применение ИВЛ;
 - ◇ неврологическая дисфункция в неонатальном периоде;
 - ◇ отсутствие эффекта от применения бронхолитиков;
 - ◇ свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой;
 - ◇ затруднение глотания и/или рецидивирующая рвота;
 - ◇ диарея;
 - ◇ плохая прибавка массы тела;
 - ◇ сохранение потребности в оксигенотерапии более чем 1 нед после обострения заболевания.
- Физикальные данные:
 - ◇ деформация пальцев рук в виде «барабанных палочек»;
 - ◇ шумы в сердце;
 - ◇ стридор;
 - ◇ очаговые изменения в лёгких;
 - ◇ крепитация при аускультации;
 - ◇ цианоз.
- Результаты лабораторных и инструментальных исследований:
 - ◇ очаговые или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
 - ◇ анемия;
 - ◇ необратимая обструкция дыхательных путей;
 - ◇ гипоксемия.

Показания к консультации других специалистов

- Сомнительный или не уточнённый диагноз.
- Наличие симптомов с рождения или перинатальные заболевания лёгких.
- Неукротимая рвота.
- Тяжёлые инфекции верхних дыхательных путей.
- Персистирующий влажный кашель.

- Наличие в семейном анамнезе необычного заболевания органов грудной клетки.
- Плохое прибавление массы тела.
- Неожиданные клинические находки (очаговые изменения в лёгких, дисфагия, патологический голос или крик, инспираторный стрidor).
- Отсутствие ответа на терапию (особенно при терапии ингаляционными ГК в дозе более 400 мкг/сут или необходимость частого применения пероральных ГК).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения [5, 40]. Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА является комплексным понятием, включающим, согласно рекомендациям *GINA (Global Initiative For Asthma, www.ginasthma.com)*, совокупность следующих показателей.

- Минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале симптомов нет).
- Минимальное количество обострений (или нечастые обострения).
- Отсутствие необходимости в скорой помощи.
- Минимальная потребность в β -адреномиметиках и других препаратах скорой помощи (в идеале не применяют).
- Отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку.
- Циркадные вариации ПСВ менее 20%.
- Нормальная (близкая к нормальной) ПСВ.
- Отсутствие нежелательных лекарственных явлений или их минимальные проявления.

Достижение контроля БА должно быть целью терапии для всех пациентов вне зависимости от степени тяжести. Поскольку некоторые показатели, определяющие контроль БА неоднозначны и открыты для интерпретации, были разработаны более строгие и чёткие характеристики контроля и выделено 2 его уровня (табл. 1). В исследовании GOAL было показано, что при терапии, направленной на достижение полного контроля, у значительной части пациентов (более 40%) возможно достижение полного контроля, а у большинства — достижение хорошего. Поскольку в исследовании GOAL включались дети 12 лет и старше, неизвестно, можно ли экстраполировать полученные данные на младшие возрастные группы.

Показания к госпитализации

- Тяжёлое обострение:

Таблица 1. Критерии контроля БА

Показатели	Контроль заболевания	
	хороший*	полный*
Дневные симптомы	2 и более из приведённых ниже признаков ≤ 2 дней с оценкой по бальной шкале > 1	Все из приведённых ниже признаков Нет
Использование β ₂ -адреномиметика	≤ 2 дней и ≤ 4 раз в сутки	Нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80% от должного значения каждый день	≥ 80% от должного значения каждый день
Пробуждения ночью	Нет	Нет
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты от лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

* Необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении, по меньшей мере, 7 из 8 последовательных недель.

- ❖ затруднённое дыхание в покое, вынужденное положение, речь словами (отказ от еды у младенцев), возбуждение, сонливость или спутанное сознание, брадикардия или одышка (ЧДД более 30 в минуту).
- ❖ Наличие громких свистящих хрипов или их отсутствие.
- ❖ ЧСС более 120 в минуту (у детей грудного возраста более 160 в минуту).
- ❖ ПСВ менее 60% от должной или наилучшей индивидуальной величины, даже после начальной терапии.
- ❖ Истощение ребёнка.
- Отсутствие быстрой и сохраняющейся на протяжении не менее 3 ч явной реакции на бронхолитик.
- Отсутствие улучшения после начала лечения ГК в течение 2–6 ч.
- Дальнейшее ухудшение состояния.
- Социальное неблагополучие.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Симптомы БА и их выраженность зависят от степени бронхиальной обструкции, являющейся следствием текущего или остро разившегося воспаления в слизистой бронхиального дерева, а также бронхиальной гиперреактивности, поэтому препараты, применяе-

мые для терапии БА, направлены на обеспечение проходимости дыхательных путей (препараты, облегчающие симптомы или «средства скорой помощи»), а также на угнетение воспаления и контроль заболевания (препараты базисной терапии).

К средствам базисной терапии относят ЛС с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГК, кромоны, антилейкотриеновые, анти-IgE и антицитокиновые препараты) и длительно действующие бронходилататоры (длительно действующие β_2 -адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Наиболее эффективные средства базисной терапии в настоящее время — ИГК.

К средствам, облегчающим симптомы, относят ингаляционные короткодействующие β -адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры), антихолинэргические препараты, препараты теофиллина с немедленным высвобождением и пероральные короткодействующие β -адреномиметики.

Выбор терапии основывается на тяжести БА, доступности антиастматических препаратов, особенностях системы здравоохранения, соотношении риск/польза от применения препарата, культуре, личных обстоятельствах пациента и его семьи.

- ЛС для контроля заболевания принимают ежедневно длительно для достижения и поддержания контроля БА.
- Препараты неотложной помощи действуют быстро, устраняя бронхоконстрикцию и сопутствующие ей острые симптомы, такие как свистящие хрипы, чувство стеснения в груди и кашель.

Препараты для лечения БА вводят различными путями: пероральным, парентеральным и ингаляционным. Последний предпочтительнее, его основные преимущества следующие.

- Обеспечивает непосредственное поступление ЛС в дыхательные пути.
- Быстрое начало действия. Например, бронхолитики при ингаляционном пути введения начинают действовать гораздо быстрее, чем после приёма внутрь [42,43].
- Снижение системной биодоступности сводит к минимуму побочные эффекты.

При выборе устройства для ингаляции учитывают эффективность доставки ЛС, стоимость/эффективность и удобство применения [44]. У детей применяют три типа устройств для ингаляции: небулайзеры, ДАИ и ДПИ.

Небулайзеры

Существует два типа небулайзеров: компрессорные и ультразвуковые. Их клиническая эффективность практически одинакова [45].

Доставку ЛС с помощью небулайзера осуществляют в течение 5 мин [46]. Небольшой дополнительный эффект достигается при удлинении времени ингаляции от 5 до 10 мин [47]. При обострении тяжёлой БА у всех детей грудного возраста и большинства остальных детей лучше применять небулайзер.

■ *ДАИ* — наиболее широко распространённое устройство для ингаляционного введения бронхолитиков и противовоспалительных препаратов [48,49]. При неправильной технике ингаляции рекомендуют применение ДАИ со спейсером, это способствует быстрому купированию симптомов у детей при обострении БА [50–54]. Использование спейсера значительно снижает депозицию ЛС в полости рта и глотки, улучшает его доставку в лёгкие, снижает количество местных и системных побочных эффектов, особенно при применении ингаляционных ГК [55–57]. Таким образом, применение спейсера рекомендуют всем пациентам, неспособным скоординировать вдох с активацией ингалятора, а также всем пациентам, применяющим ингаляционные ГК через ДАИ. Существуют специализированные спейсеры (бэбихалеры), снабжённые односторонним клапаном, препятствующим потере аэрозоля на вдохе и удерживающим частицы аэрозоля в спейсере на выдохе [58]. Эти спейсеры используют со специальной маской, подобранной по размеру рта, плотно прилегающей к лицу, что позволяет применять их у детей раннего возраста [59]. Назначение бронхолитиков через ДАИ со спейсером также или даже более эффективно, чем доставка этих препаратов через компрессорный небулайзер для купирования острого бронхоспазма у детей [60–75]. Для решения проблемы синхронизации вдоха и ингаляции предложены ДАИ, активируемые вдохом. Для активации ингалятора оказывается достаточной объёмная скорость вдоха 10–25 л/мин. Такие характеристики устройства делают его доступным для большинства больных БА даже при тяжёлой обструкции дыхательных путей.

■ Применение *ДПИ* не требует синхронизации вдоха с активированием ингалятора. Клинический эффект при назначении ЛС через ДПИ и ДАИ одинаковый, даже при назначении бронхолитиков при обострении БА [76]. Более того, местные побочные эффекты возникают реже при назначении ингаляционных ГК через ДПИ [77]. В настоящее время существуют следующие виды ДПИ: Турбухалер, Дискус, Дискхалер, Аэролайзер.

Рекомендации по выбору ингаляционного устройства у детей суммированы в табл. 2.

Таблица 2. Выбор устройства для ингаляции у детей [78,79]

Возрастная группа	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
Младше 4 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–6 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с лицевой маской
Старше 6 лет (ДАИ применяют у детей старше 5 лет)	ДПИ или ДАИ, активируемый дыханием, или ДАИ со спейсером	Небулайзер с мундштуком

Препараты, контролирующие течение заболевания

Кромоны

Кромоглициевую кислоту и недокромил применяют для лечения лёгкой интермиттирующей и персистирующей БА, БА физического усилия у детей [80,81]. Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем ингаляционные ГК [82–89] в отношении клинических симптомов, функции внешнего дыхания, БА физического усилия, гиперреактивности дыхательных путей. Длительная терапия кромоглициевой кислотой при БА у детей по эффективности не отличается значительно от плацебо^A[90–91].

Недокромил, назначенный перед физической нагрузкой, позволяет уменьшить тяжесть и продолжительность вызванной ею бронхоконстрикции [92]. Недокромил так же, как и кромоглициевая кислота, менее эффективен, чем ингаляционные ГК [93–95]. Кромоны противопоказаны при астматическом статусе и приступах БА, когда требуется интенсивная бронходилатационная терапия. Роль кромонов в базисной терапии БА у детей ограничена, особенно у детей дошкольного возраста, в связи с отсутствием доказательств их эффективности. Проведённый в 2000 г. метаанализ не позволил сделать однозначный вывод об эффективности кромоглициевой кислоты как средства базисной терапии БА у детей^B.

При неэффективности кромонов в течение 4–8 нед следует пересмотреть степень тяжести БА и перейти на ингаляционные стероиды.

Ингаляционные глюкокортикоиды

В настоящее время ИГК являются самыми эффективными препаратами для контроля БА, поэтому их рекомендуют для лечения персистирующей БА любой степени тяжести^A[5,96]. У детей школьного возраста поддерживающая терапия ИГК позволяет контролировать симптомы БА, уменьшает частоту обострений и количество госпитализаций, повышает качество жизни, улучшает функцию

внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке^А[97–101]. Применение ИГК у детей дошкольного возраста, страдающих БА, приводит к клинически значимому улучшению результатов оценки состояния здоровья, включая балльную оценку дневного и ночного кашля, свистящего дыхания и одышки, физической активности, применения препаратов неотложного действия и использования ресурсов системы здравоохранения^А[102–106]. В настоящее время ИГК являются единственными препаратами базисной терапии у детей младше 3 лет, эффективность которых доказана исследованиями, проведёнными в течение длительного периода времени^А. У детей применяют следующие ИГК: беклометазон, флутиказон, будесонид (табл. 3, 4).

При длительной терапии ИГК (в средней дозе 450 мкг/сут) никаких побочных эффектов на плотность костной ткани не выявили^А[108–116]. У больных с лёгкой БА применение ИГК в дозе 400 мкг/сут или меньше не влияет на метаболизм костной ткани, однако применение более высоких доз (800 мкг/сут) приводит к торможению как процесса образования кости, так и её деградации^А [117–122].

Применение ИГК в дозе 100–200 мкг/сут не оказывает никаких статистически или клинически значимых побочных эффектов

Таблица 3. Расчётные эквивалентные дозы ИГК, мкг [107]

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон	100–400	400–800	>800
Будесонид	100–200	200–400	>400
Флутиказон	100–200	200–500	>500

Таблица 4. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в зависимости от возраста, мкг

Препарат	Возраст					
	Старше 12 лет	Младше 12 лет	Старше 12 лет	Младше 12 лет	Старше 12 лет	Младше 12 лет
	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
Беклометазон*	200–600	100–400	600–1000	400–800	Более 1000	Более 800
Будесонид	200–600	100–400	600–1200	400–800	Более 1200	Более 800
Флутиказон	100–300	100–200	300–750	200–500	Более 750	Более 500

* Дозы беклометазона на гидрофторалкановой (бесфреоновой) основе в 2 раза ниже.

на рост пациентов [123,124]. Задержка роста может возникнуть при применении любого ИГК, если он назначен в достаточно высокой дозе и доза не соответствует тяжести заболевания [125,126]. Больные БА дети, получающие лечение ИГК, во взрослом возрасте достигают нормальных итоговых показателей роста [127–129].

Лечение ИГК в дозе менее 400 мкг/сут обычно не сопровождается значимым угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей [130–132]. Длительная терапия ИГК детей (в возрасте от 1 года до 15 лет), страдающих БА, также не сопровождалась повышением частоты развития катаракты [133–137]. Клинически проявляющаяся молочница редко становится значительной проблемой у детей, получающих ингаляционные или системные ГК. Применение спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта [138,139].

Системные глюкокортикоиды

Использование пероральных ГК у детей с БА ограничено обострениями, вызванными вирусными инфекциями [140–142]. Несмотря на то, что системные ГК эффективны в отношении БА, необходимо учитывать нежелательные явления при длительной терапии, такие как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, психические расстройства [143,144].

Ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы эффективны для поддержания контроля БА, их применяют в комбинации с ИГК [161] и перед интенсивной физической нагрузкой в тех случаях, когда стандартные начальные дозы не позволяют достичь контроля БА. Эффект этих препаратов сохраняется на протяжении 12 ч.

- Формотерол в виде ингаляций начинает оказывать действие через 3 мин, максимальный эффект развивается через 30–60 мин после ингаляции [162,163].
- Салметерол в виде ингаляций начинает действовать относительно медленно, значимый эффект отмечают через 10–20 мин после ингаляции однократной дозы 50 мкг [164], а эффект сопоставимый с таковым салбутамола развивается через 30 мин [165]. Из-за медленного начала действия салметерол не следует назначать для купирования острых симптомов БА.

Дети хорошо переносят лечение ингаляционными β_2 -адреномиметиками длительного действия даже при продолжительном применении, а их побочные эффекты сопоставимы с таковыми β_2 -адреномиметиков короткого действия (в случае их применения по требованию).

Пероральные β_2 -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы включают лекарственные формы салбутамола и тербуталина длительного действия. Эти препараты могут помочь в контроле ночных симптомов БА. Их можно использовать в дополнении к ИГК, если последние в стандартных дозах не обеспечивают достаточного контроля ночных симптомов [166,167]. Возможные побочные эффекты включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы, тревогу и тремор.

Комбинированные препараты

Комбинация длительно действующего β_2 -адреномиметика и ИГК в низкой дозе более эффективна, чем увеличение дозы последнего [168,169]. Комбинированная терапия салметеролом+ флутиказоном через один ингалятор способствует лучшему контролю БА, чем длительно действующий β_2 -адреномиметик и ИГК в отдельных ингаляторах [170]. На фоне терапии салметеролом+флутиказоном практически у каждого второго пациента можно достичь полного контроля БА. Отмечают значительное улучшение показателей эффективности терапии (ПСВ, ОФВ₁, частоты обострений, качества жизни) [171].

Терапия будесонидом+формотеролом в составе одного ингалятора обеспечивает лучший контроль симптомов БА по сравнению с одним будесонидом у пациентов, у которых ранее ИГК не поддерживали адекватного контроля симптомов [172].

Дозировки и побочные эффекты препаратов для контроля симптомов БА рассмотрены в табл. 5.

Таблица 5. ЛС для контроля симптомов БА

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Кромоглициевая кислота (ДАИ)	(5 мг) По 2–4 ингаляции 3–4 раза в день	Минимальные побочные эффекты. Возможен кашель после ингаляции	Для достижения максимального эффекта может потребоваться 4–6 нед
Кромоглициевая кислота (раствор для ингаляций)	По 20 мг 3–4 раза в день через небулайзер		Необходим частый режим дозирования
Недокромил (ДАИ)	(2мг) По 2–4 ингаляции 2–4 раза в день	Возможен кашель после ингаляции	Некоторые дети не переносят вкус препарата

ИГК Беклометазон (ДАИ) Будесонид (ДПИ)	50, 100, 250 мкг 50, 200 мкг	При применении высоких доз возможно истончение кожи,	Применение спейсера с ДАИ снижает риск развития
Будесонид (Небулайзер) Флутиказон (ДАИ)	250 мкг/1мл, 500 мкг/1 мл 25, 50, 125, 250 мкг Начальная доза зависит от тяжести заболевания; при достижении контроля дозу постепенно снижают (через 2–3 месяца) до минимальной эффективной	экхимозы. Местные побочные эффекты: осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки	кандидоза полости рта
Системные ГК Метилпреднизолон (табл.) Преднизолон (табл.) Преднизон (табл.)	Дозировка при ежедневном приёме для контроля симптомов 0,25–2 мг/кг/сут Короткий курс 1–2 мг/кг/сутки, максимально 60 мг/сутки, 3–10 дней	Увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, истончение кожи, мышечная слабость; возможно обострение вирусных заболеваний	При длительном применении рекомендуют утренний приём ЛС Короткий курс (3–10 дней) эффективен для быстрого достижения контроля БА
Метилксантины Теофиллин (табл., капсулы)	Начальная доза 10 мг/кг/сут, максимальная — 800 мг/сут в 1–2 приёма	Часто — тошнота, рвота. При больших концентрациях в сыворотке возможны тахикардия, аритмии	Часто необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови. На абсорбцию и метаболизм влияет много факторов, в т.ч. лихорадка
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Монтелукаст	6–14 лет: 5 мг перед сном; >15 лет: 10 мг перед сном	При применении зафирлукаста возможно повышение активности трансаминаз печени	Оказывают положительный эффект при добавлении к ГК, но менее значимый, чем β_2 -адреномиметики длительного действия
Зафирлукаст	12 лет 20 мг 2 раза в день		
β_2 -Адреномиметики длительного действия: Формотерол (ДПИ)	> 5 лет: 12 мкг/1 доза 2 раза в сутки > 6 лет: 4,5 мкг/1 доза, 9 мкг/1 доза 1–2 раза в сутки	Возможны тахикардия, головная боль, беспокойство, тремор, гипокалиемия. У ингаляционных β_2 -адреномиметиков побочные эффекты менее выражены	Применяют в дополнение к противовоспалительной терапии. Сочетание с ИГК всегда эффективнее, чем повышение дозы последних
Салметерол (ДАИ)	> 4 лет 25 мкг/1 доза 2 ингаляции 2 раза в день		

Сальбутамол (табл.)	Дети: 3–6 мг/сут, максимальная доза – 8 мг/сут Подростки: 4 мг 1 раз в 12 ч	Также эффективны, как пролонгированные теофиллины
Комбинированные препараты		Аналогичны таковым для отдельных препаратов. Одновременное применение ЛС не вызывает дополнительных побочных эффектов
Салметерол+ флутиказон (ДПИ)	50+100, 50+250, 50+500 мкг	
Салметерол+ флутиказон (ДАИ)	25+50, 25+125, 25+250 мкг	
	Поддерживающая доза зависит от степени тяжести заболевания.	
Формотерол+ будесонид (ДПИ)	>12 лет: 4,5+80; 4,5+160 мкг	

Метилксантины

Теофиллин значительно более эффективен, чем плацебо, в плане контроля симптомов БА и улучшения функции лёгких даже в дозах ниже обычно рекомендуемого терапевтического диапазона^А [152–154]. Однократный приём лекарственной формы теофиллина с замедленным высвобождением в дозе 15 мг/кг перед сном эффективно предотвращает развитие ночных симптомов БА [154], длительная поддерживающая терапия оказывает незначительный эффект при БА физического усилия [155,156]. Дозу теофиллина всегда следует подбирать индивидуально, а при использовании высоких доз необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови за 2 ч перед приёмом следующей дозы [157]. Применение теофиллинов для лечения БА у детей проблематично из-за возможности тяжёлых быстро возникающих (сердечная аритмия, смерть) и отсроченных (нарушения поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов [158–160].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст) можно использовать в качестве альтернативного усиления терапии у детей при среднетяжёлой и тяжёлой БА в тех случаях, когда заболевание недостаточно контролируется применением низких доз ИГК. Несмотря на то что антилейкотриеновые препараты не изучались как средства монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей, GINA (2002) рекомендует их использование как альтернативный

вариант монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей^D. Мнение группы экспертов основано на улучшении функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше) при применении антилейкотриеновых препаратов в случае тяжёлого течения заболевания. Рекомендованные для детей дозы основаны на показателях фармакокинетики, поэтому оптимальная дозировка остаётся неопределённой. Безопасность зафирлукаста у детей младше 12 лет и безопасность и эффективность монтелукаста у детей младше 2 лет не изучены.

При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжёлой [145–147] и среднетяжёлой [148] БА отмечают умеренное улучшение функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше)^B[5]. Зафирлукаст обладает умеренной эффективностью в отношении функции внешнего дыхания у детей 12 лет и старше со среднетяжёлой и тяжёлой БА^A[149–151].

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (ипратропия бромид) при применении отдельно или в комбинации с другими бронходилататорами (в основном β_2 -адреномиметиками) показаны для терапии бронхоспазма, ассоциированного с БА. Однако препараты этой группы в педиатрической практике применяют крайне ограниченно. Несмотря на большое количество исследований, подтвердивших преимущества комбинации антихолинергический препарат + β_2 -адреномиметик по сравнению с монотерапией β_2 -адреномиметиком, данные рандомизированного исследования, сравнившего эффективность этих двух подходов у детей, заставляют сомневаться в абсолютной целесообразности комбинирования антихолинергических препаратов и β_2 -адреномиметиков при терапии тяжёлых обострений.

Безопасность и эффективность ипратропия бромида у детей младше 6 лет не установлены. У детей дошкольного возраста применение ипратропия бромида имеет лишь незначительное влияние на уровень контроля БА, рутинное применение антихолинергических препаратов в дополнение к β_2 -адреномиметикам не оправдано.

Средства неотложной терапии

Ингаляционные β_2 -адреномиметики быстрого действия — самые эффективные из существующих бронхолитиков, их считают препаратами выбора для лечения острого бронхоспазма^A [173, 174].

Таблица 6. Препараты неотложной помощи при БА

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
β_2 -Адреномиметики Сальбутамол (ДАИ)	1 доза — 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день 2,5 мг/2,5 мл	Тахикардия, тремор, головная боль, раз- дражительность	При ингаляционном применении более быстрое начало дей- ствия по сравнению с пероральными фор- мами.
Сальбутамол (Небулайзер) Фенотерол (ДАИ)	1 доза — 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день		При использовании 1 баллончика за 1 месяц можно пред- положить плохой контроль БА, при ис- пользовании 2 бал- лончиков — тяжёлый угрожающий жизни приступ
Фенотерол фл. р-р для небулайзерной терапии	1 мг/1мл		
Антихолинергические препараты:		Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	Более медленное начало действия, применяют при непе- реносимости β_2 -ад- реномиметиков
Ипратропия бромид (ДАИ)	1 доза — 20 мкг По 2–3 ингаляции до 4 раз в день 250 мкг/ 1мл		
Ипратропия бромид фл. р-р для небулай- зерной терапии			
Фенотерол + ипрат- ропия бромид ДАИ	По 2 ингаляции до 4 раз в день	Тахикардия, тремор скелетных мышц, го- ловная боль, раздра- жительность. Мини- мальная сухость и неприятный вкус во рту	
Фенотерол + ипрат- ропия бромид фл р-р для небулайзерной терапии	1–2 мл		
Теofilлины коротко- го действия:			
Аминофиллин (табл.)	150 мг >3 лет по 12– 24 мг/кг/сут	Тошнота, рвота, го- ловная боль, тахикар- дия, нарушения рит- ма	Необходим монито- ринг концентрации теofilлина в сыво- ротке крови

Антихолинергические препараты имеют ограниченную роль в лечении БА у детей. Расширение бронхов после применения ипратропия бромида у детей школьного возраста очень вариабельно, но всегда меньше, чем после применения β_2 -адреномиметика [175]. Основные препараты неотложной помощи при БА приведены в табл. 6.

Комбинация ингаляционного β_2 -агониста быстрого действия и антихолинергического препарата обеспечивает более выраженный

Таблица 7. Определение тяжести обострений БА

Показатель	Лёгкое обострение	Среднетяжёлое обострение	Тяжёлое обострение	Стадия немого лёгкого
Одышка	При ходьбе; может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении	В покое; прекращает принимать пищу	
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Спутанность или заторможенность сознания
ЧДД*	Повышена	Повышена	Высокая (>30/мин)	Парадоксальное дыхание
Участие дополнительной мускулатуры, втяжение надгрудной ямки	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальное торакоабдоминальное движение
Сухие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС*	<100/мин	100–120/мин	>120/мин	Брадикардия
ПСВ	>80%	60–80%	<60%	
P_aO_2	Обычно нет необходимости измерять	>60 мм рт.ст.	< 60 мм рт.ст.	
P_aCO_2	< 45 мм рт.ст.	< 45 мм рт.ст.	> 45 мм рт.ст.	

бронхорасширяющий эффект и должна быть назначена до лечения метилксантинами. Применение комбинации сопровождается снижением потребности в госпитализации.

Принципы диагностики обострений приведены в табл. 7.

Ступенчатый подход к лечению БА

Ступень 1, лёгкая интермиттирующая БА

У больных с лёгкой интермиттирующей формой БА симптоматика возникает только при контакте с аллергеном или триггером, однако в отсутствие контакта симптомы болезни у них полностью отсутствуют, а показатели функции лёгких находятся в пределах нормы. Интермиттирующую форму БА также диагностируют у больных с эпизодами БА физического усилия. Низкая частота появления симптомов и тот факт, что вне обострений показатели функции лёгких нормальные, являются обоснованием для того, чтобы **не** рекомендо-

Таблица 8. Объём базисной терапии у детей 5 лет и старше в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий β_2 -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день

Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теофиллин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Низкие/средние дозы ИГК + длительно действующий ингаляционный β_2 -адреномиметик Средние дозы ИГК + теофиллин с медленным высвобождением	Средние дозы ИГК + пероральный длительно действующий β_2 -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + длительно действующий ингаляционный β_2 -адреномиметик + один или более следующих препаратов при необходимости: теофиллин с медленным высвобождением, антилейкотриеновый препарат пероральный длительно действующий β_2 -адреномиметик, системный ГК	

* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный β_2 -адреномиметик, или теофиллин с немедленным высвобождением.

вать при этой форме БА длительную терапию противовоспалительными препаратами (табл. 8, 9). Нужно купировать только обострения болезни как таковые в зависимости от их тяжести (см. табл. 7).

В качестве средств неотложной помощи используют ингаляционные β_2 -адреномиметики быстрого действия^A. Однако в некоторых случаях лечение по потребности может быть недостаточным, например у физически активных детей, у которых двигательная активность идёт не по запланированному графику. Таким детям можно назначать регулярный приём препаратов для контроля БА (в частности, ИГК)^D.

Таблица 9. Объём базисной терапии у детей младше 5 лет в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий β_2 -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день

Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Ступень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Ступень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теофиллин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Ступень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Средние дозы ИГК	Средние дозы ИГК + теофиллин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + ингаляционный длительно действующий β_2 -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Ступень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + один или более следующих препаратов при необходимости: теофиллин с медленным высвобождением, ингаляционный длительно действующий β_2 -адреномиметик, антилейкотриеновый препарат, системный ГК	

* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный β_2 -адреномиметик, или теофиллин с немедленным высвобождением

Если у пациента необходимость в приёме ЛС появляется чаще одного раза в неделю на протяжении более 3 мес, его следует расценивать как больного с лёгкой персистирующей БА. Дети с интермиттирующей БА, но с тяжёлыми обострениями должны расцениваться как имеющие персистирующую БА средней степени тяжести^D.

Ступень 2, лёгкая персистирующая БА

Препараты выбора у детей любого возраста — ИГК в низких дозах (беклометазон, флутиказон, будесонид)^A (см. табл. 8, 9). В качестве

альтернативных препаратов для контроля БА рассматривают теofilлины замедленного высвобождения^С и кромоны^С. Монотерапия другими препаратами (кроме ГК) менее эффективно контролирует воспалительный процесс, лежащий в основе БА. Если пациент начал длительную терапию с теofilлина медленного высвобождения, кромонов, а симптомы спустя 4 нед лечения всё еще сохраняются, следует назначить ИГК.

Исследования монотерапии β_2 -адреномиметиками длительного действия у детей выявили некоторую эффективность этих препаратов, однако результаты исследований противоречивы. Применение антилейкотриеновых препаратов у детей с лёгкой персистирующей БА не изучалось. У больных с более тяжёлыми формами заболевания препараты этой группы обладают умеренной эффективностью, поэтому можно сделать обобщение, что их можно использовать у некоторых пациентов для контроля БА^Р.

У детей старше 12 лет в качестве стартовой терапии может быть выбрана комбинация ИГК и длительно действующего β_2 -адреномиметика. Как было показано в исследовании GOAL, такой подход способен обеспечить полный контроль БА у большего количества пациентов при меньшей дозе ГК по сравнению с монотерапией ИГК.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, пациенту должен быть доступен ингаляционный β_2 -адреномиметик, для купирования симптомов при необходимости, однако частота его применения не должна превышать 3–4 раз в сутки. Применение симптоматических препаратов более 4 раз в сутки указывает на плохой контроль БА на данной схеме терапии, в таких случаях следует считать, что пациент имеет более тяжёлую степень БА.

Ступень 3, среднетяжёлая персистирующая БА

При среднетяжёлой персистирующей БА симптоматика возникает ежедневно в течение длительного времени или ночью, чаще 1 раза в неделю. Диагноз персистирующей БА средней тяжести ставят пациенту с исходным значением ПСВ до приёма ЛС более 60%, но менее 80% от должного или индивидуального лучшего значения и вариабельностью ПСВ от 20 до 30%. Если течение БА не удаётся контролировать низкими дозами ИГК (ступень 2), то такую БА следует расценивать как персистирующую средней степени тяжести.

Больные со среднетяжёлой персистирующей БА должны ежедневно принимать противовоспалительные препараты, контролирующие течение заболевания (см. табл. 8, 9). Препаратами выбора у детей старше 5 лет являются ИГК (беклометазон, флутиказон, будесонид) в низких/средних дозах и β_2 -адреномиметики длитель-

ного действия, а у детей младше 5 лет — ИГК в средних дозах. Лучше всего в качестве средств усиливающей терапии изучены ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия^В. Кроме того, можно также применять теofilлин медленного высвобождения^В и антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст)^В. Эффективность этих препаратов варьирует у отдельных пациентов, поэтому дополнительную терапию следует выбирать индивидуально.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, у пациента должен быть ингаляционный β_2 -адреномиметик короткого действия, который он должен использовать при необходимости для купирования симптомов, но не чаще 3–4 раз в сутки.

Если контроля БА достичь не удаётся, что выражается более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах или падением ПСВ, следует начать лечение, соответствующее ступени 4.

Ступень 4, тяжёлая персистирующая БА

Терапией первого ряда при тяжёлой персистирующей БА у детей является комбинация ИГК (флутиказон, будесонид) в высоких дозах и ингаляционных длительно действующих β_2 -адреномиметиков (салметерол, формотерол) (табл. 8, 9). С этой целью рекомендованы также препараты комбинированной терапии, так называемые фиксированные комбинации (флутиказон + салметерол, будесонид + формотерол). Клинические исследования показали, что пациентам с неадекватным контролем симптомов дополнительное назначение β_2 -адреномиметика длительного действия к базисной терапии ИГК даёт больший клинический эффект, чем увеличение дозы ИГК в 2 раза и более^А. Хотя ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия лучше всего изучены и наиболее предпочтительны в качестве дополнительной терапии, однако можно использовать теofilлин медленного высвобождения^С, антилейкотриеновые препараты^В. В некоторых случаях на 2–4-х ступенях терапии может потребоваться применение короткого курса системных ГК для быстрого достижения контроля заболевания. По материалам Executive Summary of the NAEP Expert Panel Report (2002), рекомендуемая доза пероральных ГК для короткого курса составляет 1–2 мг/кг/сут (по преднизону) и не должна превышать 60 мг/сут. Длительное лечение пероральными ГК следует начинать в минимально возможных дозах^С, лучше всего в виде однократного приёма утром для сведения к минимуму возможных побочных эффектов. При переводе больных с пероральных ГК на ИГК необходимо наблюдать их на предмет развития симптомов надпочечниковой недостаточ-

ности. Как и всегда, необходимо мониторировать реакцию больного на разных схемах лечения и принимать индивидуальные терапевтические решения. Необходимо помнить, что у больных, получающих комбинированную терапию, снижение интенсивности терапии должно начинаться с уменьшения дозы ИГК примерно на 25% каждые 3 мес. После того как доза ГК составит менее 800 мкг будесонида в сутки (для детей младше 12 лет) или эквивалента, следует отменить дополнительную терапию^D. На этапе уменьшения интенсивности терапии рекомендуется наблюдать пациента не реже 1 раза в 3 месяца.

При тяжёлой БА контроль над симптомами достигается далеко не всегда, в таком случае цель лечения заключается в получении наилучших возможных результатов.

В дополнение к базисной терапии используется β_2 -адреномиметик короткого действия по потребности для облегчения симптомов, но, желательно, не чаще 3–4 раз в сутки.

Ступенчатый подход лечения БА подразумевает увеличение уровня терапии при возрастании степени тяжести заболевания. Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести БА должна основываться на имеющихся клинических признаках и дозах ежедневно принимаемых ЛС (табл. 10). Например, пациенты с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами лёгкой персистирующей БА должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА средней тяжести. То есть при ступенчатом подходе к терапии переход на более

Таблица 10. Классификация тяжести БА по объёму ежедневной базисной терапии и реакции на лечение

Симптомы и функция лёгких на текущей терапии	Текущая ступень лечения		
	Степень 1 (интермиттирующая)	Степень 2 (лёгкая персистирующая)	Степень 3 (персистирующая средней степени тяжести)
Степень 1 (интермиттирующая)	Интермиттирующая	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести
Степень 2 (лёгкая персистирующая)	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая
Степень 3 (персистирующая средней степени тяжести)	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая
Степень 4 (тяжёлая персистирующая)	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая

высокую степень показан в том случае, если контроля не удаётся достичь или контроль теряется на фоне проводимой терапии, причём необходимо быть уверенным, что пациент правильно принимает препараты. Целью лечения является достижение контроля над симптомами болезни с применением наименьшего количества препаратов.

Таким образом, комбинация текущего уровня симптомов и текущей степени лечения даёт возможность установить тяжесть БА для пациента и назначить соответствующее лечение. После того как контроль над заболеванием установлен и поддерживается в течение не менее 3 мес, следует провести попытку уменьшения объёма терапии и определить минимальное лечение, необходимое для сохранения контроля. Если контроль поддерживается не менее 3 мес, степень тяжести должна быть пересмотрена в соответствии с новым лечением.

Ведение больных с обострением бронхиальной астмы

Алгоритм ведения больных с обострением БА рассмотрен в табл. 11.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Обучение пациента подразумевает установление партнёрства между ним, его семьёй и медицинским работником. Хорошее взаимо-

Таблица 11. Ведение больных с обострением БА

Оценить тяжесть ПСВ стойко <80% от наилучшего индивидуального или должного показателя (в течение 2 дней подряд) или больше 70%, если нет ответа на введение бронхолитика. Клинические признаки: кашель, одышка, свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, западение надключичных ямок

Начальная терапия: ингаляционный β_2 -адреномиметик быстрого действия до 3 раз за 1 час

Хороший эффект

Лёгкое обострение, если ПСВ более 80% от должного или наилучшего индивидуального значения. Ответ на β_2 -адреномиметик сохраняется в течение 4 часов: можно продолжать применение β_2 -адреномиметика каждые 3–4 ч в течение 24–48 ч

Обратиться к врачу за дальнейшими рекомендациями

Неполный эффект

Обострение средней тяжести, если ПСВ составляет 60–80% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК; добавить ингаляционный антихолинергический препарат; продолжать применение β_2 -адреномиметика

Немедленно (в этот же день) обратиться к врачу за рекомендациями

Плохой ответ.

Тяжёлое обострение, если ПСВ составляет < 60% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК, немедленно повторить введение β_2 -адреномиметика, добавить ингаляционный антихолинергический препарат

Необходима срочная госпитализация в отделение неотложной помощи

понимание очень важно как основа для дальнейшей хорошей подверженности лечению (комплаентности)^В [176–179]. Пациентов необходимо обучить:

- избегать факторов риска;
- правильно принимать ЛС;
- различать ЛС для контроля заболевания и для купирования симптомов обострения;
- мониторингу симптомов заболевания, ПСВ (у детей старше 5 лет);
- распознавать признаки, предполагающие ухудшение БА, и предпринимать соответствующие действия;
- обратиться за медицинской помощью при необходимости.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Персистирующую БА более эффективно контролировать длительной противовоспалительной терапией, чем лечением только симптомов обострения заболевания.

Существует два подхода для достижения контроля над БА.

- Быстрое достижение контроля путём начала лечения с более высокого уровня (например, короткий курс пероральных ГК и/или применение более высоких доз ИГК в сочетании с β_2 -адреномиметиком длительного действия в дополнение к терапии, соответствующей степени тяжести БА у пациента).
- Начало лечение со ступени, соответствующей степени тяжести заболевания с последующим поднятием на ступень вверх при необходимости.

Первый подход более предпочтителен.

Ступень вверх («step up»): если контроль над заболеванием не достигнут. Улучшение состояния должно наступить в течение месяца (обязательно нужно проверить технику ингаляции ребёнка, комплаентность, исключить факторы риска).

Ступень вниз («step down»): если контроль над заболеванием сохраняется в течение 3 мес; уменьшение количества ЛС и их дозировки (препаратов базисной терапии – примерно на 25%) в соответствии со ступенчатым подходом для достижения минимального объёма лечения, необходимого для сохранения контроля. При комбинированной терапии снижение объёма терапии должно начинаться с ИГК до достижения дозы, эквивалентной 500 мкг по беклометазону, затем может быть рассмотрена возможность отмены второго препарата комбинации.

Терапию необходимо пересматривать каждые 3–6 месяцев (если контроль БА достигнут). Дополнительными и крайне важными ком-

понентами ведения пациентов с БА являются постоянный мониторинг симптомов и ПСВ с ведением дневника самоконтроля и разработка индивидуального плана действий.

Мониторинг симптомов и ПСВ (для детей старше 5 лет, способных выполнять технику пикфлоуметрии) позволяет врачу и пациенту получать более объективную оценку течения заболевания и уровня контроля БА. Индивидуальный план действий, разрабатываемый врачом совместно с пациентом, представляет собой алгоритм действий, которые могут быть выполнены самим пациентом до обращения к врачу, в случае увеличения количества симптомов или значительном падении ПСВ. Эти действия обычно включают (в случае симптоматики лёгкого или среднетяжёлого обострения) удвоение дозы базисного противовоспалительного препарата, начало использования системных ГК, а также рекомендации немедленного обращения за неотложной помощью, если течение заболевания соответствует тяжёлому (среднетяжёлому) обострению.

ПРОГНОЗ

У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих признаков атопии и атопических заболеваний в семейном анамнезе, симптоматика обычно исчезает в дошкольном возрасте и БА в дальнейшем не развивается, хотя могут сохраняться минимальные изменения функции лёгких и бронхиальная гиперреактивность. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) вероятность того, что симптоматика будет сохраняться и в более позднем возрасте, невелика [180–182]. У детей раннего возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном анамнезе и проявлениями атопии риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается [183]. Мужской пол является фактором риска для возникновения БА в препубертатном периоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижению взрослого возраста исчезнет. Женский пол является фактором риска персистенции БА во взрослом возрасте.

Список литературы

1. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report-II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.* US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1997.

2. *Coultas D.B., Samet J.M.* Epidemiology and natural history of childhood asthma. In: *Childhood Asthma — Pathophysiology and Treatment*, Tinkelman, DG, Naspitz, CK (Eds.), second edition, Marcel Dekker, New York, 1993, p. 71–114.

3. *Gergen P.J., Mullally D.I., Evans R. III.* National survey on prevalence of asthma among children in the United States, 1976-1980. *Pediatrics* 1988; 81:1.

4. *Gottlieb D.J., Beiser A.S., O'Conner G.T.* Poverty, race, and medication use are correlates of asthma hospitalization rates. *Chest* 1995; 108:28.

5. *Global Initiative for asthma.* Asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659, 2002.

6. *Gdalevich M., Mimouni D., David M. et al.* Breast feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis and prospective studies. *J. Pediatr.* 2001;139:261-6.

7. *Wright A.I., Holberg C.J., Taussig L.M. et al.* Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56:192-7.

8. *Cook D.G., Stachan D.P.* Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-66

9. *Dezateau C., Stocks G., Dundas I. et al.* Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of the maternal smoking and the genetic predisposition to asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159:403-10.

10. *Gilliland F.D., Berhane K., McConnell R. et al.* Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.

11. *Lodrup Carlsen K.C., Jaakkola J.J., Nafstad P. et al.* In utero exposure to cigarette smoking influences lung function in birth. *Eur. Resp. J.* 1997;10:1774-9.

12. *Lodrup Carlsen K.C., Carlsen K.H., Nafstad P. et al.* Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999;10:89-95.

13. *Young S., Le Scuef P.N., Geelhoed G.C. et al.* The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:1168-73.

14. *Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A. et al.* Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:502-7.

15. *Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J.* Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85:65-74.
16. *Shirrel D., Stein R., Kurzius-Spencer M. et al.* Early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin. Exp. Allergy* 1992; 29:905-11.
17. *Ehnert B., Lau-Schadendorf S., Weber A., Buettner P., Schou C., Wahn U.* Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992;90:135-8.
18. *Carswell F., Birmingham K., Oliver J., Crewes A., Weeks J.* The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children—a double-blind controlled trial. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26:386-96.
19. *Warner J.A.* Controlling indoor allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 11:208-19.
20. *McDonald L.G., Tovey E.* The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90:599-608.
21. *Woodfolk J.A., Hayden M.L., Miller J.D., Rose G., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.* Chemical treatment of carpets to reduce allergen: a detailed study of the effects of tannic acid on indoor allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94:19-26.
22. *Kalra S., Owen S.J., Hepworth J., Woodcock A.* Airborne house dust mite antigen after vacuum cleaning [letter]. *Lancet* 1990; 336:449.
23. *Colloff M.J.* Use of liquid nitrogen in the control of house dust mite populations. *Clin. Allergy* 1986; 16:41-7.
24. *Colloff M.J., Taylor C., Merrett T.G.* The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:1061-6.
25. *Blackhall K., Appleton S., Cates C.J.* Ionisers for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
26. *Custovic A., Green R., Fletcher A., Smith A., Pickering C.A., Chapman MD et al.* Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155:94-8.
27. *Green R., Simpson A., Custovic A., Faragher B., Chapman M., Woodcock A.* The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999; 54:484-8.

28. Wood R.A., Chapman M.D., Adkinson N.F.Jr., Eggleston P.A. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989;83:730-4.

29. Rosenstreich D.L., Eggleston P., Kattan M., Baker D., Slavin R.G., Gergen P. et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1356-63.

30. Eggleston P.A., Wood R.A., Rand C., Nixon W.J., Chen P.H., Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;104:842-6).

31. Strachan D.P., Cook D.G. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53:117-23.

32. Strachan D.P., Cook D.G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-14.

33. Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. American Thoracic Society. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1202-18).

34. UMHS

35. Quackenboss J.J., Lebowitz M.D., Kryzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease/ *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143:323-30.

36. Quanjer P.H., Lebowitz M.D., Gregg I., Miller M.R., Pedersen O.F. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1997; 24 Suppl:2S-8S.

37. Quanjer P.H., Lebowitz M.D., Gregg I., Miller M.R., Pedersen O.F. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1997; 24 Suppl:2S-8S.

38. O'Byrne P. Bronchial challenges by pharmacologic agents. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*, 4th edition. London: Arnold; 2000. P.92-103.

39. Eggleston P.A. Exercise-induced asthma. In: Tinkelman Dg, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. P.429-46.

40. GINA PED GUIDE FINAL, 2003.

41. Canny G.J., Levison H., *Ann Allergy*, 1990; 64:406.

42. Anderson S.D., Rozea P.J., Dolton R., Lindsay D.A. Inhaled and oral bronchodilator therapy in exercise induced asthma. *Aust. N. Z. J. Med.* 1975;5:544-50.

43. *Shaw R.J., Waller J.F., Hetzel M.R., Clark T.J.* Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? *Br. J. Dis. Chest.* 1982; 76:171-6.
44. *Bisgaard H.* Delivery of inhaled medication to children. *J. Asthma* 1997;34:443-67.
45. *Nakanishi A.K., Lamb B.M., Foster C., Rubin B.K.* Ultrasonic nebulization of albuterol is no more effective than jet nebulization for the treatment of acute asthma in children. *Chest.* 1997; 111:1505
46. *O'Callaghan C., Clark A.R., Milner A.D.* Why nebulise for more than five minutes? *Arch. Dis. Child* 1989; 64:1270.
47. *O'Callaghan C., Barry P.W.* The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997; 52 Suppl 2:S31.
48. *Brocklebank D., Wright J., Cates C.* Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corti-costeroids in asthma. *BMJ* 2001; 323:896.
49. *Fink J.B.* Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir Care* 2000; 45:874.
50. *Fink J.B.* Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir Care* 2000; 45:874.
51. *Newman S.P., Newhouse M.T.* Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J. Aerosol Med.* 1996; 9:55.
52. *Konig P.* Spacer devices used with metered-dose inhalers. Break-through or gimmick? *Chest* 1985; 88:276.
53. *Pedersen S.* Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without a tube spacer. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:1328.
54. *Cunningham S.J., Crain E.F.* Reduction of morbidity in asthmatic children given a spacer device. *Chest* 1994; 106:753).
55. *Newman S.P., Newhouse M.T.* Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J. Aerosol Med.* 1996; 9:55.
56. *Toogood J.H., Baskerville J., Jennings B. et al.* Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am. Rev. Respir Dis.* 1984; 129:723.
57. *Kim C.S., Eldridge M.A., Sackner M.A.* Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am. Rev. Respir Dis.* 1987; 135:157.
58. *Rubin B.K., Fink J.B.* Aerosol therapy for children. *Respir Care Clin. N. Am.* 2001; 7:175.

59. *Amirav I., Newhouse M.T.* Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108:389.

60. *Cunningham S.J., Crain E.F.* Reduction of morbidity in asthmatic children given a spacer device. *Chest* 1994; 106:753.

61. *Newman K.B., Milne S., Hamilton C., Hall K.* A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002; 121:1036.

62. *Turner M.O., Patel A., Ginsburg S., FitzGerald J.M.* Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern. Med.* 1997; 157:1736.

63. *Lin Y.Z., Hsieh K.H.* Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch. Dis. Child* 1995; 72:214.

64. *Levitt M.A., Gambrioli E.F., Fink J.B.* Comparative trial of continuous nebulization versus metered-dose inhaler in the treatment of acute bronchospasm. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 26:273.

65. *Leversha A.M., Campanella S.G., Aickin R.P., Asher M.I.* Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J. Pediatr.* 2000; 136:497.

66. *Rubilar L., Castro-Rodriguez J.A., Girardi G.* Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29:264.

67. *Schuh S., Johnson D.W., Stephens D. et al.* Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999; 135:22.

68. *Kerem E., Levison H., Schuh S. et al.* Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J. Pediatr.* 1993; 123:313.

69. *Wildhaber J.H., Devadason S.G., Hayden M.J. et al.* Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23:212.

70. *Williams J.R., Bothner J.P., Swanton R.D.* Delivery of albuterol in a pediatric emergency department. *Pediatr. Emerg. Care* 1996; 12:263.

71. *Benton G., Thomas R.C., Nickerson B.G. et al.* Experience with a metered-dose inhaler with a spacer in the pediatric emergency department. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143:678.

72. *Mandelberg A., Tseheri S., Houry S. et al.* Is nebulized aerosol treatment necessary in the pediatric emergency department? *Chest.* 2000; 117:1309.

73. *Closa R.M., Ceballos J.M., Gomez-Papi A., et al.* Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26:344.

74. *Chou K.J., Cunningham S.J., Crain E.F.* Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1995; 149:201.

75. *Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E.* Nebulized wet aerosol treatment in emergency department—is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler. *Chest.* 1997; 112:1501.

76. *Nana A., Youngchaiyud P., Maranetra N. et al.* Beta 2-agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma. *Respir. Med.* 1998; 92:167.

77. *Selroos O., Backman R., Forsen K.O. et al.* Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids—a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy.* 1994; 49:888

78. *Bisgaard H.* Delivery of inhaled medication to children. *J. Asthma.* 1997;34:443-67

79. *Pedersen S.* Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir. Med.* 1996;90:69-77

80. *Expert Panel Report 2.* Guidelines for the diagnosis and management of asthma. US Department of Health and Human Services, NIH Publication No 97-4051, April 1997.

81. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA).* NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health Publication No. 96-3659A, December 1995.

82. *Price J.F., Weller P.H.* Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir. Med.* 1995;89:363-8.

83. *Kraemer R., Sennhauser F., Reinhardt M.* Effects of regular inhalation of beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *Acta Paediatr. Scand.* 1987;76:119-23.

84. *Ostergaard P., Pedersen S.* The effect of inhaled disodium cromoglycate and budesonide on bronchial responsiveness to histamine and exercise asthmatic children: a clinical comparison. In: Godfrey S, ed. *Glucocorticosteroids in childhood asthma.* 1987. p. 55-65.

85. *Kuzemko J.A., Bedford S., Wilson L., Walker S.R.* A comparison of betamethasone valerate aerosol and sodium cromoglycate in children with reversible airways obstruction. *Postgrad. Med. J.* 1974;50 Suppl 4:53-9S.

86. Ng S.H., Dash C.H., Savage S.J. Betamethasone valerate compared with sodium cromoglycate in asthmatic children. *Postgrad. Med. J.* 1977;53:315-20.

87. Francis R.S., McEnery G. Disodium cromoglycate compared with beclomethasone dipropionate in juvenile asthma. *Clin. Allergy.* 1984; 14:537-40.

88. Sarsfield J.K., Sugden E. A comparative study of betamethasone valerate aerosol and sodium cromoglycate in children with severe asthma. *Practitioner* 1977;218:128-32.

89. Hiller E.J., Milner A.D. Betamethasone 17 valerate aerosol and disodium cromoglycate in severe childhood asthma. *Br. J. Dis. Chest.* 1975;69:103-6.

90. Tasche M.J., Uijen J.H., Bernsen R.M., de Jongste J.C., van Der Wouden J.C. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000; 55:913-20.

91. Van der Wouden J.C., Tasche M.J.A., Bernsen R.M.D., Uijen JHJM, de Jongste J.C., Ducharme F.M. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

92. Spooner C.H., Saunders L.D., Rowe B.H. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;2.

93. Furukawa C.T., Shapiro G.G., Bierman C.W. et al. A double-blind study comparing the effectiveness of cromolyn sodium and sustained-release theophylline in childhood asthma. *Pediatrics.* 1984; 74:453.

94. Holgate S.T. The efficacy and therapeutic position of nedocromil sodium. *Respir. Med.* 1996; 90:391.

95. Grigg C.F. Responders and nonresponders to cromolyn sodium. *Current Issues in Resp. Med.* 1998; 2:2

96. *National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Executive Summary Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002.* National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Publication No. 02-5075, 2002

97. van Essen-Zandvliet E.E., Hughes M.D., Waalkens H.J., Duiverman E.J., Pocock S.J., Kerrebijn K.F. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms children with asthma. The Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146:547-54.

98. *The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1054-63.

99. *Tinkelman D.G., Reed C.E., Nelson H.S., Offord K.P.* Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993;92:64-77.

100. *Price J.F., Weller P.H.* Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir. Med.* 1995;89:363-8.

101. *Meltzer E.O., Orgel H.A., Ellis E.F., Eigen H.N., Hemstreet M.P.* Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *Allergy Clin. Immunol.* 1992;90:2-11

102. *Bisgaard H., Munck S.L., Nielsen J.P., Petersen W., Ohlsson S.V.* Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990;336:649-51.

103. *Noble V., Ruggins N.R., Everard M.L., Milner A.D.* Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch. Dis. Child.* 1992;67:285-8. *Connett G.J., Warde C., Wooler E., Lenney W.* Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch. Dis. Child.* 1993; 69:351-5.

104. *de Blic J., Delacourt C., Le Bourgeois M., Mahut B., Ostinelli J., Caswell C. et al.* Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1996;98:14-20.

105. *Bisgaard H., Gillies J., Groenewald M., Maden C.* The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160:126-31.

106. *Gleeson J.G., Price J.F.* Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ* 1988; 297:163-6.

107. *National Asthma Education and Prevention Program.* Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 1997. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov>.

108. *The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1054-63.

109. *Konig P., Hillman L., Cervantes C., Levine C., Maloney C., Douglass B. et al.* Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J. Pediatr* 1993;122:219-26.

110. *Agertoft L., Pedersen S.* Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:178-83.

111. *Kraemer R., Sennhauser F., Reinhardt M.* Effects of regular inhalation of beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *Acta Paediatr. Scand.* 1987;76:119-23.

112. *Hopp R.J., Degan J.A., Phelan J., Lappe J., Gallagher G.C.* Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 1995;20:189-92.

113. *Kinberg K.A., Hopp R.J., Biven R.E., Gallagher J.C.* Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1994;94:490-7.

114. *Boot A.M., de Jongste J.C., Verberne A.A., Pols H.A., de Muinck Keizer-Schrama S.M.* Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr. Pulmonol.* 1997;24:379-84.

115. *Baraldi E., Bollini M.C., De Marchi A., Zacchello F.* Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir. J.* 1994;7:710-4.

116. *Hopp R.J., Degan J.A., Biven R.E., Kinberg K., Gallagher G.C.* Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 1995;75:143-8

117. *Konig P., Hillman L., Cervantes C., Levine C., Maloney C., Douglass B. et al.* Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J. Pediatr.* 1993;122:219-26.

118. *Martinati L.C., Sette L., Chiocca E., Zaninotto M., Plebani M., Boner A.L.* Effect of beclomethasone dipropionate nasal aerosol on serum markers of bone metabolism in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 1993;23:986-91.

119. *Wolthers O.D., Juul A., Hansen M., Muller J., Pedersen S.* The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Paediatr.* 1995;84:393-7.

120. *Wolthers O.D., Riis B.J., Pedersen S.* Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Pediatr. Pulmonol.* 1993;16:341-6.

121. *Sorva R., Turpeinen M., Juntunen-Backman K., Karonen S.L., Sorva A.* Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1992;90:808-15.

122. *Birkebaek N.H., Esberg G., Andersen K., Wolthers O., Hassager C.* Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch. Dis. Child.* 1995;73:524-7

123. *Allen D.B., Bronsky E.A., LaForce C.F., Nathan R.A., Tinkelman D.G., Vandewalker M.L. et al.* Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J. Pediatr.* 1998;132:472-7.

124. *Price J.F., Russell G., Hindmarsh P.C., Weller P., Heaf D.P., Williams J.* Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1997;24:178-86

125. *The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1054-63.

126. *Doull I.J., Freezer N.J., Holgate S.T.* Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:1715-9

127. *Agertoft L., Pedersen S.* Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1064-9.

128. *Silverstein M.D., Yunginger J.W., Reed C.E., Petterson T., Zimmerman D., Li J.T. et al.* Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997;99:466-74.

129. *van Bever H.P., Desager K.N., Lijssens N., Weyler J.J., Du Caju M.V.* Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr. Pulmonol.* 1999;27:369-75.

130. *The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1054-63.

131. *Goldstein D.E., Konig P.* Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics.* 1983;72:60-4.

132. *Prahl P., Jensen T., Bjerregaard-Andersen H.* Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. Results of serum cortisol, ACTH stimulation test and 24 hour urinary free cortisol excretion. *Allergy* 1987;42:541-4.

133. *The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1054-63.

134. *Goldstein D.E., Konig P.* Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics.* 1983;72:60-4.

135. *Agertoft L., Larsen F.E., Pedersen S.* Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* 1998;12:130-5.

136. *Simons F.E., Persaud M.P., Gillespie C.A., Cheang M., Shuckett E.P.* Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet.* 1993;342:776-8.

137. *Abuekteish F., Kirkpatrick J.N., Russell G.* Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 1995;50:674-6.

138. *Selroos O., Backman R., Forsen K.O., Lofroos A.B., Niemisto M., Pietinalho A. et al.* Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids—a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy.* 1994;49:888-90.

139. *Muns G., Bergmann K.C.* [Local and systemic side effects of inhaled corticosteroids—what is reliable?]. *Pneumologie.* 1993;47:201-8.

140. *Daughjerg P., Brenoe E., Forchhammer H., Frederiksen B., Glazowski M.J., Ibsen K.K. et al.* A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.

141. *Brunette M.G., Lands L., Thibodeau L.P.* Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics.* 1988; 81:624-9

142. *Tal A., Levy N., Bearman J.E.* Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1990;86:350-6.

143. *Szeffler S.J.* Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1991; 88:147.

144. *Milgrom H., Bender B.G.* Psychologic side effects of therapy with corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147:471.

145. *Pearlman D.S., Lampl K.L., Dowling P.J. Jr., Miller C.J., Bonuccelli C.M.* Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin. Ther.* 2000;22:732-47.

146. Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G., Nguyen H.H., Reiss T.F., Seidenberg B.C. et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J. Pediatr.* 1998; 133:424-8.

147. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181-6.

148. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., Le-Souef P., Santanello N. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001;108 (3):1-10.

149. Spector S.L., Smith L.J., Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:618-23.

150. Fish J.E., Kemp J.P., Lockey R.F., Glass M., Hanby L.A., Bonuccelli C.M. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. The Zafirlukast Trialists Group. *Clin. Ther.* 1997;19:675-90.

151. Nathan R.A., Bernstein J.A., Bielory L., Bonuccelli C.M., Calhoun W.J., Galant S.P. et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1998;102:935-42.

152. Katz R.M., Rachelefsky G.S., Siegel S. The effectiveness of the short- and long-term use of crystallized theophylline in asthmatic children. *J. Pediatr.* 1978;92:663-7.

153. Bierman C.W., Pierson W.E., Shapiro G.G., Furukawa C.T. Is a uniform round-the-clock theophylline blood level necessary for optimal asthma therapy in the adolescent patient? *Am. J. Med.* 1988;85:17-20.

154. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin. Allergy.* 1985;15:79-85.

155. Magnussen H., Reuss G., Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1988;81:531-7.

156. Bierman C.W., Shapiro G.G., Pierson W.E., Dorsett C.S. Acute and chronic theophylline therapy in exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics.* 1977;60:845-9.

157. *Hendeles L., Iafrate R.P., Weinberger M.* A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin. Pharmacokinet.* 1984;9:95-135.

158. *Hendeles L., Weinberger M., Szeffler S., Ellis E.* Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J. Pediatr.* 1992; 120:177-83.

159. *Baker M.D.* Theophylline toxicity in children. *J. Pediatr.* 1986; 109:538-42.

160. *Tsiu S.J., Self T.H., Burns R.* Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57. *Ellis E.F.* Theophylline toxicity. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1985;76:297-301.

161. *Walters E.H., Walters J.A.E., Gibson M.D.P.* Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

162. *von Berg A., Berdel D.* Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1989;7:89-93.

163. *Graff-Lonnevig V., Browaldh L.* Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol. *Clin. Exp. Allergy.* 1990; 20:429-32.

164. *Barbato A., Cracco A., Tormena F., Novello A. Jr.* The first 20 minutes after a single dose of inhaled salmeterol in asthmatic children. *Allergy.* 1995;50:506-10.

165. *Simons F.E., Soni N.R., Watson W.T., Becker A.B.* Bronchodilator and bronchoprotective effects of salmeterol in young patients with asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1992;90:840-6.

166. *Kuusela A.L., Marenk M., Sandahl G., Sanderud J., Nikolajev K., Persson B.* Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5-year-old children with asthma. *Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr. Pulmonol.* 2000;29:194-201.

167. *Zarkovic J.P., Marenk M., Valovirta E., Kuusela A.L., Sandahl G., Persson B. et al.* One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. *The Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr. Pulmonol.* 2000;29:424-9.

168. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. et al.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symp-

toms on existing inhaled corticosteroid. Allen and Hanburys Ltd UK Study Group. *Lancet*. 1994; 344:219-224.

169. *Woolcock A., Landback B., Ringdall N. et al.* Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:1481-1488.

170. *Nelson H.S., Chapman K.R., Pyke S.D., Johnson M., Prichard J.N.* Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2003; 112(1):29-36.

171. GOAL 2002.

172. *Zettersrem O., Buhl R., Mellem H. et al.* *Eur Respir J* 2001; 18: 262-8.

173. *Pedersen S.* Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without tube spacer. *N. Engl. J. Med.* 1983;308:1328-30.

174. *Pedersen S.* Treatment of acute bronchoconstriction in children with use of a tube spacer aerosol and a dry powder inhaler. *Allergy.* 1985;40:300-4.

175. *Svenonius E., Arborelius M. Jr., Wiberg R., Ekberg P.* Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols. *Allergy.* 1988;43:252-7.

176. *Hahtela T., Jarvinen M., Kava T., Kiviranta K., Koskinen S., Lehtonen K. et al.* Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:388-92.

177. *Reddel H.K., Salome C.M., Peat J.K., Woolcock A.J.* Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:1320-5.

178. *National Asthma Education and Prevention Program.* Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 1997. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov>.

179. *Asher I., Boner A., Chuchalin A., Custovic A., Dagli E., Haus M. et al.* Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy.* 2000;55:1069-88.

180. *Holgate S.T.* The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999; 402:B2-4.

181. *Rosenthal M., Cramer D., Bain S.H., Denison D., Bush A., Warner J.O.* Lung function in white children aged 4 to 19 years: II—single breath analysis and plethysmography. *Thorax.* 1993;48:803-8.

182. *de Marco R., Locatelli F., Sunyer J., Burney P.* Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A

retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:68-74.

183. *Litonjua A.A., Carey V.J., Weiss S.T., Gold D.R.* Race, socio-economic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatr. Pulmonol.* 1999;28:394-401.

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

КЛАССИФИКАЦИЯ

Инфекция мочевыводящих путей – рост бактерий в мочевом тракте более 10^5 колоний в 1 мл мочи^А [1].

Бактериурия – присутствие бактерий в моче, выделенной из мочевого пузыря.

Асимптоматическая бактериурия – бактериурия, обнаруженная при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребёнка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы.

Острый пиелонефрит – воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции

Острый цистит – воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения.

Хронический пиелонефрит – повреждение почек, проявляющееся фиброзом и деформацией чашечно-лоханочной системы почек в результате повторных атак инфекции мочевыводящих путей (МВП). Как правило, возникает на фоне анатомических аномалий мочевыводящего тракта или обструкции.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточники [2, 3].

Классификация ПМР (по данным микционной цистографии):

I степень – заброс рентгеноконтрастного вещества только в мочеточник;

II степень – заброс рентгеноконтрастного вещества в мочеточник, лоханки и чашечки, но без их расширения и деформации чашечек;

III степень – незначительная или умеренная дилатация и извитость мочеточника, незначительное или умеренное расширение лоханки в сочетании с лёгким сглаживанием острого угла сводов чашечек;

IV степень – умеренная дилатация и извилистость мочеточника, умеренное расширение лоханки и чашечек, полная облитерация

острого угла сводов с сохранностью папиллярных вдавлений в большинстве чашечек;

V степень — выраженная дилатация мочеточников, лоханок и чашечек, папиллярные вдавления в большинстве чашечек не визуализируются.

Рефлюкс-нефропатия — фокальный или диффузный склероз почечной паренхимы, первопричиной которого является ПМР, приводящий к внутрипочечному рефлюксу и повторным атакам пиелонефрита [4, 5].

Классификация рефлюкс-нефропатии (по данным радиоизотопной нефросцинтиграфии):

I тип — не более 2 очагов нефросклероза;

II тип — более 2 очагов нефросклероза с участками нормальной паренхимы между ними;

III тип — генерализованное поражение почечной паренхимы, уменьшение размеров почек;

IV тип — сморщенная почка (сохранение менее 10% функционирующей паренхимы).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

До трёхмесячного возраста инфекция МВП чаще встречается у мальчиков, в более старшем возрасте — у девочек (8 и 2% соответственно) [6]. У мальчиков, подвергшихся операции обрезания, инфекция МВП выявляется ещё реже — в 0,2–0,4% [7].

Фебрильная инфекция МВП [8] у девочек в возрасте до 1 года встречается в 6,5%, 1–2 лет — в 8,1%, у мальчиков — в 3,3 и 1,9% соответственно.

Распространённость инфекции МВП, не сопровождающейся лихорадкой, у детей от 2 мес до 2 лет составляет в среднем около 5% [9].

У 50% девочек отмечается рецидив инфекции в течение года после дебюта, у 75% — в течение 2 лет. У мальчиков рецидивы инфекции встречаются реже, преимущественно на 1-м году жизни [10].

Обструктивная уропатия диагностируется в 0–4% случаев при первом эпизоде инфекции МВП, ПМР — в 8–40% [11].

Рубцовые повреждения почечной паренхимы выявляются у 5–15% детей в течение 1–2 лет после первого эпизода инфекции МВП [12].

В школьном возрасте инфекция МВП встречается у 8% девочек и 2% мальчиков [13].

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В норме МВП стерильны. Наиболее частым возбудителем инфекции мочевыводящей системы у детей во всех возрастных группах является кишечная палочка. При впервые обнаруженной инфекции мочевой системы *Esherichia coli* выявляется в 80% [14].

Среди других возбудителей инфекции МВП выделяют *Proteus mirabilis* (преимущественно у мальчиков — около 30%), *Klebsiella spp.* (преимущественно у детей раннего возраста), *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* обнаруживаются менее чем в 2% случаев [15, 16].

Нарушение пассажа мочи, обусловленное структурными аномалиями мочевыделительной системы, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, а также попаданием в мочевые пути вирулентных микроорганизмов из нижних отделов толстой кишки при нарушении ее моторики, предопределяет развитие инфекции МВП.

СКРИНИНГ

- У детей в период лихорадки без симптомов поражения верхних дыхательных путей делают общий анализ мочи (определение лейкоцитурии, гематурии).
- Всем детям на 1-м году жизни проводят УЗИ почек и мочевого пузыря.

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНАЯ

- Регулярное опорожнение мочевого пузыря и кишечника.
- Достаточное потребление жидкости.
- Гигиена наружных половых органов.

ДИАГНОЗ

Анамнез и физикальное обследование

Диагноз инфекции МВП следует заподозрить на основании данных анамнеза и физикального обследования:

Следует расспросить родителей ребёнка о наличии эпизодов немотивированного повышения температуры (без респираторных симптомов, рвоты, диареи). У детей старше 3 лет необходимо обратить внимание на наличие жалоб на болезненное и/или учащённое мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, боли в животе и в области поясницы. Возможно также изменение цвета (помутнение) и запаха мочи [17–19].

У новорождённых и грудных детей симптомы инфекции МВП неспецифичны: рвота, диарея, потеря массы тела, субфебрилитет [20].

У детей более старшего возраста к основным симптомам инфекции МВП относятся повышение температуры (чаще до фебрильных цифр) без катаральных явлений, рвота, диарея, боли в животе и/или в области поясницы, резкий запах мочи, дизурические явления (учащённое и/или болезненное мочеиспускание, дневное и ночное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание).

Высокая температура нередко является единственным клиническим проявлением инфекции МВП. При остром бактериальном цистите она обычно не превышает 38 °С, температура 38,5 °С и выше – симптом вовлечения в процесс верхних мочевых путей. Учащённое болезненное мочеиспускание, часто наблюдаемое при уретрите и цистите, нехарактерно для детей моложе 1,5–2 лет и обычно отсутствует при пиелонефрите [21–23].

Дополнительно для исключения возможных факторов риска необходимо уточнить наличие следующих анамнестических данных:

- Эпизоды немотивированного повышения температуры.
- Нарушение моторики кишечника (склонность к запорам).
- Регулярность опорожнения мочевого пузыря.

Лабораторные методы

Диагностика инфекции МВП должна быть направлена на выявление главных причин её возникновения: микробного агента и нарушения уродинамики.

Диагноз инфекции МВП основывается на результатах анализа мочи и её посева, которые являются наиболее информативными^С [24].

Правильный сбор мочи для анализа на стерильность:

- У детей, контролирующей мочевой пузырь, собирают утреннюю мочу из средней порции струи (для исключения периуретеральной флоры) в стерильную ёмкость. Рекомендуется перед сбором мочи ребёнка подмыть.
- У детей раннего возраста прикрепляют специальный резервуар для сбора мочи. Посев мочи должен проводиться сразу после её забора.
- Для получения мочи для бактериологического исследования у грудных детей и детей раннего возраста может быть использована надлобковая пункция мочевого пузыря или катетеризация мочевого пузыря.

При различных методах сбора мочи диагностически значимой считается бактериурия^с:

- 1000 микробных единиц/мл — надлобковая пункция мочевого пузыря (вероятность наличия инфекции МВП 99%);
- 10 000 микробных единиц/мл — катетеризация мочевого пузыря (вероятность наличия инфекции МВП 95%);
- 100 000 микробных единиц/мл — сбор мочи при мочеиспускании (троекратно — вероятность наличия инфекции МВП 95%, двукратно — 90%, однократно — 80%).

Характерным лабораторным признаком инфекции МВП является лейкоцитурия. В норме в утренней порции мочи у мальчиков обнаруживается 2–3 лейкоцита, у девочек — до 5–7 в поле зрения. Количество лейкоцитов более 10 в поле зрения исключает инфекцию МВП. Более точно лейкоцитурию можно обнаружить количественными методами — в пробе Аддиса–Каковского, Амбурже, Нечипоренко. Проба Аддиса–Каковского предусматривает сбор суточной мочи, поэтому она применяется у детей, контролирующих мочевой пузырь. У детей раннего возраста предпочтительнее проба Нечипоренко, с помощью которой исследуют содержание форменных элементов в 1 мл мочи [25].

Отсутствие лейкоцитурии исключает диагноз пиелонефрита или цистита, т.е. симптоматической инфекции МВП. Однако наличие лейкоцитурии не обязательно является подтверждением инфекции МВП, она может происходить вследствие инфекции других органов, например гениталий, фебрильных состояний.

Нитритный тест, нечасто применяемый при диагностике инфекции МВП в настоящее время, основан на способности большинства возбудителей инфекции МВП превращать нитраты в нитриты. Нитритный тест следует проводить в свежесобранной моче, иначе нитриты накапливаются как следствие контаминации. Диагностическая ценность положительного нитритного теста очень высока — 99%.

Нередкими симптомом инфекции МВП являются микрогематурия и протеинурия (менее 1 г/л). У 20–25% детей с циститом выявляется макрогематурия [26, 27].

Для диагноза инфекции мочевой системы наличие эритроцитов или белка в моче не имеет диагностической ценности. При наличии же симптомов инфекции протеинурия подтверждает диагноз пиелонефрита.

Результаты клинического анализа крови: лейкоциты более $10 \times 10^9/\text{л}$ и СОЭ более 10–15 мм/ч — указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции.

Клиника пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии [28, 29]:

- Рецидивы инфекции МВП чаще всего являются манифестными проявлениями ПМР и рефлюкс-нефропатии.
- Артериальная гипертензия развивается вследствие прогрессирования склеротических изменений почечной паренхимы. По данным разных авторов, рефлюкс-нефропатия является причиной ренальной артериальной гипертензии в 10–20% случаев.
- Протеинурия – неблагоприятный прогностический признак поражения гломерулярного аппарата почки с развитием фокального и сегментарного гломерулосклероза. Протеинурия может появиться лишь через несколько лет после образования рубцов почечной паренхимы и прогрессивно увеличиваться по мере снижения почечных функций.
- У 10–15% детей с рефлюкс-нефропатией развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

Инструментальные методы

Ультразвуковая диагностика является скрининговой методикой, которая позволяет оценить размеры почек, состояние чашечно-лоханочной системы, объём и состояние стенки мочевого пузыря, заподозрить наличие аномалий строения мочевой системы (удвоение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника и др.), конкрементов. Для выявления указанных выше причин необходимо проводить УЗИ при наполненном мочевом пузыре, а также после микции [30].

Показания: УЗИ проводится детям всех возрастных групп после первого эпизода инфекции МВП.

При возникновении подозрения на расширение верхних отделов мочевых путей показано рентгенологическое обследование.

ПМР и интравезикальная обструкция (клапан задней уретры у мальчиков) диагностируются при микционной цистографии.

Показания: цистография проводится всем детям в возрасте до 2 лет через 2 мес после фебрильного эпизода инфекции МВП.

Для выявления ПМР применяется динамическая радиоизотопная нефросцинтиграфия. Непрерывная регистрация уродинамики при данной методике определяет её высокую информативность при выявлении обратного тока мочи вне и во время мочеиспускания и в ряде случаев лучше переносится детьми, чем цистография.

Ренальное сморщивание диагностируется при статической ДМСК (димеркаптосукциновая кислота)-нефросцинтиграфии по появлению области со снижением накопления, соответствующим повреж-

дению почки. Это может наблюдаться и в острый период с последующим восстановлением (регенерацией ткани). Для разграничения острого очагового воспаления и персистирующего рубцевания (от сморщивания) необходимо повторное исследование с ДМСК. Острое воспаление исчезает через 3–6 мес. При исследовании через 6 мес–1 год дефекты на скинтиграммах трактуются как проявление очагов ренального склероза.

Обструкция и аномалия развития органов мочевой системы диагностируются при экскреторной урографии, которая позволяет выявить анатомические особенности строения почек, их подвижность, форму и размеры, строение и размеры чашечно-лоханочной системы, мочеточников, мочевого пузыря.

Показания: расширение чашечно-лоханочной системы, мочеточников по данным УЗИ при отсутствии подтвержденного ПМР по результатам цистографии.

Эндоскопический метод (**цистоскопия**) позволяет оценить состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, расположение и форму устьев мочеточника, выявить аномалии развития мочевого пузыря [31,32,33,34,35].

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультация детского гинеколога и уролога необходима, так как у части детей причиной дизурических расстройств и лейкоцитурии является локальное воспаление гениталий – вульвит или баланит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В первую очередь необходимо установить локализацию инфекции МВП (см. таблицу).

Таблица. Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита

Симптомы	Цистит	Пиелонефрит
Повышение температуры выше 38 °С	Нехарактерно	Характерно
Интоксикация	Редко (у детей раннего возраста)	Характерна
Дизурия	Характерна	Нехарактерна
Боли в животе/пояснице	Нехарактерны	Характерны

Лейкоцитоз (нейтрофильный)	Нехарактерен	Характерен
СОЭ	Не изменена	Повышена
Протеинурия	Нет	Небольшая
Гематурия • макрогематурия	40–50% 20–25%	20–30% Нет
Лейкоцитурия	Характерна	Характерна
Концентрационная функция почек	Сохранена	Снижена
Увеличение размеров почек (УЗИ)	Нет	Может быть
Утолщение стенки мочевого пузыря (УЗИ)	Может быть	Нет

Наличие нейтрофильного характера лейкоцитурии и бактериурии свидетельствует в пользу пиелонефрита при его дифференциальной диагностике с интерстициальным нефритом (отсутствие бактериурии, лимфоцитарный характер лейкоцитурии).

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

- Эрадикация бактерий из мочевыводящих путей.
- Купирование симптомов заболевания.
- Нормализация лабораторных показателей.
- Коррекция нарушений уродинамики.
- Профилактика осложнений заболевания.

Показания к госпитализации

- Дети раннего возраста (моложе 2 лет).
- Симптомы дегидратации, интоксикации, отсутствие возможности пероральной регидратации.
- Бактериемия и сепсис.
- Рвота.

Немедикаментозное лечение

Диета возрастная.

Водный режим.

Приём лекарственных трав не показан в связи с возможным их повреждающим действием на почечные каналы.

Медикаментозное лечение

У детей с симптоматикой инфекции МВП немедленно проводят антибиотикотерапию^А [36]. Перед началом терапии проводят сбор мочи на стерильность для выявления микробного агента и определения чувствительности возбудителя к антибиотику. Однако в практике часто трудно на ранних этапах болезни выявить вид бактерии и тем более определить чувствительность её к различным группам антибиотиков. В связи с этим в настоящее время общепринятым считается назначение препаратов широкого спектра действия. Препаратами выбора являются защищённые пенициллины (амоксициллин + клавурановая кислота), цефалоспорины II–III поколения.

У новорождённых и детей с септицемией, рвотой и выраженными симптомами интоксикации антибиотик вводят парентерально, у большинства детей – *per os*^В.

Антибактериальные препараты, применяемые *per os* у амбулаторных больных:

- амоксициллин 30–40 мг/(кг·сут), 3 р/сут;
- амоксициллин + клавурановая кислота 20–30 мг/(кг·сут), 3 р/сут;
- цефиксим 8 мг/(кг·сут), 2 р/сут;
- цефуроксим 250–500 мг/(кг·сут), 2 р/сут;
- цефтибутен 9 мг/(кг·сут), 1 р/сут;
- цефаклор 25 мг/(кг·сут), 3 р/сут;
- цефалексин 25–50 мг/(кг·сут), 4 р/сут;
- ко-тримоксозол 10 мг/(кг·сут) (по сульфаметаксозолу), 2–4 р/сут;
- фурагин 3–5 мг/(кг·сут), 3–4 р/сут.

Следует помнить, что при снижении клиренса эндогенного креатинина менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое!

У госпитализированных больных обычно антибактериальную терапию начинают с парентерального пути введения препарата в первые 3 сут с последующим переходом на пероральный приём. При отсутствии выраженной интоксикации и сохранной способности ребёнка получать препарат *per os* возможен пероральный приём препарата с первых суток.

Парентеральное введение антибиотика в течение всего курса лечения (10–14 дней) сопоставимо по эффективности с введением антибиотика внутривенно в течение 3 дней с последующим переходом на приём *per os* в течение 7–10 дней^А.

- Антибактериальные препараты для парентерального применения:
- цефтриаксон 50–80 мг/(кг·сут), 1 р/сут;
- цефотаксим 150 мг/(кг·сут), 4 р/сут;
- цефазолин 50 мг/(кг·сут), 3 р/сут;

гентамицин 2–5 мг/(кг·сут), 2 р/сут;

амоксциллин + клавулановая кислота 30 мг/(кг·сут), 3 р/сут.

Следует помнить, что при снижении клиренса эндогенного креатинина менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое!

В случае чувствительности микробов к препарату моча становится стерильной через 24 ч от начала лечения. Другие симптомы воспаления сохраняются дольше: повышение температуры до 2–3 дней, лейкоцитурия до 3–4 дней, повышение СОЭ может сохраняться до 2–3 нед.

Антибактериальная терапия в течение 10–14 дней обычно ликвидирует инфекцию независимо от её локализации [37]. У детей с циститом целью лечения является также освобождение от дизурии, которая у большинства больных проходит в течение 1–2 дней, поэтому приём антибиотика в течение 3–5 дней оказывается обычно достаточным.

При рецидиве инфекции МВП, так же как и при первом эпизоде, показана антибактериальная терапия с той же продолжительностью курса.

У детей с пиелонефритом терапия должна предупредить реинфекцию и сморщивание почки, что обуславливает проведение антимикробной профилактики^с [38].

Показания к профилактическому лечению [39]:

- Наличие ПМР.
- Рецидивы инфекции МВП.
- Первый эпизод инфекции МВП до момента исключения аномалий развития мочевой системы (в среднем 1 мес после достижения ремиссии в условиях антибактериальной терапии).

Длительность профилактического лечения устанавливается индивидуально (максимально до 5 лет).

Препараты, применяемые для длительной антимикробной профилактики:

фурагин 1 мг/кг, однократно на ночь;

ко-тримоксазол 2 мг/кг (по сульфаметаксозолу), однократно на ночь;

амоксциллин + клавулановая кислота 10 мг/кг, однократно на ночь.

Иммунотерапия в настоящее время у детей с инфекцией МВП не нашла широкого применения в практической педиатрии.

Лечение ПМР и рефлюкс-нефропатии

- Выявление ПМР любой степени (без присоединения инфекции МВП) у детей до 1 года — проведение длительной профилактической терапии.

- При присоединении инфекции МВП необходимо учитывать чувствительность микрофлоры мочи к антибактериальным препаратам и проводить антибактериальную терапию до полной санации мочи (не менее 14 дней). После санации мочи, учитывая высокий риск развития рефлюкс-нефропатии, целесообразно проведение длительной профилактической терапии.
- При прогрессировании рефлюкс-нефропатии и появлении протеинурии и/или артериальной гипертензии с антипротеинурической и гипотензивной целью назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [40–44].
Показания к хирургическому лечению ПМР:
 - развитие и прогрессирование рефлюкс-нефропатии;
 - отсутствие положительной динамики ПМР I–III степени в условиях антимикробной профилактики в возрасте 10–11 лет;
 - ПМР IV–V степени и повторные рецидивы инфекции МВП на фоне антимикробной профилактики;
 - двусторонний ПМР с рецидивами инфекции МВП.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Важной задачей для пациента и его родителей является контроль за регулярным освобождением кишечника и мочевого пузыря ребёнка. Следует провести также воспитательную и разъяснительную работу с родителями, обратив их внимание на необходимость профилактических курсов лечения, на возможный неблагоприятный прогноз болезни при наличии факторов риска прогрессирования, на симптомы, которые могут быть проявлением инфекции.

ПРОГНОЗ

В подавляющем большинстве случаев острая инфекция МВП заканчивается выздоровлением. Сморщивание обнаруживается у 10–20% пациентов, перенесших пиелонефрит, особенно при рецидивах инфекции и наличии ПМР. При обнаружении ПМР в раннем возрасте (моложе 2 лет) рубцовые изменения в почке через 5 лет обнаруживаются в 24% случаев, у более старших детей – в 13% случаев. Таким образом, более активная диагностика и лечение в раннем возрасте снижают риск прогрессирования до стадии хронической почечной недостаточности. Артериальная гипертензия развивается у 10% детей с рефлюкс-нефропатией. При двустороннем склеротическом повреждении почек у 15–20% детей отмечено развитие артериальной гипертензии в течение 10 лет. [45]

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

После перенесённого эпизода инфекции МВП (острый пиелонефрит, острый цистит) необходимо наблюдение за ребёнком в течение 3 лет, при рецидивирующей инфекции МВП – в течение всего периода заболевания.

- В первые 3 мес наблюдения при остром пиелонефрите и после обострения хронического пиелонефрита общий анализ мочи проводится 1 раз в 10 дней, в течение 1-го года – ежемесячно, далее – 1 раз в 3 мес.
- Посев мочи проводится при появлении лейкоцитурии более 10 в поле зрения и/или при немотивированном повышении температуры без катаральных явлений.
- Пробу по Зимницкому, определение клиренса эндогенного креатинина проводят 1 раз в год.
- УЗИ почек и мочевого пузыря проводится 1 раз в год.
- Повторное инструментальное (цистография радиоизотопная нефросцинтиграфия) обследование проводится 1 раз в 1–2 года при хроническом пиелонефрите с частыми обострениями и установленным ПМР.

Список литературы

1. *Stamm W.E., Hooton T.M., Johnson J.R. et al.* Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment // *J. Infect. Dis.* – 1989. – 159. – 400.
2. *Arant B.S. Jr.* Vesicoureteral reflux and renal injury // *Am. J. Kidney Dis.* – 1991. – 17. – 491.
3. *Lebowitz R.L.* The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child // *J. Urol.* 1992; 148(5 Pt 2):1640.
4. *Dillon M.J., Goonasekera C.D.* Reflux nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9:2377.
5. *Chandra M.* Reflux nephropathy, urinary tract infection, and voiding disorders // *Curr. Opin. Pediatr.* 1995; 7:164.
6. *Hellstom A., Hansson E., Hansson S.* Association between at 7 years old and previous urinary tract infections // *Arch. Dis. Child.* – 1991. – 66. – 232–234.
7. *Wisswell T.E., Smith F.R., Bass J.W.* Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants // *Pediatrics.* – 1985. – 75. – 901–903.
8. *Hobermann A., Chao H.P., Keller D.M.* Prevalence of urinary tract infection in febrile infants // *J. Pediatric.* – 1993. – 123. – 17–23.

9. *Ginsburg C.M., McCracken G.N.* Urinary tract infections in young infants // *Pediatrics.*-1982.-69.-409-412.

10. *Smellie J.M. Katz G., Gruneberg R.N.* Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection // *Lancet.*-1978.-ii.-175-178.

11. *Jodal U., Harsson S., Mjalmas K.* Medical and surgical management for children with vesico-ureteric reflux // *Acta Paediatr. suppl.*-1999.-104.-79-86.

12. *Jodal U.* The natural history of bacteriuria in childhood // *Infect. Dis. Clin. North Am.*-1987.-1.-713-729.

13. *Hellstrom A., Hanson E., Hansson S. et al.* Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection // *Arch Dis Child* 1991; 66:232.

14. *Hooton T.M., Stamm W.E.* Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997; 11:551.

15. *Bauchner H., Philipp B., Dashefsky B.* Prevalence of bacteriuria in febrile children // *Ped. Infect. Dis. J.* -1987.-6.-239-242.

16. *Hoberman A., Wald E.R., Reynolds E.A.* Oyuria and bacteriuria in urine specimen obtained by catheter from young children with fever//*J. pediatr.*-1994.-124.-513-519

17. *Rushton H.C.* Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management // *Pediatr. Clin. North Am.*-1997.-44.-1133-1169.

18. *McCarthy P.L., Sharpe M.R., Spiesel S.L. et al.* Observation scales to identify serious illness in febrile children // *Pediatrics.*-1982.-70.-802-803.

19. *Craig J.C., Irwing L.M., Knight J.F. et al.* Symptomatic urinary tract infection in preschool Australian children // *J. Pediatr. Child Health.*-1998.-34.-154-159.

20. *Crain E.F., Gersher J.C.* Urinary tract infection in febrile children younger than 8 weeks of age // *Pediatrics.*-1990.-86.-363-367.

21. *Winsberg J., Andersen H.J., Bergstrom T. et al.* Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood // *Acta paed. Scan.*-1974.-252.-1-20.

22. *Fairley K.F., Carson N.E., Gutch R.C. et al.* Site of infection in acute urinary tract infection in general practice // *Lancet* 1971; 2:615.

23. *Pinson A.G., Philbrick J.T., Lindbeck G.H., Schorling J.B.* Fever in the clinical diagnosis of acute pyelonephritis // *Am. J. Emerg. Med.* 1997; 15:148.

24. *Gupta K., Scholes D., Stamm W.E.* Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women // *JAMA* 1999; 281:736.

25. *Kass E.H.* Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Phys* 1956; 69:56. *Pollock H.M.* Laboratory techniques for detection of urinary tract infection and assessment of value. *Am J Med* 1983; 75 1B:79.

26. *Ruley E.J. Hematuria.* In: *Primary Pediatric Care*, Hoekelman, RA, Adam, HM, Nelson, NM, Weitzman, ME, Wilson, MH (Eds), Mosby, St. Louis, 2001. p.1129.

27. *Hisano S., Kwano M., Hatae K. et al.* Asymptomatic isolated microhaematuria: natural history of 136 children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:578.

28. *Smellie J.M., Normand I.C., Katz G.* Children with urinary infection: Comparison of those with and without vesicoureteric reflux. *Kidney Int* 1981; 20:717.

29. *Kohler J., Tencer J., Thysell H., Forsberg L.* Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2580

30. *Johnson J.R., Vincent L.M., Wang K. et al.* Renal ultrasonographic correlates of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 1992; 14:15.

31. *Shanon A., Feldman W., McDonald P. et al.* Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid, intravenous urography, and ultrasonography: A comparative study. *J Pediatr* 1992; 120:399.

32. *Stokland E., Hellstrom M., Jakobsson B., Sixt R.* Imaging of renal scarring. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:13. *Rossleigh M.A., Farnsworth R.H., Leighton D.M. et al.* Technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy studies of renal cortical scarring and renal length. *J Nucl Med* 1998; 39:1280.

33. *Rushton H.G.* The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: Evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:108.

34. *Stokland E., Hellstrom M., Hansson S. et al.* Reliability of ultrasonography in identification of reflux nephropathy in children. *BMJ* 1994; 309:235.

35. *Mahant S., Friedman J., MacArthur C.* Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2002; 86:419.

36. *Ward G., Jordan R.C., Severance H.W.* Treatment of pyelonephritis in an observation unit. *Ann Emerg Med* 1991; 20:258.

37. *American College of Obstetricians and Gynecologists.* Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin 245. 1998; Washington, DC.

38. *Nicolle L.E.* A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997; 53:583.

39. *Thompson R.H., Chen J.J., Pugach J. et al.* Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166:1465.

40. *Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation.* Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:237.

41. *Olbing H., Claesson I., Ebel K.D.* Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: A 5-year report of International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148:1653.

42. *Smellie J.M., Jodal U., Lax H. et al.* Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139:656.

43. *Smellie J.M., Barratt T.M., Chantler C. et al.* Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1329.

44. *Wheeler D., Vimalachandra D., Hodson E.M. et al.* Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688.

45. *Foxman B.* Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80:331.

ЛИХОРАДКА

Лихорадка — повышение температуры тела, сопровождающее большинство инфекционных и некоторые неинфекционные (травмы, воспалительные, аутоиммунные и онкологические) заболевания. Лихорадка — не синоним любого повышения температуры тела, например при перегревании или некоторых метаболических расстройствах («злокачественная гипертермия»).

Нормальная температура тела ребёнка колеблется в течение суток на $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, у некоторых детей — на $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ с повышением в вечерние часы. При измерении в подмышечной ямке нормальные колебания температуры тела составляют $36,5\text{--}37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Максимальная суточная ректальная температура достигает, в среднем, $37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, превышая $37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ у половины детей [1]. Хотя принято считать, что аксиллярная температура ниже ректальной на $0,5\text{--}0,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, точной формулы пересчёта нет; тем не менее фебрильная аксиллярная температура у подавляющего большинства детей (в т.ч. первых месяцев жизни) соответствует фебрильной ректальной температуре.

Аббревиатуры: ФНО — фактор некроза опухолей, ИЛ — интерлейкин, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, Пг — простагландин.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Лихорадка развивается вследствие действия на гипоталамические терморегуляторные центры эндогенных пирогенов — цитокинов, представляющих собой низкомолекулярные белки, участвующие в иммунных реакциях. Чаще всего это ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО, цилиарный нейротропный фактор и интерферон альфа. Усиление синтеза цитокинов происходит под влиянием продуктов, выделяемых бактериями и грибами, а также клетками организма при их инфицировании вирусами, при воспалении, распаде тканей.

Цитокины стимулируют продукцию ПгE₂, который, попадая в передний гипоталамус, как бы переводит установку «центрального термостата» на более высокий уровень, так что нормальная темпе-

ратура тела определяется как пониженная. В результате увеличивается теплопродукция (в основном за счёт повышения мышечной активности, дрожи) и снижается теплоотдача за счёт уменьшения перфузии кожи; по достижении нового уровня температуры тела между процессами теплообразования и теплоотдачи устанавливается равновесие. ПгЕ₂ может вызывать боли в мышцах и суставах.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка как компонент воспалительного ответа организма на инфекцию во многом носит защитный характер, что было продемонстрировано на животных моделях (повышение летальности от инфекции при подавлении лихорадки) и на людях [2]. Под влиянием умеренной лихорадки усиливается синтез интерферонов [7], ФНО, повышается бактерицидность полинуклеаров и реакция лимфоцитов на митоген, снижается концентрация железа и цинка в крови. «Лихорадочные» цитокины повышают синтез белков острой фазы воспаления, стимулируют лейкоцитоз, а ИЛ-1 также обуславливает сонливость, часто наблюдаемую у ребёнка с лихорадкой. У многих микроорганизмов снижается способность к размножению при повышении температуры.

Однако при значительном повышении температуры тела (ближе к 40 °С) начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: повышается метаболизм, потребление O₂ и выделение CO₂, усиливаются потери жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и лёгкие. Нормальный ребёнок переносит эти изменения легко, хотя и испытывая дискомфорт, но у детей с патологией лихорадка может значительно ухудшать состояние. В частности, у детей с поражением ЦНС лихорадка способствует развитию отёка головного мозга, судорог. Повышение температуры тела более опасно для детей до 3 мес.

ПОКАЗАНИЯ К УГЛУБЛЁННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ

- Лихорадка без видимых симптомов очага инфекции — возможна бактериемия.
- Лихорадка у ребёнка до 3 мес жизни — как правило, показано наблюдение в стационаре из-за возможности наличия тяжёлого заболевания.
- Геморрагическая сыпь на фоне лихорадки — возможна менингококцемия, болезнь Кавасаки.
- Лихорадка на фоне болей в животе и рвоты — необходимо исключить аппендицит, инфекцию мочевых путей.

- Ригидность затылочных мышц или их болезненность на фоне лихорадки — возможна инфекция ЦНС (менингит).
- Лихорадка и боли в суставах — возможен инфекционный артрит.
- Продолжительная (более 2 нед) лихорадка — необходимо обследование для выявления длительно протекающих инфекций (сепсис, йерсиниоз), коллагенозов, иммунодефицита, онкологической патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Лихорадка не является абсолютным показанием для снижения температуры тела, а в тех случаях, когда оно показано, не нужно обязательно снижать температуру тела до нормальной. В большинстве случаев инфекционных заболеваний максимальная температура тела редко превышает 39,5 °С, что не представляет какой-либо угрозы для ребёнка старше 2–3 мес. В большинстве случаев бывает достаточно понизить температуру тела на 1–1,5 °С, что сопровождается улучшением самочувствия ребёнка.

Снижение температуры тела необходимо в следующих случаях.

- У ранее здоровых детей в возрасте старше 3 месяцев:
 - ✦ при температуре тела более 39,0 °С; и/или:
 - ✦ при наличии мышечных или головной боли;
 - ✦ при шоке.
- У детей с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре тела более 38–38,5 °С.
- У детей с тяжёлыми заболеваниями сердца, лёгких, ЦНС при температуре тела более 38,5 °С.
- У детей до 3 мес жизни при температуре тела более 38 °С.

Немедикаментозное лечение

Обтирание водой комнатной температуры^В обладает жаропонижающим эффектом при лихорадочных состояниях, хотя оно и менее выражено, чем при тепловом шоке (перегревании) [8]. Данная процедура особенно показана чрезмерно укутанным детям, у которых снижение теплоотдачи усугубляет лихорадочное состояние.

Жаропонижающие средства

Жаропонижающие ЛС не оказывают влияние на причину лихорадки, они лишь переводят установку «центрального термостата» на более низкий уровень. Жаропонижающие ЛС не уменьшают общую продолжительность лихорадочного периода при ОРЗ, вет-

ряной оспе и других инфекциях, они удлиняют период выделения вирусов при ОРЗ [3,4,5]. Выявлено угнетающее действие антипиретиков на образование ФНО α и противоинфекционную защиту^c[6]. С учётом того, что жаропонижающие — наиболее широко применяемые в детском возрасте ЛС, выбор антипиретика следует основывать прежде всего на его безопасности, а не силе эффекта. Это тем более важно, что обладающие сильным эффектом антипиретики нередко вызывают состояние гипотермии с температурой тела ниже 34,5–35,5 °С.

- Стандартное жаропонижающее средство первого выбора в детском возрасте — парацетамол^A в разовой дозе 10–15 мг/кг (до 60 мг/кг/сут) [9]. Он обладает лишь центральным действием, не влияет на систему гемостаза и, в отличие от НПВП, не вызывает нежелательных реакций со стороны желудка.
- Ибупрофен^A — препарат из группы НПВП — в рекомендуемой дозе 6–10 мг/кг (20–40 мг/кг/сут) сопоставим по эффективности с парацетамолом в указанных выше дозировках. Ибупрофен обладает периферическим противовоспалительным действием, поэтому, с учётом возможного влияния на слизистую оболочку желудка, его рекомендуют применять как жаропонижающее средство второго выбора при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и в случаях, сопровождающихся болевой реакцией. У детей до 3 мес жизни оба препарата применяют в меньших дозах и с меньшей кратностью введения.

Такие ЛС, как аминифеназон, феназон, фенацетин, бутадиион, у детей в качестве антипиретиков **не применяют**, в том числе в составе комбинированных препаратов. Ацетилсалициловая кислота при гриппе и ветряной оспе может привести к развитию синдрома Рея, поэтому этот препарат как жаропонижающее у детей также не применяют, не следует использовать и родственной ацетилсалициловой кислоте салициламид. У детей не следует применять в качестве жаропонижающего нимесулид (препарат из группы НПВП, селективный ингибитор ЦОГ-2), в перечень показаний к использованию которого внесён пункт «лихорадка разного генеза (в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях)» без ограничения возраста. Нимесулид обладает гепатотоксичностью, описаны летальные исходы при его применении [10,11].

В качестве безрецептурного жаропонижающего не применяют метамизол натрий, что связано с опасностью развития агранулоцитоза и коллаптоидного состояния с гипотермией. Метамизол натрий применяют только для оказания неотложной помощи (вводят парентерально в дозировке 0,1 мл 50% раствора на 1 год жизни).

Тактика снижения температуры тела

- Ребёнка с выраженной лихорадкой следует раздеть, обернуть водой комнатной температуры, что часто бывает достаточно для снижения температуры тела. Ребёнок должен получать достаточное количество жидкости. Жаропонижающее ЛС назначают при наличии указанных выше показаний.
- Следует избегать курсового приёма жаропонижающих ЛС, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры тела до указанного выше уровня.
- При наиболее частых респираторных инфекциях продолжительность выраженной лихорадки не превышает 1–2 сут, потребность в продолжении приёма антипиретиков в течение 3 дней может указывать на наличие бактериальной инфекции, что требует повторного обследования; настойчивое снижение температуры тела в эти сроки может затруднить диагностику и своевременное начало лечения.
- Следует избегать одновременного назначения антипиретика и антибиотика, поскольку это затрудняет оценку эффективности антибактериальной терапии, основным признаком которой является снижение температуры тела (исключение — судороги или нарушения теплоотдачи).

Список литературы

1. *Iliff A., Lee V.* Pulse rate, respiratory rate and body temperatures of children between two months and eighteen years of age. *Child. Dev.* 1952; 23:238.

2. *Bernheim H.A., Kluger M.J.* Fever: Effect of drug-induced antipyresis on survival. *Science* 1976; 193:237.

3. *Doran T.F., DeAngelis C., Baumgardner R.A. et al.* Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J. Pediatr.* 1989; 114:1045.

4. *Stanley E.D., Jackson G.G., Panusarn C. et al.* Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 1975; 231:1248.

5. *Романенко А.И.* Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1988.

6. *Brandts C.H., Ndjave M., Graninger W., Kremsner P.G.* Effect of paracetamol on parasite clearance time in *P. Falciparum* malaria. *Lancet*, 1997; 350, September 6: p. 704-709.

7. *Lorin M.I.* The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia, Wiley, New York, 1982.

8. *Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W.* Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever. *J. Pediatr.* 1970; 77:824.

9. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.

10. *Kramer M.S., Naimark L.E., Roberts-Brauer R. et al.* Risk and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *The Lancet* 1991, March 9, 337, p. 591.

11. *Kumar S.* Drug linked to child death is still available in India. *BMJ* 2003; 326: p. 70.

12. Kunal Saha Use of nimesulide in Indian children must be stopped. *BMJ* 2003; 326: p. 713.

ЛИХОРАДКА БЕЗ ВИДИМОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Лихорадка без видимого очага инфекции — острое заболевание, проявляющееся только повышенной температурой тела при отсутствии симптомов, указывающих на конкретное заболевание или очаг инфекции.

Аббревиатуры: ЛБОИ — лихорадка без видимого очага инфекции; ТБИ — тяжёлая бактериальная инфекция; ИМП — инфекция мочевых путей.

ДИАГНОСТИКА

Критерии ЛБОИ: температура тела выше 39 °С у ребёнка в возрасте от 3 мес до 3 лет и более 38 °С у ребёнка до 3 мес жизни при исключении следующих симптомов («токсических» или «септических») тяжёлого заболевания, требующих немедленной госпитализации и интенсивной терапии:

- резкое нарушение общего состояния;
- сонливость (сон большей продолжительности, чем обычно, или в необычное время);
- раздражительность (крик даже при прикосновении);
- нарушение сознания;
- нежелание принимать жидкость;
- гипо- или гипервентиляция.
- периферический цианоз.

Таким образом, к пациентам с ЛБОИ относят детей, у которых фебрильная лихорадка возникает на фоне несильно нарушенного общего состояния.

Смысл выделения группы ЛБОИ заключается в том, что в неё, наряду с пациентами с нетяжёлыми инфекциями, не угрожающими жизни и во многих случаях не требующими специфического лечения (энтеровирусные, герпетическая 6- и 7-го типа и др.), входят дети, имеющие высокий риск скрытой бактериемии, чреватой развитием ТБИ — пневмонии, менингита, остеомиелита, сепсиса, которые на ранней стадии могут не сопровождаться клинической симптоматикой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Практически каждый ребёнок в первые 3 года жизни проходит обследование по поводу лихорадочного заболевания, на них падает более трети всех обращений к врачу. Из лихорадящих детей у каждого пятого при осмотре не выявляют признаков конкретного заболевания, то есть он входит в группу ЛБОИ [1–3].

Частота скрытой бактериемии у детей в возрасте 3–36 мес с ЛБОИ достигает 3–8% [4], а при температуре тела более 40 °С — 11,6% [5]. У детей до 3 мес жизни с ЛБОИ вероятность бактериемии (ТБИ) составляет 5,4–22% [6,7]. Массовая вакцинация против *H. influenzae* типа b снизила частоту бактериемии до уровня менее 2% [8], дальнейшее её снижение связано с внедрением конъюгированных пневмококковых вакцин.

Возбудителем скрытой бактериемии в 80% случаев является пневмококк, реже — *H. influenzae* типа b, менингококк, сальмонеллы. У детей первых 2 мес жизни преобладают кишечная палочка, клебсиеллы, стрептококки группы В, энтеробактерии, энтерококки.

Частота ТБИ, развивающихся у детей с бактериемией, варьирует в зависимости от возбудителя. Менингит при пневмококковой бактериемии развивается относительно редко — в 3–6% случаев [9], но при гемофильной — в 12 раз чаще [10]. ИМП выявляют у 6–8% детей, среди девочек — у 16% [11]. Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, в большинстве случаев расцениваемые как вирусная пневмония, обнаруживают у 25% детей, не имевших респираторных симптомов [12].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика сводится к отбору детей с ЛБОИ, имеющих высокую вероятность бактериемии.

- Клиническая симптоматика (например, по шкале *Yale*), температура тела выше 40 °С, отсутствие реакции на антипиретики не являются надёжными предикторами бактериемии^с [21,22], хотя и могут указывать на её повышенную вероятность.
- Наличие лейкоцитоза^а (более 15×10⁹/л), как и абсолютного нейтрофилёза^а (содержание нейтрофилов в крови более 10×10⁹/л), повышает риск бактериемии до 10–16%, менее информативен относительный нейтрофилёз более 60% [13–15]. Однако важно помнить, что у каждого пятого ребёнка с бактериемией лейкоцитоз менее 15×10⁹/л [16].
- Более информативна концентрация СРБ — показатели выше 70 мг/л обладают чувствительностью 0,79, специфичностью 0,91,

позитивным и негативным предсказательным уровнем 0,65 и 0,95 соответственно [17], однако в 1–2-й день инфекции концентрация СРБ может быть ещё не повышенной.

- Посев крови для выявления бактериемии доступен лишь в условиях стационара, для получения результатов, даже при применении современных методов, необходимо около суток, так что влияние этого метода исследования на выбор лечебной тактики невелико. Напротив, с учётом высокой частоты ИМП у детей с ЛБОИ посевы мочи обязательны^А, тем более, что клинический анализ мочи при ИМП может быть в пределах нормы.
- Поясничная пункция обязательна при наличии признаков менингита, однако такие дети, как правило, не попадают в группу ЛБОИ.
- У детей без респираторных симптомов бактериальную пневмонию выявляют редко, однако при лейкоцитозе выше $15 \times 10^9/\text{л}$, наличии одышки (ЧДД более 60 в минуту у детей до 3 мес жизни, более 50 у детей 3–12 мес и более 40 у детей старше 1 года) и лихорадки свыше 3 дней рентгенограмма органов грудной клетки часто выявляет пневмонию^С [23].

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель лечения — предотвращение развития ТБИ. Мета-анализ показал, что введение детям с ЛБОИ цефтриаксона^А (50 мг/кг в/м) снижает частоту развития ТБИ [18]. Пероральные препараты снижают частоту развития пневмонии^С, но не менингита^С [19].

Точку зрения о необходимости назначения антибиотиков при ЛБОИ разделяют не все авторы, полагая, что при возможности наблюдения более целесообразно начать лечение лишь тех детей, у которых на следующий день появятся симптомы ТБИ [20]. Такой подход особенно распространён в странах, где внедрена рутинная вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции.

Тактика ведения детей с лихорадкой без видимого очага инфекции

- Провести анализ крови: при лейкоцитозе выше $15 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном нейтрофилёзе выше $10 \times 10^9/\text{л}$ целесообразно сделать посев крови.
- Провести анализ мочи, если возможно — посев мочи.
- Сделать рентгенограмму органов грудной клетки детям с подозрением на пневмонию — при наличии одышки (ЧДД более 60 в минуту у детей до 3 мес жизни, более 50 у детей 3–12 мес и

более 40 у детей старше 1 года), стойкой (свыше 3 дней) лихорадки.

- Назначить антибиотик детям в возрасте от 3 мес до 3 лет с температурой тела выше 40 °С, высоким лейкоцитозом и/или нейтрофилёзом, повышенной концентрацией СРБ, изменениями в анализах мочи, а также детям, чьё наблюдение трудно обеспечить.
- Назначить антибиотик детям до 3 мес жизни с температурой тела выше 39 °С, высоким лейкоцитозом и/или нейтрофилёзом, повышенной концентрацией СРБ, изменениями в анализах мочи. Рассмотреть вопрос о госпитализации.
- При получении положительных данных посева крови или мочи проверить адекватность выбранного стартового антибиотика.

Список литературы

1. *Finkelstein J.A., Christiansen C.L., Platt R.* Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:260.
2. *Nelson D.S., Walsh K., Fleisher G.R.* Spectrum and frequency of pediatric illness presenting to a general community hospital emergency department. *Pediatrics* 1992; 90:5.
3. *Krauss B.S., Harakal T., Fleisher G.R.* The spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Pediatr. Emerg. Care* 1991; 7:67.
4. *Baraff L.J.* Management of fever without source in infants and children. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 36:602.
5. *Bass J.W., Steele R.W., Wittler R.R. et al.* Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12:466.
6. *Baskin M., O'Rourke E., Fleisher G.* Outpatient treatment of febrile infants 28–90 days of age with intramuscular certrioxone. *J. Ped.* 1992; 120:22-27.
7. *Baker M., Avner J., Bell L.* Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile 4–8 week old infants. *Pediatrics* 1990;85:1040-1043.
8. *Lee G.M., Harper M.B.* Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998; 152:624.
9. *Baraff L.J., Oslund S., Prathe M.* Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics* 1993; 92:140.
10. *Long S.S.* Antibiotic therapy in febrile children: «Best-laid schemes ...». *J. Pediatr.* 1994; 124:585.

11. *Shaw K.N., Gorelick M., McGowan K.L. et al.* Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102:e16.

12. *Juven T., Mertsola J., Waris M. et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19:293.

13. *Baraff L.J., Bass J.W., Fleisher G.R. et al.* Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22:1198.

14. *Kuppermann N., Fleisher G.R., Jaffe D.M.* Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann. Emerg. Med.* 1998; 31:679.

15. *Isaacman D.J., Shults J., Gross T.K. et al.* Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000; 106:977.

16. *Lee G.M., Harper M.B.* Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998; 152:624.

17. *Pulliam P.N., Attia M.W., Cronan K.M.* C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108:1275.

18. *Bulloch B., Craig W.R., Klassen T.P.* The use of antibiotics to prevent serious sequelae in children at risk for occult bacteremia: a meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* 1997; 4:679.

19. *Rothrock S.G., Harper M.B., Green S.M. et al.* Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia? A meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 99:438.

20. *Bandyopadhyay S., Bergholte J., Blackwell C.D. et al.* Risk of serious bacterial infection children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156:512.

21. *Kuppermann N., Fleisher G.R., Jaffe D.M.* Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann. Emerg. Med.* 1998; 31:679.

22. *Bondano W., Bellomo T., Brady W., Smith D.* Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen. *Clin. Ped.* 1993; 32:343-346.

23. *Ляшко В.В.* Оптимизация скрининг-диагностики и стартового лечения острых пневмоний у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1993.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром — клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (более 50 мг/кг/сут или более 40 мг/м²/сут, то есть 3 г/сут и более), гипоальбуминемией (менее 30 г/л), гиперлипидемией и отёками вплоть до степени анасарки [1].

МКБ-10: N04 Нефротический синдром.

Аббревиатуры: НС — нефротический синдром; БМИ — болезнь минимальных изменений; АГ — артериальная гипертензия; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГН — гломерулонефрит; БМК — базальная мембрана клубочков; ОПН — острая почечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость первичным НС составляет 2–13 случаев на 100 000 детей в возрасте до 10 лет.

- БМИ — наиболее частая причина развития НС в детском возрасте: на долю этого заболевания приходится до 90% случаев НС у детей младше 10 лет и около 50% случаев у более старших детей [2]. Среди взрослых БМИ обуславливает развитие НС в 20–30% случаев [3].
- Врождённый НС выявляют с частотой 0,9–1,2 на 10 000 новорождённых, эта форма наиболее распространена в Финляндии [4,5].
- ФСГС обнаруживают у 35% взрослых пациентов с НС [6]. Частота ФСГС у детей также значимо выросла за последние 20 лет (до 18%, по некоторым данным [7]).

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику не проводят.

СКРИНИНГ

В рутинном порядке скрининг не проводят. При обнаружении в анализах мочи протеинурии выше допустимого уровня (150 мг/сут), особенно превышающей 50 мг/кг/сут или 40 мг/м²/сут (3 г/сут и более), необходимо комплексное обследование для исключения НС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют первичный и вторичный НС.

- Первичный НС развивается при заболеваниях собственно клубочков почек.
- Вторичный НС может быть обусловлен обширной группой заболеваний, вызывающих формирование специфической нефропатии.

Основные формы первичного НС

- Врождённый НС (дебют до 3-месячного возраста):
 - ◇ врождённый НС финского типа;
 - ◇ диффузный мезангиальный склероз;
 - ◇ идиопатический НС.
- Инфантильный НС (дебют в возрасте от 3 мес до 1 года) [8,9].
- НС при:
 - ◇ БМИ;
 - ◇ ФСГС;
 - ◇ мембранозной нефропатии;
 - ◇ острым пролиферативном ГН;
 - ◇ мезангиопролиферативном ГН;
 - ◇ мембранопротролиферативном (мезангиокапиллярном) ГН;
 - ◇ диффузном экстракапиллярном пролиферативном ГН (с полунуниями);
 - ◇ IgA-нефропатии [6,11–13].

Основные причины вторичного НС

- Наследственные заболевания (поликистоз почек, синдром Альпорта, спондилоэпифизарная дисплазия, болезнь Фабри, синдром Марфана и пр.).
- Коллагенозы (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, ревматизм).
- Системные васкулиты (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера).
- Гемолитико-уремический синдром.
- Рефлюкс-нефропатия.
- Амилоидоз почек.
- Сахарный диабет.

- Болезни крови (лимфогранулематоз, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь, серповидно-клеточная анемия, талассемия).
- Тромбозы вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены.
- Опухоли различной локализации.
- Лекарственное поражение почек (препараты висмута, золота, противоэпилептические препараты и др.), введение вакцин.
- Болезни вирусной этиологии (гепатит В и С, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция).
- Болезни бактериальной этиологии (септический эндокардит; пневмония, абсцессы, бронхоэктазы, остеомиелит; туберкулёз, сифилис).

Основные причины формирования вторичного врождённого НС [10]:

- врождённый сифилис;
- врождённый токсоплазмоз;
- цитомегаловирусная инфекция.

В зависимости от ответа на стандартный (4–6-недельный) курс терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг НС принято делить на стероидчувствительный и стероидрезистентный.

- Стероидчувствительный НС (в эту группу входят преимущественно дети с БМИ): в большинстве случаев ремиссия достигается в течение 2–4 нед, у остальных к 6–8-й неделе и только у 4% — через 12 нед от начала лечения.
 - ◇ Первично-стероидчувствительный нерецидивирующий НС — после однократного курса терапии ГК достигается полная длительная ремиссия.
 - ◇ Первично-стероидчувствительный нечасторецидивирующий НС — после достижения ремиссии по окончании первого курса терапии ГК рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 мес.
 - ◇ Первично-стероидчувствительный часторецидивирующий НС — после достижения ремиссии рецидивы возникают не реже 2 раз в 6 мес.
 - ◇ Первично-стероидчувствительный стероидзависимый НС — рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 нед после отмены препарата.
 - ◇ Поздне-стероидчувствительный — ремиссия развивается через 8–12 нед от начала терапии ГК.
- Стероидрезистентный НС — отсутствие ответа (ремиссии) на ГК на протяжении всего заболевания.
- Вторично стероидрезистентный НС — отсутствие чувствительности к терапии ГК после первичного ответа на неё.

Среди больных в возрасте до 6 лет с НС, резистентных к терапии ГК, в половине случаев он обусловлен БМИ, у более старших детей с стероидрезистентным НС доля БМИ существенно меньше — около 4%. У остальных больных с резистентным к ГК НС он обусловлен ФСГС, диффузным мезангиопролиферативным ГН или мембрано-пролиферативным ГН [14].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании наличия триады симптомов: протеинурии более 3 г/сут (>40 мг/м²/сут), гипоальбуминемии (менее 30 г/л), гиперлипидемии.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие заболеваний почек у родителей пациента, братьев, сестёр и других родственников; на перенесённые в прошлом заболевания почек и других органов, способные проявляться НС; на непереносимость пищевых продуктов и ЛС. Это обусловлено тем, что развитие первичного НС часто провоцируют бактериальная (в том числе стрептококковая) и вирусная инфекции, вакцинация, введение белковых препаратов, обострения аллергических заболеваний.

Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отёки. Они могут развиваться постепенно или же остро, за одну ночь достигнув степени анасарки. Вначале заметные в области век, лица, поясничной области и половых органов, при прогрессировании они распространяются на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу с образованием *striae distensae*. В это время у большинства больных появляются трансудаты в серозных полостях: одноили двусторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард; возможно развитие отёка лёгких.

Нефротические отёки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем. При выраженных отёках заметны признаки дистрофии кожи и её придатков: сухость, шелушение эпидермиса, ломкость и потускнение волос и ногтей. В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляются вздутие живота, беспричинные поносы, тошнота, рвота после еды, возникает олигурия. При нарастании гидроторакса и гидроперикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое.

При обследовании пациента обязательно нужно измерить АД, которое часто повышено у детей с активным НС.

Развитие НС может сопровождаться рядом осложнений, связанных с его высокой активностью (потерей белка, в том числе иммуноглобулинов, гиперкоагуляцией), а также с проводимой иммуносупрессивной терапией:

- бактериальные и вирусные инфекции;
- тромбозы и тромбоэмболии;
- снижение темпа роста, остеопороз, потеря мышечной массы.

Лабораторные исследования

- Анализ мочи по Аддису: суточная экскреция белка с мочой более 50 мг/кг/сут или 40 мг/м²/сут (то есть 3 г/сут и более).
 - ◇ При невозможности проведения анализа мочи по Аддису с определением суточной экскреции белка для уточнения степени протеинурии можно определить отношение уровня экскретируемого белка к креатинину в разовой порции мочи. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии/1,73 м².
 - Экскреция белка (г/сут)/1,73 м² = Концентрация белка в моче (г/л)×0,088/уровень креатинина в моче (ммоль/л)
 - ◇ Количество экскретируемого белка не зависит от морфологического типа ГН.
 - ◇ При оценке протеинурии у больных с НС имеет значение степень её селективности.
 - Селективная протеинурия характеризуется наличием в моче белков с относительной молекулярной массой менее 85 000 (альбумин, серомукоид, трансферрин, тироксин-связывающий глобулин, антитромбин III). Неселективная протеинурия обусловлена прохождением в мочу всех фракций белков плазмы.
 - Для количественной оценки селективности протеинурии определяют отношение клиренса IgG к клиренсу альбумина (высокая — индекс селективности (C_{IgG}/C_{alb}) менее 0,10; низкая — индекс селективности более 0,20).
 - Считают, что селективная протеинурия характерна для стероидчувствительного НС, обусловленного БМИ.
 - ◇ Гематурия от умеренной до макрогематурии, лейкоцитурия также возможны у детей с НС (см. раздел «Дифференциальная диагностика»).
- При биохимическом анализе крови обычно выявляют следующие изменения.
 - ◇ Гипопротеинемию (содержание общего белка крови снижается до 40–30 г/л).
 - ◇ Гиперлипидемию: наиболее характерно повышение концентрации в сыворотке крови холестерина, триглицеридов; также

выявляют дислиппротеинемию — в активную стадию НС повышается уровень липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности при нормальном или пониженном содержании липопротеинов высокой плотности.

- ◇ Возможно повышение концентрации креатинина крови.
- ◇ Гипоальбуминемию (менее 30 г/л) и диспротеинемию (резкое уменьшение содержания альбумина и повышение содержания α_2 - и β -глобулинов).
- Иммунологическое исследование: при выраженном НС изменяется соотношение содержания в крови основных классов Ig: уменьшается уровень IgG, IgA и повышается IgM (возможно, вследствие его селективной задержки в сосудистом русле).
- Коагулограмма: повышение в крови концентрации фибриногена и снижение — антитромбина III (гиперкоагуляция).
- Общий анализ крови: высокая СОЭ — признак активности НС; лейкоцитоз может быть следствием как приёма ГК, так и проявлением бактериальной инфекции, которая часто осложняет НС.
- К дополнительным лабораторным исследованиям, применяемым для уточнения генеза НС, относят следующие.
 - ◇ Определение маркёров вирусов гепатита В, С, D.
 - ◇ Определение IgG, IgM к цитомегаловирусу, вирусу герпеса, токсоплазме.
 - ◇ ПЦР (кровь, моча) для обнаружения цитомегаловируса, токсоплазмы, вируса герпеса.
 - ◇ Иммунологическое исследование крови: АТ к ДНК, АНФ, С3 компонент комплемента, АСЛО, криоглобулины, антикардиолипидные АТ.

Инструментальные исследования

- ЭхоКГ (оценка морфометрических параметров сердца при отёках, АГ, выявление гидроперикарда).
- ЭКГ (выявление электролитных нарушений, признаков перегрузки левых отделов сердца при отёчном синдроме).
- УЗИ почек (с доплерографией внутрипочечных сосудов).
- Денситометрия поясничного отдела позвоночника или рентгенография трубчатых костей (оценка степени деминерализации костной ткани).
- Пункционная биопсия почки с последующей световой и электронной микроскопией почечной ткани для уточнения морфологической основы заболевания. Показания к биопсии почки при НС:
 - ◇ стероидрезистентность (первичная и вторичная);

- ◇ НС у детей младше 1 года и старше 12 лет;
- ◇ перед началом и через 1 год после лечения циклоспорином.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят между различными морфологическими вариантами первичного НС и другими типами гломерулопатий, которые могут быть причиной вторичного НС [3,15,16,17].

Острый пролиферативный гломерулонефрит

Наиболее распространён и хорошо изучен постстрептококковый острый ГН. Доказано участие β -гемолитического стрептококка в его возникновении. Постстрептококковый ГН обычно развивается после фарингита или пиодермии (через 10–12 дней, редко позднее — до 6 нед), возникает спорадически или во время эпидемических вспышек стрептококковой инфекции.

- Основные клинические признаки: олигурия, отёки лица и голеней, иногда боли в пояснице, животе, АГ, реже НС, редко — учащение и болезненность при мочеиспускании.
- Изменения в анализах мочи: типичны начало с макрогематурии (в самые первые дни в моче могут преобладать лейкоциты, но уже через несколько дней соотношение меняется в сторону эритроцитов), протеинурия (от умеренной, менее 1 г/сут, до уровня нефротической).
- Изменения в анализах крови: анемия, тромбоцитопения, гипокомплементемия, повышение титра АСЛО, появление циркулирующих криоглобулинов, повышение концентрации γ -глобулина, IgM, снижение концентрации фактора XIII, антитромбина III, α_2 -макроглобулина; в период олигурии возможно повышение концентрации креатинина и мочевины при высоком удельном весе мочи.

В атипичных случаях экстраренальные симптомы могут отсутствовать, и заболевание проявляется только небольшой протеинурией и микрогематурией или гипокомплементемией. Для диагноза острого постинфекционного ГН важно не только наличие перечисленных признаков, но и их динамика.

- Типичное начало без симптомов какого-либо системного заболевания.
- Доказательства предшествующей стрептококковой инфекции.
 - ◇ Позитивная культура стрептококка из зева или с кожи.

- ◇ Повышенные титры АГ (динамика в острый период и в период обратного развития).
- Изменения концентрации факторов комплемента.
 - ◇ Снижение концентрации С3-фракции в острую фазу.
 - ◇ Нормальная концентрация С4-фракции.
 - ◇ Концентрация комплемента нормализуется в течение 6–8 нед.
- Начало обратного развития заболевания в первую неделю.
 - ◇ Нормализация диуреза.
 - ◇ Нормализация АД.
 - ◇ Снижение концентрации в крови мочевины, креатинина (если были повышены).
- Нормализация осадка мочи.
 - ◇ Разрешение макрогематурии в течение 2–3 нед.
 - ◇ Разрешение протеинурии в течение 3–6 мес.
 - ◇ Исчезновение микрогематурии в течение года.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Быстро прогрессирующий ГН морфологически характеризуется формированием полулуний более чем в 50% клубочков. Клинически заболевание проявляется ОПН, быстро прогрессирующей до терминальной стадии ХПН (в течение от нескольких недель до нескольких месяцев).

- Быстро прогрессирующий ГН описан как антиБМК нефрит (без лёгочных геморрагий и с вовлечением лёгких — синдром Гуд-пасчера), пролиферативный, в результате отложения ЦИК, и как нефрит неясного происхождения без иммунных механизмов.
- Заболевание обычно начинается с развития ОПН с олигурией или анурией, реже с микро- или макрогематурии или с нефротического синдрома. Заболевание быстро прогрессирует — нарастает выраженность симптомов, развивается стероидрезистентный НС, макрогематурия, присоединяется АГ, параллельно происходит снижение клубочковой фильтрации и нарастает гиперазотемия.
- Морфологическое исследование: большинство клубочков содержат участки фибриноидного некроза и полулуния в пространстве Боумена (50–100% всех капсул), состоящие из пролиферирующих эпителиальных клеток париетального листка, макрофагов и фибрина.

Мембранопротролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит

Мембранопротролиферативный ГН — сравнительно редкое заболевание у детей, более характерно для подросткового возраста, характеризуется диффузной мезангиальной пролиферацией и увеличе-

нием мезангиального матрикса с его интерпозицией между базальной мембраной клубочков и эндотелием капилляров, а также между мезангиальными и эндотелиальными клетками, что приводит к утолщению и двухконтурности базальных мембран.

Клинико-лабораторные симптомы мембранопролиферативного ГН укладываются в 4 варианта:

- Острый нефротический синдром: макро- или микрогематурия, отёки, АГ.
- Рецидивирующая макрогематурия.
- Изолированный мочево́й синдром (гематурия с протеинурией).
- НС.

У детей наиболее характерное проявление мембранопролиферативного ГН — «смешанная форма» — НС с гематурией и/или с АГ. Диагноз подтверждают с помощью биопсии почки.

У большинства пациентов с мембранопролиферативным ГН развивается ХПН, у половины из них — в течение 10 лет от начала болезни. Прогностически неблагоприятными признаками являются персистирующий НС, АГ, раннее снижение почечных функций. При изолированном мочево́м синдроме течение более благоприятное, при этом морфологические изменения носят очаговый характер.

Болезнь минимальных изменений

БМИ — наиболее частая причина идиопатического НС у детей.

■ Клинически БМИ проявляется выраженными отёками и другими типичными признаками НС (выраженная протеинурия, гипопропротеинемия, гиперлипидемия). Начало заболевания часто острое, иногда после респираторной инфекции. Гематурия и особенно АГ развиваются редко, но в дебюте заболевания их наблюдают у 20–30% детей. Клубочковая фильтрация нормальная, иногда понижается вследствие гиповолемии. Истинная почечная недостаточность развивается редко, как правило, у взрослых. Проявления НС не отличаются от таковых при ФСГС или мембранозной нефропатии.

- Термин «болезнь минимальных изменений» или «отсутствие изменений» произошёл в связи с результатами световой микроскопии почечной ткани, при которой обнаруживают нормальные клубочки или только невыраженную очаговую мезангиальную пролиферацию. Диагностический морфологический критерий БМИ — распространённое «расплавление» ножек подоцитов, обнаруживаемое при электронной микроскопии.
- У больных со стероидчувствительным НС прогноз хороший. В период ремиссии почки полностью восстанавливаются морфоло-

гически. У небольшой части больных, обычно стероидрезистентных, развивается ФСГС, прогноз в таких случаях неблагоприятный. После 5 лет от начала болезни рецидивы НС становятся, как правило, редкими, однако часть больных остаётся в группе рецидивирующего НС или болезнь проявляется рецидивами изолированной протеинурии. У детей БМИ обычно не прогрессирует, только у небольшой части, вероятно в связи с переходом в ФСГС, снижаются функции почек.

Диагноз БМИ подтверждают электронно-микроскопическим исследованием почечной ткани. Однако, учитывая большую частоту БМИ среди детей с идиопатическим НС, начинают обычно со стандартного лечения преднизолоном, и только при отсутствии эффекта в течение 8 нед проводят биопсию почки.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

На ФСГС приходится 10–15% случаев идиопатического НС у детей (около 50% стероидрезистентного НС). Характерный признак — наличие в части клубочков (очаговое поражение) сегментарного (не во всех капиллярных петлях) мезангиального склероза. Этиология неизвестна, обсуждают роль генетических факторов (существуют различия в частоте встречаемости в зависимости от расовой принадлежности). Вторичный ФСГС может быть обусловлен вирусной инфекцией (в том числе ВИЧ), воздействием экзогенных токсинов (героин), как особый патогенетический механизм рассматривают повреждение клубочков вследствие повышенной клубочковой фильтрации и гемодинамических факторов при ожирении, обструктивном пиелонефрите, рефлюкс-нефропатии.

- Клинически заболевание протекает как типичный НС, реже единственным проявлением может быть протеинурия, не достигающая степени нефротической. В некоторых случаях началу заболевания предшествует респираторная инфекция. Только у части пациентов уже при первых проявлениях болезни имеют место, наряду с НС, АГ, гематурия, повышение концентрации креатинина в крови. Типично постепенное нарастание протеинурии от небольшой до выраженной, с присоединением других симптомов НС в течение нескольких недель или месяцев. Стероидрезистентность — важный диагностический признак как идиопатического ФСГС, так и перехода БМИ, ранее чувствительной к ГК, в ФСГС.
- В начальных стадиях поражаются клубочки только юкстамедуллярных нефронов, со временем процесс распространяется. В несклерозированных клубочках гистологические изменения похожи на таковые при БМИ. При световой микроскопии клубочки выг-

ляются неизменёнными или выявляют небольшую пролиферацию мезангиальных клеток. При электронной микроскопии выявляют диффузное утолщение подоцитов. Признаком ФСГС является наличие сегментарного склероза в части клубочков, для диагноза не имеет значения количество клубочков со склерозом. Другими важными признаками для разграничения от БМИ являются атрофия канальцевого эпителия, инфильтрация и фиброз интерстиция.

- При ФСГС прогноз неблагоприятный. У большинства пациентов с резистентным к терапии НС развивается ХПН в течение от 1 до 20 лет. Более благоприятное течение у пациентов с протеинурией, не достигающей выраженности нефротической. У пациентов со стероидчувствительным НС признаки прогрессирования обычно отсутствуют в течение 5–10 лет. Наличие ремиссий, вызванных преднизолоном или цитостатиками, улучшает прогноз. После трансплантации почки у 20–30% пациентов заболевание рецидивирует с поражением пересаженной почки, обычно в течение месяца после операции.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия — частая причина идиопатического НС у взрослых (до 50% случаев). Мембранозная нефропатия выделена по гистологическим признакам. При световой микроскопии клубочки могут быть относительно нормальными, с небольшой пролиферацией клеток или без нее, но с отчётливым генерализованным диффузным утолщением базальных мембран (отсюда название болезни). У детей мембранозная нефропатия чаще развивается в рамках системных заболеваний и при инфицировании вирусом гепатита В.

- Клиническая картина: отёки и нефротическая протеинурия, реже менее выраженная протеинурия (менее 2,5–3,0 г/сут), эти проявления могут сочетаться с гематурией и АГ. Концентрация компонента в крови нормальная, за исключением случаев, развивающихся на фоне системной красной волчанки и гепатита В.
- Основной морфологический признак — отчётливое генерализованное диффузное утолщение базальных мембран.
- Прогноз наиболее благоприятен у детей, женщин и пациентов с протеинурией, не достигающей степени нефротической. Из этих категорий больных менее чем у 10% отмечают прогрессирование болезни в течение 10 лет. У мужчин с НС в 50% развивается ХПН, особенно при наличии в дебюте болезни снижения клубочковой фильтрации. Частое осложнение мембранозной нефропатии у взрослых — тромбозы почечных вен.

IgA-нефропатия

IgA-нефропатия — довольно распространённая форма ГН, протекающего с гематурией В типичных случаях заболевание характеризуется микрогематурией или рецидивирующей макрогематурией. При морфологическом исследовании выявляют мезангиальные отложения IgA (обязательный диагностический признак). Заболевание чаще идиопатическое, однако может быть и вторичным при ряде болезней.

- Клиническая картина: рецидивирующая макрогематурия и/или случайно выявленная персистирующая микрогематурия, реже небольшая протеинурия. В дебюте экстраренальные симптомы отсутствуют, при прогрессировании нарастает протеинурия, развиваются НС, АГ, снижение функции почек. Иногда макрогематурия осложняется синдромом ОПН.
- Морфологические признаки: в типичных случаях — фокально-сегментарный мезангиопролиферативный ГН, на поздних стадиях — развитие склероза. Редко возможно формирование полулуний. При иммунофлюоресценции выявляют отложение IgA и компонента комплемента С3 в мезангии. При электронной микроскопии обнаруживают плотные депозиты в мезангии.
- Прогноз IgA-нефропатии в целом относительно благоприятный, хотя микрогематурия и эпизоды макрогематурии могут персистировать многие годы. Как и при других ГН, прогностически неблагоприятными признаками являются нарастание протеинурии с развитием НС, АГ, снижение почечных функций.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Генетик: при наличии НС и других гломерулопатий у родственников, при развитии НС в первые 3 мес жизни.
- Гастроэнтеролог: при появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне терапии ГК.
- Окулист: для исключения стероидной катаракты при длительной терапии ГК.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Уменьшение выраженности проявлений НС или его полное купирование.

- Уменьшение воздействия факторов, обуславливающих прогрессирования нефрита до стадии ХПН.

Показания к госпитализации

Все дети в активной стадии НС подлежат госпитализации в специализированное отделение.

Немедикаментозное лечение

Режим

Постельный режим назначают на несколько дней только при состояниях, связанных с риском для жизни: АГ, выраженных отёках, а также при тяжёлых осложнениях терапии — компрессионном переломе позвонков, переломах костей нижних конечностей, кровоточащей язве ЖКТ, панкреатите. Длительный строгий постельный режим не показан. Палатный или домашний режим разрешают после нормализации АД и уменьшении выраженности отёчного синдрома.

Диета

Наиболее часто при НС с сохранными функциями почек назначают диету с нормальным содержанием белка и ограничением содержания натрия. При гиперазотемии ограничивают содержание белка в рационе до 1,5–2 г/кг. Приём жидкости ограничивают только при гипонатриемии. При развитии таких осложнений НС и его терапии, как панкреатиты, гастриты, эрозии и язвы желудка, ребёнка временно переводят на диету №5.

Лекарственная терапия

Симптоматическая терапия

Диуретические препараты широко применяют для лечения больных с отёками. Наиболее часто с этой целью назначают петлевые диуретики (фуросемид) [19,20]. В случае недостаточного ответа на адекватную дозу фуросемида, назначают комбинацию диуретиков с разными механизмами действия (например, фуросемид с гидрохлоротиазидом или спиронолактоном) [29].

- Фуросемид назначают внутрь и парентерально в дозе 1–2 мг/кг, при необходимости — 3–5 мг/кг. Диуретический эффект при парентеральном введении наступает быстрее — через 3–5 мин (при пероральном приёме — через 30–60 мин). Продолжительность эффекта при приёме внутрь — приблизительно 8 ч, при в/м и в/в введении — 5–6 ч [21].

- Гидрохлоротиазид назначают в дозе 1 мг/кг/сут (обычно 25–50 мг/сут). При длительном лечении необходимы небольшие перерывы (в течение 3–4 дней). При снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 50% от нормы гидрохлоротиазид неэффективен. Терапию рекомендуется проводить на фоне диеты, богатой калием, и/или приёма калийсодержащих препаратов (калия хлорид по 1–3 г/сут).
- Спиринолактон назначают в дозе 1–3 мг/кг (до 10 мг/кг) 2–3 раза в день. Диуретический эффект развивается через 2–5 дней. Препарат особенно показан при гипокалиемии, вызванной другими диуретиками [19].

Многим больным с НС, гипоальбуминемией и рефрактерными отёками для получения адекватного диуреза, помимо петлевых диуретиков, необходимо введение альбумина [22,23]. 20% раствор альбумина вводят в разовой дозе 0,5–1 г/кг в течение 30–60 мин с последующим введением фуросемида в/в 1–2 мг/кг в течение 60 мин.

Антиагрегантная терапия

Антиагреганты назначают с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболии у детей с выраженной гипоальбуминемией (менее 20 г/л) и гиперкоагуляцией (концентрация фибриногена в крови более 6 г/л). Применяют дипиридамо́л или ацетилсалициловую кислоту в низких дозах [24,25].

Антибактериальная терапия

Антибиотики назначают при развитии бактериальных осложнений иммуносупрессивной терапии. Профилактические курсы антимикробной терапии при НС без признаков присоединения инфекции не показаны.

Препараты кальция и витамина D

Назначают для профилактики развития стероидного остеопороза в средних дозах (кальций — 1000–1500 мг/сут [26,27], витамин D — 2000–4000 МЕ/сут).

Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикоиды

ГК — препараты выбора при впервые диагностированном НС. Стандартная терапия заключается в пероральном приёме преднизолона в дозе 2–2,5 мг/кг/сут (60 мг/м²)^А в течение 4–6 нед, при отсутствии ремиссии — до 6–8 нед. По достижении ремиссии для её поддержания проводят терапию в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 2/3 от лечебной (35 мг/м²) в один приём в утренние часы^А. Показано, что альтернирующий режим приёма ГК в течение 6–8 нед (не менее 4 нед) с последующим медленным снижением дозы на 5 мг в неделю удлиняет ремиссию по сравнению с ранее применявшимся интермиттирующим режимом с более быстрым снижением дозы.

- При стероидчувствительном НС очередной рецидив купируют преднизолоном, приём которого в стандартной дозе продолжают до получения трёх нормальных анализов мочи^А, с последующим альтернирующим курсом в течение 6–8 нед^С. Преднизолон можно заменить на метилпреднизолон, при приёме которого реже развиваются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. 5 мг преднизолона эквивалентно 4 мг метилпреднизолона. Пульс-терапия метилпреднизолоном ускоряет наступление ремиссии, но не удлиняет её.
- Большие трудности вызывает поддержание ремиссии при часторецидивирующем и стероидзависимом НС. Для достижения ремиссии проводят короткий курс терапии преднизолоном в стандартной дозе или пульс-терапию метилпреднизолоном (30 мг/кг трёхкратно с интервалом в один день) с переходом на пероральный приём преднизолона с последующей альтернирующей терапией в минимальной дозе, на которой сохраняется ремиссия. Альтернирующая терапия с использованием минимальной дозы преднизолона может быть длительной, если нет выраженных побочных эффектов. Можно провести однократный курс цитостатической терапии, которая у 40% больных с рецидивами НС купирует их.
- Больным со стероидрезистентным НС показана биопсия почки для выбора метода терапии^С.
- Один из методов, применяемых при НС, резистентном к стандартным дозам преднизолона, — пульс-терапия метилпреднизолоном. Препарат вводят в дозе 30 мг/кг (не более 1000 мг) в 100–150 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 20 мин трёхкратно с интервалом в один день [28,29]. Чаще всего пульс-терапию применяют при НС, обусловленном ФСГС^В [30], что позволяет достичь ремиссии у 50% больных с ФСГС (табл. 1). У больных вторичным ФСГС, развившимся как исход БМИ, первые курсы терапии ГК бывают успешными, но далее часто развивается резистентность к терапии.
- Другой протокол для лечения ФСГС — применение пульс-терапии ГК и циклоспорина — представлен в табл. 2.
- Наименее чёткие протоколы разработаны для стероидрезистентного НС, обусловленного мезангиопролиферативным или мезангиокапиллярным ГН. В некоторых случаях мезангиопролиферативного ГН при небольшой длительности заболевания и отсутствии АГ эффективна стандартная терапия преднизолоном. Лечение можно начинать с пульс-терапии метилпреднизолоном (3–6 введений). При мезангиокапиллярном ГН также имеет смысл проведение 3–6 пульсовых введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг через день с последующим переходом, как и при мезангиопролиферативном ГН, на альтернирующую терапию преднизолоном,

Таблица 1. Схема лечения НС с применением пульс-терапии ГК и циклофосфида

Неделя	Метилпреднизолон, 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклофосфамид
1–2	Через день	–	–
3–10	1 раз в неделю	2 мг/кг через день	–
11–18	1 раз в 2 недели	2 мг/кг через день	2 мг/кг
19–52	1 раз в месяц	2 мг/кг через день	–
53–78	1 раз в 2 месяца	2 мг/кг через день	–

Таблица 2. Схема лечения НС с применением пульс-терапии ГК и циклоспорина

Неделя	Метилпреднизолон, 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклоспорин
1–2	3 раза в неделю	–	–
3–8	1 раз в неделю	2 мг/кг через день	6 мг/кг/сут
9–29	–	1 мг/кг через день	3 мг/кг/сут
30–54	–	0,5 мг/кг через день	3 мг/кг/сут

однако доза последнего должна составлять 2 мг/кг (в отличие от курсов поддерживающей терапии при стероидчувствительном НС), а продолжительность приёма — до 5–6 лет.

- При IgA-нефропатии, протекающей с НС, общепринятого протокола лечения нет, хотя существуют отдельные сообщения об эффективности длительного применения преднизолона в альтернирующем режиме.

Отказ от терапии ГК показан при резистентности к ним, в том числе при применении в сверхвысоких дозах, а также при развитии тяжёлых осложнений, требующих прекращения терапии ГК.

План наблюдения за пациентами, получающим терапию ГК по поводу НС:

- измерение массы тела (ежедневно) и роста;
- контроль диуреза (ежедневно);
- контроль АД (ежедневно);
- ЧСС (ежедневно);
- клинический анализ крови (1 раз в 10–14 дней);
- исследование концентрации электролитов крови (кальций, калий, натрий, хлор (1 раз в 10–14 дней);
- общий анализ мочи (1 раз в 7 дней);
- определение суточной экскреции белка (1 раз в 7–10 дней);
- ЭКГ (до назначения ГК-терапии и через 2 недели от её начала);
- рентгенография или денситометрия поясничного отдела позвоночника (через 3 мес после начала лечения ГК, повторное исследование проводят через 6 мес после первого);

- контроль за психическим состоянием (поведение, сон, память);
- осмотр офтальмолога (через 1 мес после начала лечения ГК, затем ежегодно);
- диастаза мочи, амилаза крови (1 раз в 10–14 дней);
- функциональные пробы печени (1 раз в 10–14 дней);
- ФЭГДС (через 1 мес после начала лечения ГК).

Цитостатики

Цитостатические препараты применяют для лечения часторецидивирующего, стероидзависимого и стероидрезистентного НС при БМИ^А, стероидрезистентного НС при ФСГС^В. Чаще всего применяют циклофосфамид.

- При стероидзависимом НС циклофосфамид назначают по 2 мг/кг/сут в течение 8–12 недель.
- Хлорамбуцил назначают по 0,2 мг/кг/сут; продолжительность курсов такая же, как и при применении циклофосфамида.

Лечение цитостатиками сочетают с приёмом преднизолона в небольшой дозе (0,2–0,3 мг/кг/сут). По окончании курса лечения цитостатиками преднизолон отменяют постепенно, в течение 2–4 нед.

При отсутствии у больных со стероидзависимым или часторецидивирующим НС опасных для жизни осложнений терапии ГК целесообразно до начала приёма цитостатиков добиться ремиссии 2-недельным курсом преднизолона в стандартной дозе или пульс-терапией метилпреднизолоном.

При НС на фоне БМИ эффективность циклофосфамида приближается к 100% (67–93%). При других морфологических типах ГН эффективность циклофосфамида ниже. Пролонгирование ремиссии циклофосфамидом при часторецидивирующем или стероидзависимом НС удаётся получить у 40–60% больных. На продолжительность ремиссии оказывает влияние длительность приёма циклофосфамида — если она превышает 3 мес, то у 66% пациентов ремиссии продолжаются более 5 лет. Назначением циклофосфамида при мезангиопролиферативном ГН удаётся достичь ремиссии у 46% больных. При ФСГС, мембранопролиферативном ГН применение циклофосфамида не оправдано.

План наблюдения за больными во время лечения цитостатиками:

- контроль за содержанием лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов в крови (1–2 раза в неделю);
- контроль за гематурией, характером мочеиспускания с целью профилактики развития геморрагического цистита (1–2 раза в неделю);
- функциональные пробы печени, учитывая риск развития токсического гепатита (1 раз в 10–14 дней);

- контроль за состоянием поджелудочной железы для предупреждения развития токсического панкреатита (амилаза крови, диастаза мочи 1 раз в 14 дней);
- контроль за концентрацией мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) (1 раз в 10–14 дней).

Для профилактики цистита циклофосфамид следует принимать в первую половину дня, обязателен приём жидкости на ночь. При содержании лейкоцитов крови менее $3 \times 10^9/\text{л}$ препарат следует отменить и увеличить дозу преднизолона. После прекращения лечения цитостатиками приём преднизолона в небольшой дозе следует продолжить ещё в течение 10–14 дней, затем постепенно отменить под контролем содержания лейкоцитов в крови (возможна небольшая лейкопения после отмены преднизолона). Снижение содержания эритроцитов и тромбоцитов в крови при приёме цитостатиков наблюдаются реже, чем лейкопению, отмена препарата на короткий срок обычно приводит к быстрому восстановлению количества форменных элементов. К серьёзным побочным эффектам цитостатической терапии относят гонадотоксичность.

Циклоспорин

Препарат применяют у больных с частыми рецидивами НС и осложнениями терапии ГК по 5–6 мг/кг/сут^А в сочетании с преднизолоном в небольших дозах в течение 12 мес^С (полная отмена преднизолона возможна через 3 мес от начала лечения циклоспорином^Р). Назначение циклоспорина оправдано при стероидзависимом или часторецидивирующем НС при невозможности продолжения лечения ГК^А [28,35]. Также целесообразно применение циклоспорина при стероидрезистентном НС^В (см. табл. 2). Продолжительность терапии может достигать 2 лет. В связи с риском развития интерстициального фиброза до начала лечения желательно провести биопсию почки, которую повторяют через год [36].

Лечение циклоспорином начинают с небольшой дозы (2–3 мг/кг/сут), постепенно повышая её до 5–6 мг/кг/сут, под контролем концентрации препарата в крови (должна составлять 100–200 нг/мл). Эффект при стероидчувствительном НС достигается к концу 3-го месяца лечения, продолжительность курса терапии 6–12 мес^С [37].

План наблюдения за больными во время лечения циклоспорином:

- контроль за концентрацией креатинина, мочевины, калия, амилазы, мочевой кислоты, содержанием тромбоцитов в крови (1 раз в 7–10 дней);
- контроль за концентрацией циклоспорина в сыворотке (1 раз в 10–14 дней);
- контроль диуреза (ежедневно);
- контроль АД (ежедневно).

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы или на 30% от исходного уровня дозу циклоспорина уменьшают на 50%, при нормализации указанного показателя терапию продолжают в прежней дозе. В противном случае лечение прекращают до нормализации концентрации креатинина в крови, после чего возобновляют, уменьшив дозу препарата на 50% с последующим её повышением до исходной. При снижении клубочковой фильтрации на 50% препарат отменяют. В случае развития АГ назначают блокаторы кальциевых каналов. При нейротоксичности (нарушение сознания, судороги) препарат отменяют до нормализации состояния.

Другие препараты

В настоящее время распространение получили производные микофеноловой кислоты, в частности, микофенолат мофетила, который назначают по 800 мг/м²/сут при стероидзависимом и стероидрезистентном НС [38]. У детей со стероидзависимым и часторецидивирующим НС также можно использовать левамизол по 2,5 мг/кг через день; продолжительность курса лечения — 6–12 мес^А [39,40].

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Родителям детей с НС следует разъяснить необходимость соблюдения диетических мероприятий, умеренной физической активности. Перед началом ГК- и иммуносупрессивной терапии лечащий врач должен проинформировать пациента и его родителей о возможных осложнениях проводимого лечения, о первых признаках возникновения этих осложнений и путях их коррекции.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Дети при достижении ремиссии НС находятся под наблюдением нефролога в течение 5 лет от момента её достижения. Дети с персистирующей активностью НС находятся под наблюдением нефролога весь период заболевания.

ПРОГНОЗ

Стероидчувствительный НС: в 95% случаев стойкая ремиссия более 5 лет, в 5% — летальный исход [41]. Стероидрезистентный НС в большинстве случаев прогрессирует до терминальной стадии ХПН. Основные причины летального исхода:

- некупируемая активность НС;
- ОПН или ХПН;

- инфекционные осложнения (пневмония, эмпиема плевры, сепсис, апостематозный нефрит, присоединение пиелонефрита к ГН);
- тромбозы, тромбоэмболия;
- ятрогенные причины: агранулоцитоз, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, острый панкреатит, суицидальные попытки в период лекарственного психоза.

Список литературы

1. *Orth S.R., Ritz E.* The nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:1202.
2. *The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children.* *J. Pediatr.* 1981; 98:561.
3. *Rose B.D.* Clinical characteristics of glomerular disease. In: *Scientific American Medicine*, Rubinstein, E, Federman DD (Eds), Scientific American, New York, 1989, section X (IV):1.
4. *Levy M., Feingold J.* Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:925.
5. *Habib R., Bois E.* Heterogeneity of early onset nephrotic syndromes in infants (nephrotic syndrome «in infants»). Anatomical, clinical and genetic study of 37 cases. *Helv. Paediatr. Acta.* 1973; 28:91.
6. *Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H.* Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 30:621.
7. *Filler G., Young E., Geier P., Carpenter B.* Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42:1107.
8. *Hallman N., Norio R., Rapola J.* Congenital nephrotic syndrome. *Nephron* 1973; 11:101.
9. *Kaplan B.S., Bureau M.A., Drummond K.N.* The nephrotic syndrome in the first year of life: Is a pathologic classification possible? *J. Pediatr.* 1974; 85:615.
10. *Ljungberg P., Holmberg C., Jalanko H.* Infection in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11:148.
11. *D'Agati V.* The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1994; 46:1223.
12. *Wasserstein A.G.* Membranous glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8:664.
13. *Richards N.T., Darby S., Howie A.J. et al.* Knowledge of renal histology alters patient management in over 40 percent of patients. *Nephrol. Dial Transplant.* 1994; 9:1255.

14. *Bonilla-Felix M., Parra C., Dajani T. et al.* Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1999; 55:1885.

15. *Rose B.D.* Pathophysiology of Renal Disease, 2d ed, McGraw-Hill, New York, 1987, p. 166.

16. *Fries J.W., Mendrick D.L., Rennke H.G.* Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34:333.

17. *Howard A.D., Moore J. Jr., Gouge S.F. et al.* Routine serologic tests in the differential diagnosis of the nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 1990; 15:24.

18. American Dietetic Association. Chronic kidney disease (non-dialysis) medical nutrition therapy protocol. Chicago (IL): American Dietetic Association; 2002 May. Various.

19. *Rose B.D.* Diuretics. *Kidney Int.* 1991; 39:336.

20. *Brater D.C., Voelker J.R.* Use of diuretics in patients with renal disease. In: *Contemporary Issues in Nephrology. Pharmacotherapy of Renal Disease and Hypertension*, vol 17, Bennett, WM, McCarron, DA (Eds), Churchill Livingstone, New York, 1987.

21. *Vande Walle J.G., Donckerwolcke R.A., van Isselt J.W. et al.* Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet.* 1995; 346:148.

22. *Chalasan N., Gorski J.C., Horlander J.C. et al.* Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12:1010.

23. *Fliser D., Zurbruggen I., Mutschler E. et al.* Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999; 55:629.

24. *Llach F.* Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985; 28:429.

25. *Sarasin F.P., Schifferli J.A.* Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1994; 45:578.

26. *Recommendations* for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1791.

27. *Recommendations* for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:1496.

28. *Singapore* Ministry of Health Glomerulonephritis. Singapore: Singapore Ministry of Health. 2001. oct. 132 p.

29. *Hogg R.J., Portman R.J., Milliner D. et al.* Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000; 105:1242.

30. *Tune B.M., Mendoza S.A.* Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8:824.

31. *Short* versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Lancet* 1988; 1:380.

32. *Murnaghan K., Vasmant D., Bensman A.* Pulse methylprednisolone in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr. Scand* 1984; 73:733.

33. *Durkan A.M., Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C.* Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int.* 2001; 59:1919.

34. *Durkan A., Hodson E., Willis N., Craig J.* Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4:CD002290.

35. *Niaudet P., Habib R.* Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 5:1049.

36. *Habib R., Niaudet P.* Comparison between pretreatment and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin. Nephrol.* 1994; 42:141.

37. *Niaudet P., Broyer M., Habib R.* Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin. Nephrol.* 1991; 35 Suppl 1:S31.

38. *Bagga A., Hari P., Moudgil A., Jordan S.C.* Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42:1114.

39. *Niaudet P., Drachman R., Gagnadoux M.F., Broyer M.* Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr. Scand.* 1984; 73:637.

40. *Alsaran K., Grisaru S., Stephens D., Arbus G.* Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.* 2001; 56:289.

41. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J. Pediatr.* 1982; 101:514.

ПНЕВМОНИЯ

В отечественной педиатрии пневмонию определяют как острое инфекционное заболевание лёгочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме [1]. Наличие рентгенологических признаков — «золотой стандарт» диагностики, поскольку позволяет не относить к пневмониям вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхолит), при которых антибактериальное лечение не нужно.

В зарубежной литературе в качестве критерия пневмонии часто принимают наличие мелкопузырчатых влажных хрипов, в т.ч. в отсутствие очага или инфильтрата на рентгенограмме [2]. При этом диагноз пневмонии (вирусной) отождествляют с бронхолитом, имеющим более благоприятный прогноз и не требующим антибактериального лечения. Тем не менее во многих работах, например при изучении эффективности вакцин, учитывают только «рентгеноположительные» пневмонии [3,6,26].

В МКБ-10 из рубрики «пневмония» исключены как поражения лёгких, обусловленные физическими и химическими факторами, так и имеющие аллергический и сосудистый генез.

МКБ-10: J13 Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*; **J14** Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева–Пфейффера]; **J15** Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках; **J17.0*** Пневмония при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Аббревиатуры: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких.

Эпидемиология

Заболееваемость

Различия в критериях диагностики пневмонии влияют и на показатели заболеваемости. Заболеваемость внебольничной пневмонией в Российской Федерации, согласно исследованиям, проведённым с должным рентгенологическим контролем, составляет 4–17

на 1000 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет [4]. Зарубежные источники при использовании более широких критериев приводят показатели на порядок выше — 20–80 на 1000 детей [5], чем для пневмоний с рентгенологическим подтверждением — 4,3 [3] и 5,0–9,7 [6] на 1000 детей. Максимальная заболеваемость пневмонией приходится на ранний возраст, сокращаясь в 2–3 раза у подростков; в периоды эпидемий гриппа заболеваемость повышается.

Доля пневмоний в общей массе острых респираторных заболеваний составляет 1,8% у детей до 1 года, 1% в возрасте 1–9 лет и 0,4% — у более старших [4].

Пневмонии новорождённых часто наблюдают в развивающихся странах, в развитых странах у доношенных заболеваемость составляет 1%, у недоношенных может достигать 10% [16].

Частота внутрибольничных пневмоний зависит от контингента госпитализированных, условий госпитализации и ряда других факторов.

Роль преморбидных факторов

Среди больных пневмонией детей преобладают мальчики (1,25–2:1 [18]), по крайней мере, в первые годы жизни. Недоношенные дети в 4 раза чаще заболевают бронхолитом и в 11 раз — пневмонией [4]. Рахит и гипотрофия в настоящее время не играют заметной роли как предрасполагающие факторы, существенно выше роль хронических состояний — нервно-мышечной патологии, привычной аспирации пищи, иммунодефицитов, муковисцидоза, бронхолёгочной дисплазии. Особенно высок риск пневмонии при врождённых пороках сердца, особенно с перегрузкой малого круга кровообращения.

Повышают заболеваемость пневмонией низкий социально-экономический уровень, плохие жилищные условия; наличие старшего ребёнка в семье, особенно посещающего детское учреждение. Промышленное загрязнение атмосферного воздуха обычно ассоциируют с повышенной заболеваемостью пневмонией, однако при этом сложно исключить влияние комплекса факторов.

Смертность и летальность

Показатели смертности зависят от критериев установления роли пневмонии в танатогенезе. Из всех детей с выявленной на аутопсии пневмонией она выступала как основная причина смерти в 9–23% случаев, в 23–33% она являлась конкурирующей причиной смерти у детей с другой тяжёлой патологией; в 50–60% пневмония — сопутствующее (или терминальное) заболевание, не имев-

шее значения в танатогенезе [4,22]. Смертность от пневмонии (основная и конкурирующая причины) детей 1-го года жизни в Москве в 1984–1986 гг. составила 42 на 100 000 новорождённых (1,9% от показателя младенческой смертности), причём у половины умерших имела место внутрибольничная пневмония [23].

При своевременном лечении внебольничные пневмонии практически не приводят к летальному исходу. Летальность при внутрибольничных пневмониях достигает 5–10% [4].

Профилактика

Профилактика пневмоний предусматривает, прежде всего, предупреждение ОРВИ и, особенно, гриппа, на фоне которых развивается большинство бактериальных пневмоний. Обязательная вакцинация предусмотрена в отношении туберкулёза^А, коклюша^А, кори^А, которые нередко являются причиной развития воспалительных изменений в лёгких.

Вакцинация против гриппа^А включена в Календарь иммунопрофилактики по эпидемическим показаниям, в соответствии с которым прививкам подлежат дети:

- страдающие хроническими соматическими заболеваниями;
- часто болеющие ОРВИ дети дошкольного возраста;
- школьники.

Вакцинация против гриппа снижает не только заболеваемость гриппом, но и смертность, в первую очередь, от гриппа и пневмонии^С [24]; отмечают также и снижение заболеваемости ОРВИ как среди взрослых, так и детей^С [25]. У детей рекомендуют применять расщеплённые или субъединичные вакцины, начинать вакцинацию следует осенью, в первый год вакцинации детей прививают дважды.

Применение вакцины против инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b (в Российской Федерации зарегистрирована вакцина Акт-Хиб), у детей первых месяцев жизни сокращает на 80% заболеваемость тяжёлой пневмонией данной этиологии^С [26] и на 22–26% заболеваемость всеми тяжёлыми пневмониями^С [6]. В Российской Федерации эта прививка в Национальный календарь не включена, вакцинация возможна на добровольных началах.

Полисахаридная пневмококковая вакцина (в Российской Федерации зарегистрирована вакцина Пневмо-23) иммуногенна лишь у детей старше 2 лет; у взрослых её эффективность^А составляет 83% в отношении «вакцинных» серотипов, 74% — всех серотипов пневмококка [47], у детей — 94% в отношении инвазивных форм пневмококковой инфекции^С [47,48]. Применение этой вакцины реко-

мендуют детям из группы риска тяжёлого течения пневмококковой инфекции:

- с врождённой асплинией или удалённой селезёнкой;
- с нейтропенией;
- с дефицитом компонентов комплемента;
- страдающим хронической ликвореей.

Конъюгированные пневмококковые вакцины иммуногенны у детей с первых месяцев жизни, применение 7-валентной вакцины снизило на 80–90% частоту бактериемических пневмококковых заболеваний, включая пневмонию^С [3]. Эти вакцины в Российской Федерации не зарегистрированы.

Классификация

Согласно российскому консенсусу [1], по условиям инфицирования пневмонии делят на внебольничные (домашние) и внутрибольничные (госпитальные), а у новорождённых — на внутриутробные (врождённые) и приобретённые (постнатальные); последние также могут быть вне- и внутрибольничными. Пневмонии у детей, находящихся на ИВЛ, делят на ранние (первые 72 ч ИВЛ) и поздние (4 сут и более на ИВЛ). Выделяют также пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Под внебольничными понимают пневмонии, возникшие у ребёнка в обычных условиях его жизни, под внутрибольничными — пневмонии, развившиеся через 72 ч пребывания ребёнка в стационаре или в течение 72 ч после выписки оттуда. К внутриутробным относят пневмонии, развившиеся в первые 72 ч жизни ребёнка.

Этиологический диагноз (окончательный, где возможно, или предположительный) существенно облегчает выбор терапии.

По клинко-рентгенологическим данным выделяют очаговую, очагово-сливную, долеую (крупозную), сегментарную, интерстициальную пневмонии.

Выделяют нетяжёлые и тяжёлые пневмонии, тяжесть обуславливают лёгочно-сердечная недостаточность и токсикоз, а также наличие осложнений. Основными осложнениями являются плеврит (синпневмонический и метапневмонический), лёгочная деструкция (абсцесс, буллы, пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок.

При адекватном лечении большинство неосложнённых пневмоний разрешаются за 2–4 нед, осложнённых — за 1–2 мес. Затяжное течение диагностируют в случаях отсутствия обратной динамики процесса (обычно сегментарного) в сроки от 1,5 до 6 мес.

Этиология

Этиологический спектр пневмоний зависит от критериев её диагностики. Данные о преобладании вирусов в этиологии пневмоний справедливы при расширенных критериях диагностики [7]. Ведущую роль вирусов в этиологии бронхоолитов, не сопровождающихся инфильтратами или очагами в лёгких, доказывает их успешное лечение без антибиотиков [8]. Среди поражений лёгких, сопровождающихся очаговыми или инфильтративными изменениями, 77–83% обусловлены бактериальными возбудителями [9,14].

Приводимые ниже данные о бактериальной этиологии пневмоний вполне сопоставимы, хотя и были получены разными методами выявления возбудителя: в пунктатах лёгкого [11], в плевральном экссудате [12,13], обнаружением АТ к хламидиям и микоплазме, пневмококковых иммунных комплексов [5,7,14,15].

Пневмонии, развившиеся в больнице или у детей, получавших до этого (за 4–6 нед) антибиотики, по этиологии отличаются от внебольничных пневмоний.

- **Пневмонии новорождённых.** Внутриутробные пневмонии в развитых странах чаще вызываются стрептококками группы В [17], реже — другие возбудители (кишечная палочка, *Klebsiella pneumoniae*, золотистый и эпидермальный стафилококки), а при антенатальном инфицировании — стрептококки групп G и D, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*. Аналогичная этиологическая структура характерна для ранних пневмоний, ассоциированных с ИВЛ. Поздние ассоциированные с ИВЛ пневмонии чаще обусловлены *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, эпидермальным и золотистым стафилококками, в т.ч. метициллин-резистентными, нередко в ассоциации с грибами рода *Candida*, микоплазмами и *Chlamidia trachomatis*.
- **Внебольничные пневмонии у детей первых 6 мес жизни** можно разделить на две группы, отличающиеся по клиническим проявлениям и этиологии: типичные пневмонии — фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичные — с преимущественно диффузными изменениями в лёгких, протекающие при незначительно повышенной или нормальной температуре тела.
 - ◇ Типичные пневмонии чаще всего развиваются у детей с привычной аспирацией пищи (с рефлюксом и/или дисфагией), а также как первая манифестация муковисцидоза, иммунных дефектов [4]. Основные возбудители — кишечная палочка и другая грамтрицательная кишечная флора, стафилококки,

редко *Moraxella catarrhalis*. Реже возбудителями являются пневмококки и *H. influenzae*, обычно у детей, имеющих контакт с больным ОРВИ (обычно другим ребёнком в семье).

- ◆ Возбудителем атипичных пневмоний чаще всего является *Chlamidia trachomatis*, инфицирующая ребёнка при родах, значительно реже — *Pneumocystis carinii* (у недоношенных, а также ВИЧ-инфицированных); этиологическую роль *M. hominis* и *U. urealyticum* признают не все.
- **Внебольничные пневмонии у детей 6 мес–5 лет** чаще всего (70–88%) вызывает *S. pneumoniae* [12–16], из пунктатов лёгких пневмококк часто высевают вместе с безкапсульной *H. influenzae* [11]. *H. influenzae* типа b выявляют реже (до 10%), он обуславливает вместе с пневмококком большинство случаев пневмоний, осложнённых лёгочной деструкцией и плевритом. Стафилококки выделяют редко. «Атипичные» пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдают у 15%, а вызванные *Chlamidia pneumoniae* — у 3–7% [15,16]. Из вирусов в этом возрасте чаще всего выявляют респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, рино- и аденовирусы (типа 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 и 35) [18,19], часто вместе с бактериальными возбудителями [4,19]. При смешанной вирусно-бактериальной инфекции вирус, очевидно, выступает как фактор, способствующий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой.
- **Внебольничные пневмонии у детей 7–15 лет.** Типичные (пневмококковые) пневмонии составляют 35–40% всех случаев, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, — 23–44% и 15–30% соответственно [14,15]. *H. influenzae* типа b практически не выявляют, в редких случаях пневмонию вызывает пиогенный стрептококк, распространяющийся лимфогенно из очага в миндалинах.
- **Внутрибольничные пневмонии** отличают от внебольничных спектром возбудителей и их резистентностью к антибиотикам, обуславливающей большую тяжесть и частоту осложнений, что и определяет высокую летальность. В их этиологии играет роль как больничная флора (часто резистентная к антибиотикам), так и аутофлора больного, резистентность которой во многом зависит от предшествующего антибактериального лечения. Характер микрофлоры зависит от профиля стационара и эпидемиологического режима. В качестве больничных возбудителей в педиатрических стационарах чаще других выступают кишечная палочка, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, цитробактеры, эпидермальный или золотистый стафилококк, в т.ч. метициллин-резистентные.

Инфицирование нередко происходит при манипуляциях (катеризация, бронхоскопия, торакоцентез).

- **Пневмония, развившаяся в первые 72 ч ИВЛ**, при её начале вскоре после поступления, обычно обусловлена аутофлорой — пневмококком, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*. Начиная с 4-х суток ИВЛ происходит их смена на *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *S. aureus*. Если ИВЛ начата с 3–5-го дня пребывания больного в стационаре, более вероятна внутрибольничная флора.
- **Пневмонии у больных с иммунодефицитами**. При недостаточности гуморального звена иммунитета пневмонию вызывают пневмококки, стафилококки, энтеробактерии. У детей с первичными клеточными иммунодефицитами, ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, а также при длительной терапии ГК пневмонии чаще обусловлены *P. carinii* и грибами *Candida*, реже цитомегаловирусом, *M. avium-intracellulare* и грибами. У больных острым лейкозом и лимфомами на фоне нейтропении пневмонию вызывают как бактерии, так и вирусы и грибы. При «терапии сопровождения» противогрибковыми препаратами, ко-тримоксазолом и ацикловиром кандиды, вирусы герпеса и пневмоцисты играют небольшую роль в этиологии пневмонии. При трансплантации солидных органов (почки, сердце) пневмонии часто вызывает цитомегаловирус, после трансплантации красного костного мозга на фоне нейтропении — стафилококки и *P. aeruginosa*, на фоне иммунодепрессии — цитомегаловирус, аденовирусы, вирусы герпеса, часто в сочетании с *P. carinii* и грибами, в более поздней стадии — пневмококком и *H. influenzae*.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам. Циркулирующие в Российской Федерации штаммы пневмококка в 95% случаев чувствительны к пенициллинам, а штаммы *H. influenzae* почти в 100% чувствительны к амоксициллину, это позволяет использовать лактамы как стартовые препараты при внебольничных пневмониях. Пневмококки в Российской Федерации сохраняют чувствительность к макролидам, тем не менее в Центральном и Северо-Западном административных округах до 12% штаммов устойчивы к эритромицину и 8–14% — к азитромицину (фенотип М — 41,7%, MLS — 33%) [21]. *H. influenzae* утратили чувствительность к эритромицину и другим макролидам, за исключением азитромицина. Сохраняется чувствительность внебольничных штаммов стафилококков к оксациллину, защищённым пенициллинам (амоксициллин+клавулановая кислота и др.), линкомицину, цефазолину, макролидам, рифампицину и аминогликозидам. При внутрибольничных пневмониях

необходимо определение чувствительности флоры, выделенной из стерильных сред или, по крайней мере, из дыхательных путей.

Диагностика

Клинические симптомы пневмонии — лихорадка, одышка, кашель, хрипы в лёгких — малоспецифичны, т.к. наблюдаются и при ОРВИ. Хотя наличие лихорадки не обязательно говорит в пользу пневмонии, её отсутствие исключает пневмонию^В (у ребёнка старше 6 мес).

«Классические» физикальные симптомы — укорочение перкуторного звука, ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые хрипы в конце выдоха над участком лёгких — возникают лишь у 50–70% детей с пневмонией, их отсутствие не исключает пневмонии.

Согласно исследованиям, проведённым ВОЗ^В, наиболее характерны для пневмонии температура тела более 38 °С в течение 3 сут и более, одышка (ЧДД более 60 в минуту у детей до 3 мес; более 50 в минуту — от 3 мес до 1 года; более 40 в минуту — от 1 года до 5 лет) и втяжение уступчивых мест грудной клетки [11]. Наличие бронхиальной обструкции (свистящего дыхания) с высокой вероятностью исключает типичную внебольничную пневмонию^В и возможно лишь при атипичных формах и внутрибольничном заражении [27,50].

В отличие от типичных пневмоний, протекающих без клинических и физикальных признаков бронхита, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, часто сопровождаются распространённым бронхитом с обилием мелкопузырчатых хрипов, часто асимметричных, что имеет диагностическое значение^С [4]. Пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, мало отличаются от типичных пневмоний, отмечают лишь постепенное начало, сопровождающий пневмонии фарингит, а также осиплость голоса и синусит [28,29].

Алгоритм, рассмотренный на рис. 1, позволяет провести отбор детей с признаками ОРВИ, нуждающихся в рентгенологическом исследовании и/или лечении пневмонии (чувствительность и специфичность около 95%)^С [30].

У новорождённых, особенно недоношенных, за счёт апноэ или брадипноэ ЧДД может быть повышена незначительно, диагностическое значение имеют нарушения ритма дыхания, ригидность грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Пневмония у них может протекать с гипотермией. Атипичные пневмонии у детей первых месяцев жизни, вызванные *Chlamidia trachomatis*, протекают при нормальной или субфебрильной температуре тела, сопровождаются нарастающей одышкой и, во многих случаях, характерным кашлем по типу «стакатто». Одышка при не-

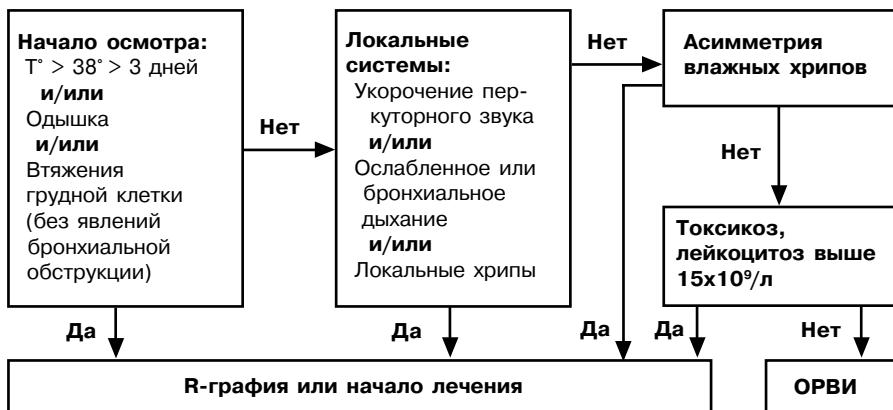


Рис. 1. Алгоритм клинической диагностики пневмонии.

высокой температуре тела является ведущим симптомом и при пневмоцистной пневмонии.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенография органов грудной клетки позволяет подтвердить клинический диагноз и уточнить форму пневмонии. Обычно достаточно рентгенограммы в прямой проекции. Для пневмонии не характерны наблюдаемые у 70% детей с ОРВИ усиление лёгочного или бронхосудистого рисунка, вздутие лёгкого, усиление тени корней лёгких, линейные тени небольших ателектазов в отсутствие очаговых или инфильтративных изменений.

Хотя по виду пневмонической тени трудно судить о её этиологии^B [31], это помогает в выборе эмпирической терапии.

- Гомогенные тени с достаточно чёткими границами (полисегментарные, долевыe, очаговые) характерны для типичных бактериальных пневмоний, в т.ч. пневмококковой [9], негомогенные, без чётких границ, часто неинтенсивные — для вызванных микоплазмой.
- Диссеминированные изменения у детей грудного возраста говорят в пользу хламидиоза (мелкоочаговые тени) или пневмоцистоза (мягкие облаковидные тени).
- Очагово-сливные, плотные, с взбухающей границей тени характерны для пневмоний, осложняющихся деструкцией.
- Уменьшенные в объёме гомогенные сегментарные тени с вогнутой границей свидетельствуют о наличии ателектатического компонента с тенденцией к затяжному течению.

- Небольшие негомогенные прикорневые затенения часто наблюдаются при ОРВИ, многие исследователи рассматривают их как вирусные пневмонии.

Рентгеновский контроль показан при массивных и осложнённых пневмониях, а также при отсутствии эффекта от лечения (см. ниже). При неосложнённых пневмониях в случаях полного эффекта от лечения повторная рентгенограмма показана не ранее, чем через 3–4 нед, так как рассасывание инфильтрата происходит в течение этого срока^В [42]. Применение УЗИ для контроля за течением плеврита позволяет уменьшить лучевую нагрузку.

Эндоскопическая диагностика (бронхоскопия) оправдана лишь при подозрении на инородное тело или туберкулёз бронха.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейтрофильный лейкоцитоз более $12-15 \times 10^9/\text{л}$ характерен для кокковых пневмоний, его степень коррелирует с риском деструкции (нагноения). Высокий лейкоцитоз ($30-40 \times 10^9/\text{л}$ и выше) наблюдают при хламидийной пневмонии у детей первых месяцев жизни. Однако отсутствие гематологических сдвигов не позволяет исключить пневмонию^В, поскольку это наблюдают у половины больных пневмонией (вызванных микоплазмой, вирусами, *H. influenzae*) [4,41,45].

Хотя СОЭ, концентрация СРБ и других белков острой фазы при пневмонии (особенно пневмококковой) повышаются^В, проведение этих исследований в рутинном порядке не рекомендуют [32].

Этиологический диагноз пневмоний сложен, обнаружение бактериального агента в материале из верхних дыхательных путей не обязательно свидетельствует о том, что он является возбудителем пневмонии. Микроскопия мокроты или осадка плеврального экссудата в некоторых случаях позволяет получить указание на вероятного возбудителя. Посевы крови дают положительный результат всего в 10–20%, более часто (до 40%) у детей с пневмонией, осложнённой плевритом^В [7,8]. Достоверными методами исследования являются выделение возбудителя или обнаружение его Аг (методами латекс-агглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, ИФА, ПЦР) из других внутренних сред (плевральный экссудат, пунктат лёгкого). Однако некоторые из этих методов настолько чувствительны, что могут идентифицировать следы пневмотропных микроорганизмов, вегетирующих в дыхательных путях.

- Посевы аспирата из трахеи полуколичественным методом дают хорошее совпадение с высевом из стерильных сред для пневмококков, но не для гемофильной палочки и стафилококка^c [8].
- Выделение вируса или атипичных патогенов из дыхательных путей свидетельствует о наличии соответствующей инфекции (или носительстве), однако не обязательно говорит о её роли в развитии пневмонии.
- Нарастание титров АТ к пневмотропным микроорганизмам не имеет диагностического значения, так как часто имеет место при любой этиологии заболевания как проявление феномена поликлональной активации иммунной системы [50]. Для подтверждения диагноза пневмонии атипичной этиологии имеет значение выявление АТ класса IgM, однако оно может наблюдаться поздно, на 2–3-й неделе болезни [7].

В повседневной практике методы этиологической диагностики рекомендуют использовать только в рефрактерных к лечению случаях, а также при внутрибольничной инфекции.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Внутрилёгочные деструктивные процессы

Внутрилёгочные деструктивные процессы — нагноения с образованием булл или абсцессов — возникают на месте клеточных инфильтратов в лёгких, вызываемых некоторыми серотипами пневмококка, стафилококками, *H. influenzae* типа b, гемолитическим стрептококком, клебсиеллами, сине-гнойной палочкой. Клеточный инфильтрат развивается в первые дни болезни, так что применение антибиотиков часто не оказывает влияния на ход событий. Лёгочные нагноения сопровождаются стойкой лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом до момента опорожнения гнойника, которое происходит либо в бронх (сопровождаясь усилением кашля), либо в полость плевры, вызывая пиопневмоторакс.

Плевральные осложнения

Пневмония часто сопровождается синпневмоническим (парапневмоническим) плевритом, возникающим одновременно с пневмонией. Метапневмонический плеврит возникает на фоне обратного развития пневмонии под влиянием лечения.

Синпневмонический плеврит может возникнуть при пневмониях, вызванных практически любыми бактериями: при внебольничном инфицировании — пневмококком, реже *H. influenzae* типа b, при внутрибольничном — стафилококком, псевдомонадами, реже —

анаэробами (пептострептококки, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, обычно в сочетании со стафилококком и гемолитическим стрептококком). Редко наблюдают микоплазменные и аденовирусные плевриты. Выпот может определяться лишь в костно-диафрагмальном синусе, но может занимать и всю половину плевральной полости, реже бывает двусторонним.

Для гнойного экссудата характерен низкий рН (7,0–7,3), цитоз выше 5000 лейкоцитов (обычно полинуклеаров), для фибринозного — рН выше 7,3, цитоз 3000–5000 в 1 мкл. При пневмококковом плеврите экссудат не густой, обычно с хлопьями фибрина. Вызванный *H. influenzae* типа b плеврит имеет характер геморрагического, при стафилококковом — гной сливкообразный, при псевдомонадном — сине-зеленого цвета. Анаэробный процесс легко заподозрить по гнилостному запаху экссудата.

При адекватном антибактериальном лечении экссудат теряет гнойный характер, обратное развитие плеврита идет параллельно разрешению пневмонии, но полное рассасывание часто задерживается до 3–4 нед и более. При неадекватной терапии серозно-фибринозный выпот может стать гнойным, увеличиваясь в объёме.

Метапневмонический плеврит возникает обычно при пневмококковой, реже — при гемофильной инфекции. Серозно-фибринозный экссудат появляется на фоне обратного развития пневмонии после 1–2 дней нормальной или субфебрильной температуры тела. У больного с синпневмоническим плевритом при этом выявляют нарастание объёма экссудата при утрате им гнойного характера: при повторной пункции получают прозрачную жидкость (иногда с хлопьями фибрина) с цитозом менее 1000 в 1 мкл. Метапневмонический плеврит часто развивается параллельно деструктивным изменениям в лёгочной ткани.

В развитии метапневмонического плеврита основная роль принадлежит иммунопатологическим процессам: при избытке Ag на фоне распада микробных клеток образуются иммунные комплексы в полости плевры, являющейся шоковым органом [4].

Для метапневмонического плеврита характерна высокая лихорадка (39,5–40 °С), выраженное нарушение общего состояния, полный отказ от еды. Продолжительность лихорадки в среднем 7 дней (от 5 до 10 дней), антибактериальная терапия не оказывает на неё влияние («безмикробная лихорадка»). При рентгенографии определяют обильный выпот, отложение фибрина обуславливает вертикальную границу по рёберному краю. При ЭхоКГ и на ЭКГ у отдельных детей выявляют признаки выпота в полости перикарда. При развитии метапневмонического плеврита лейкоцитоз обычно снижает-

ся, тогда как СОЭ повышается, часто до 50–60 мм/ч, сохраняясь иногда в течение 3–4 нед.

Удаление экссудата в первые дни приводит к его повторному накоплению; с 3–4-го дня получить экссудат часто не удаётся из-за выпавшего в осадок фибрина. В этом периоде усиливается деформация грудной клетки. Рассасывается фибрин медленно, обычно за 6–8 нед из-за низкой фибринолитической активности крови, что типично для этой формы плеврита.

Пиопневмоторакс

Пиопневмоторакс — результат прорыва лёгочного абсцесса или буллы в полость плевры с накоплением гнойного экссудата и воздушной полостью над ним. При наличии клапанного механизма увеличение количества воздуха в плевральной полости приводит к смещению средостения. Пиопневмоторакс обычно развивается остро — возникают выраженный болевой синдром, диспноэ, дыхательная недостаточность. При напряжённом пневмотораксе необходима срочная декомпрессия. Иногда пневмоторакс развивается малозаметно, опорожнение абсцесса приводит к временному снижению температуры тела и улучшению общего состояния; однако через 1–2 дня состояние вновь ухудшается из-за вовлечения в воспалительный процесс плевры.

Дифференциальная диагностика

При характерной клинической и рентгенологической картине вопрос о дифференциальной диагностике возникает при отсутствии ожидаемого ответа на лечение и торпидном течении. В этих случаях следует исключить туберкулёз, «старое» инородное тело бронха, аллергический альвеолит, лёгочный гемосидероз, а также хроническое заболевание (муковисцидоз, порок развития бронха и т.д.).

Лечение

Показания к госпитализации

Госпитализация показана детям:

- первого полугодия жизни;
- всех возрастов с осложнённой пневмонией;
- имеющих признаки гипоксии, выраженной дегидратации;
- с тяжёлой преморбидной патологией;
- не имеющим условий для лечения на дому;
- при отсутствии эффекта через 36–48 ч стартовой амбулаторной терапии.

Режим и диета

Режим больного пневмонией постельный с расширением после нормализации температуры тела. Проветривание помещения обязательно, холодный воздух способствует углублению и урежению дыхания. При быстром эффекте лечения перевод на общий режим и прогулки допустимы с 6–10-го дня болезни, возобновление закалывания — через 2–3 нед после нормализации температуры [39]. Тяжёлые физические нагрузки (спорт) допустимы через 6 нед при нетяжёлой и 12 нед после осложнённой пневмонии (после восстановления функционального лёгочного кровотока [39]).

Сниженный в первые дни аппетит быстро восстанавливается, что делает излишним диету и назначение витаминов.

Этиотропная терапия

Приводимые ниже рекомендации по эмпирическому выбору стартовых препаратов отражают как отечественный консенсус [10,33], так и установки зарубежных медицинских сообществ.

Антибактериальную терапию при установленном диагнозе пневмонии или при тяжёлом состоянии больного с подозрением на пневмонию начинают незамедлительно. Показанием к замене ЛС является отсутствие клинического эффекта в течение 36–48 ч при нетяжёлой и 72 ч при тяжёлой пневмонии, а также развитие нежелательных побочных эффектов^А.

Критерии эффективности лечения:

- Полный эффект: снижение температуры тела менее 38 °С через 24–48 ч при неосложнённой и через 72 ч при осложнённой пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки. В эти сроки изменения в лёгких не нарастают или уменьшаются.
- Частичный эффект: сохранение температуры тела более 38 °С после указанных выше сроков при снижении степени токсико́за, одышки, улучшении аппетита в отсутствие отрицательной рентгенологической динамики. Наблюдают обычно при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не нужно.
- Отсутствие эффекта: сохранение температуры тела более 38 °С при ухудшении состояния и/или нарастании изменений в лёгких или плевральной полости (увеличение объёма выпота и его цитоза). При хламидиозе и пневмоцистозе — нарастание одышки и гипоксемии. Необходима смена антибиотика.

При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта продолжительность терапии составляет 4–6 дней, при тяжёлых и осложнённых формах лечение проводят 7–10 дней и бо-

лее. Лечение продолжают, по крайней мере, 2 дня после наступления эффекта. У лиц с иммунодефицитом длительность терапии составляет не менее 3 нед, при протозойной и грибковой пневмониях — более длительно.

Пневмонии новорождённых

Лечение проводят в стационаре, ЛС вводят преимущественно парентерально (табл. 2). При внутриутробных пневмониях препараты выбора — ампициллин (100–150 мг/кг/сут с интервалом 12 ч) в сочетании с аминогликозидами [34], ампициллин можно заменить на защищённый пенициллин. Цефалоспорины III поколения активны в отношении грамотрицательной флоры (но не листерий),

Таблица 1. Антибиотики при пневмонии новорождённых

Форма пневмонии	Этиология	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Врождённая Ранняя ассоциированная с ИВЛ (1–3-и сут жизни)	Стрептококк группы В, реже стрептококки групп С и D, <i>K. pneumoniae</i> , листерии, стафилококки Бледная спирохета	Амоксициллин или амоксициллин + клавулановая кислота + аминогликозид Бензилпенициллин	Цефотаксим + аминогликозид Макролиды Бензатина бензилпенициллин
Поздняя ассоциированная с ИВЛ	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> , <i>K. pneumoniae</i> , стафилококки, <i>Candida</i>	Цефтазидим или цефоперазон + аминогликозид Тикарциллин + клавулановая кислота + тобрамицин	Карбопенемы, макролиды, флуконазол, ко-тримоксазол

Таблица 2. Дозировки антибиотиков у новорождённых, мг/кг/сут

Масса тела, г	<1200			1200–2000		2000	
	0–4		0–1	>1	0–1		>1
Возраст, нед	0–4		0–1	>1	0–1		>1
Бензилпенициллин, тыс. ЕД; в/м, в/в	50		50	75	75		100
Ампициллин в/м, в/в	50		50	75	75		100
Оксациллин в/м, в/в	50		50	100	75		150
Цефазолин в/м, в/в	40		40	40	40		60
Цефуросим в/м, в/в	50		50	60	60		80
Цефотаксим в/м, в/в	100		100	150	100		150
Цефтриаксон в/м, в/в	50		50	50	50		75
Цефтазидим в/м, в/в	100		100	150	150		150
Цефоперазон в/м, в/в	50		100	150	100		150
Эритромицин перорально	Не применяют — повышает риск пилоростеноза ^в						

Масса тела, г	<1200		1200–2000		2000	
	Возраст, нед		0–4	0–1	>1	0–1
Клиндамицин в/м, в/в	10		10	15	15	20
Ванкомицин в/в	10–20		20–30	30–45	30	45
Амикацин в/м, в/в	7,5–10		10–15	15–20	20	30
Гентамицин в/м, в/в	2,5–3,5		3,5–5	3,5–5	5	7,5
Тобрамицин в/м, в/в	4–5		4–5	6–7,5	4–5	6–7,5
Нетилмицин в/м, в/в	2,5–3,5		5	7,5	5	7,5
Пиперациллин в/м, в/в	100		150	200	150	250
Тикарциллин+клавулановая кислота в/м, в/в	150		150	250	250	300
Имипенем+циластатин в/м, в/в	25		40	40	40	60
Метронидазол в/в, перорально	4		8	15	15	30
Флуконазол перорально, в/в	1–2		1–2	1–2	2	2–3

поэтому их используют при энтеробактериальной пневмонии (вместе с аминогликозидами). При микоплазмозе используют макролиды, при сифилисе — бензилпенициллин.

При внутрибольничных пневмониях, особенно поздних ассоциированных с ИВЛ, используют ванкомицин в сочетании с аминогликозидами при стафилококковой инфекции, цефалоспорины (цефтазидим, цефоперазон) в сочетании с тобрамицином — при синегнойной инфекции. При пневмоцистозе применяют ко-тримоксазол, при грибковых поражениях — флуконазол. При инфекции вирусом простого герпеса вводят внутривенно ацикловир в дозе 60 мг/кг/сут [35]. Лечение внебольничных пневмоний у новорождённых изложено в следующем разделе.

Внебольничные пневмонии

Эмпирический выбор антибиотика при внебольничных пневмониях приведён в табл. 3, их дозировки — в табл. 4. При неосложнённых пневмониях ЛС назначают перорально. Если терапия была начата с использованием парентеральных препаратов, по достижении эффекта следует перейти на пероральный приём (ступенчатый метод). Профилактическое назначение противогрибковых препаратов не оправдано.

■ У детей первых 6 мес жизни при типичных формах используют препараты или их комбинации (чаще парентеральные), действующие как на кишечную флору, так и на стафилококки, при атипичных — макролиды, при пневмоцистной этиологии — ко-тримоксазол.

Таблица 3. Выбор стартового препарата при внебольничной пневмонии у детей

Возраст, форма	Этиология	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
1–6 мес, типичная (фебрильная, с инфильтративной или очаговой тенью)	<i>E. coli</i> , другие энтеробактерии, стафилококк, реже пневмококк и <i>H. influenzae</i> типа b	Перорально: защищённый пенициллин В/в, в/м: ампициллин + оксациллин, защищённый пенициллин или цефазолин + аминогликозид	В/в, в/м: цефалоспорины II–III поколения, ванкомицин, карбопенемы
1–6 мес, атипичная (афебрильная с диффузными изменениями на рентгенограмме)	<i>Chlamidia trachomatis</i> , реже <i>P. carini</i> , возможно <i>M. hominis</i> , <i>U. urealyticum</i>	Перорально: макролид	Перорально: ко-тримоксазол
6 мес–15 лет, типичная неосложнённая (гомогенная тень на рентгенограмме)	Пневмококк (+ <i>H. influenzae</i> безкапсульный)	Амоксициллин Азитромицин (при непереносимости лактамов)	Амоксициллин+клавулановая кислота, цефалоспорины I–II поколения, линкомицин
6 мес–15 лет, атипичная (негомогенная тень на рентгенограмме)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Азитромицин, макролид	Доксициклин (дети > 8 лет)
6 мес–15 лет, осложнённая (плеврит, деструкция)	Пневмококк, <i>H. influenzae</i> типа b, редко стрептококк	В/м, в/в: ампициллин или цефазолин До 5 лет — цефуроксим, амоксициллин + клавулановая кислота	Цефалоспорины III поколения

Таблица 4. Дозировки антибиотиков и показания для лечения пневмонии у детей старше 1 мес

Антибиотик	Дозы и пути введения	Кратность введения в сутки	Показания (этиология пневмонии)
Бензилпенициллин	В/м, в/в (натриевая соль): 100–150 000 ЕД/кг/сут	2–4	Пневмококковая, стрептококковая (гр. А)
Оксациллин	В/м, в/в: 100–150 мг/кг/сут	2–4	Стафилококковая (не МРЗС)
Амоксициллин	Перорально: 50–100 мг/кг/сут	2–3	Спектр активности бензилпенициллина + пневмонии, вызванные грамотрицательными бактериями (<i>E. coli</i> и др.)
Ампициллин	В/в, в/м: 50–100 мг/кг/сут	2–4	
Амоксициллин+клавулановая кислота	Перорально: 40–90 мг/кг/сут амксициллина В/в 90 мг/кг/сут	2	Пневмонии, в т.ч. внутрибольничные, вызванные резистентной к аминопенициллинам флорой, включая <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> стафилококк (не МРЗС), анаэробы. Лечение пневмонии у детей, в течение последних 2–3 месяцев получавших антибиотики
		3	
Ампициллин+сульбактам	В/м, в/в: 100 мг/кг/сут Перорально: 150 мг/кг/сут	3	
		2	

Антибиотик	Дозы и пути введения	Кратность введения в сутки	Показания (этиология пневмонии)
Тикарциллин+клавулановая кислота	В/в: 300 мг (дети старше 3 мес), максимально 18 г	2–3	Пневмонии, вызванные псевдомонадами, <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>B. fragilis</i> — кроме штаммов, вырабатывающих β-лактамазы класса С
Мидекамицин Джозамицин	Перорально: 40–50 мг/кг/сут	2–3	Атипичные пневмонии, вызванные микоплазмой, хламидиями, типичные пневмонии при аллергии к пенициллину
Кларитромицин	Перорально: 15 мг/кг/сут	2	
Рокситромицин	6–8 мг/кг/сут	2	
Спирамицин	Перорально: 150 000 ЕД/кг	2–3	
Эритромицин	Перорально: 40–50 мг/кг/сут	2–3	Легионеллезная пневмония
	В/в: 40 мг/кг/сут	4	
Азитромицин	Перорально: 1-й день 10, 2–5-й — 5 мг/кг/сут (не более 500 мг/сут)	1	Те же показания, что и для других макролидов, а также пневмонии, вызванные <i>H. influenzae</i>
Цефазолин	В/в, в/м: 100 мг/кг/сут	2–3	Пневмококковая, стафилококковая пневмония
Цефуросим	В/в, в/м: 50–100 мг/кг/сут	2–3	Инфекции кокками, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , в т.ч. устойчивыми к ампи- и амоксициллину (продуценты β-лактамаз класса А)
	Перорально: 50–100 мг/кг/сут	2	
Цефаклор	Перорально: 25 мг/кг/сут	2	Спектр тот же, но меньшая устойчивость в отношении β-лактамаз класса А
Цефотаксим	В/в, в/м: 50–100 мг/кг/сут	2	Пневмонии, вызванные <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , в т.ч. устойчивые, а также у леченных ранее антибиотиками больных
Цефтриаксон	В/в, в/м: 20–80 мг/кг/сут	1	Тот же спектр + пневмококк, стафилококк, устойчивые к пенициллинам. Эмпирическая терапия внутрибольничной пневмонии

Антибиотик	Дозы и пути введения	Кратность введения в сутки	Показания (этиология пневмонии)
Цефтазидим	В/в, в/м: 50–100 мг/кг/сут	2–3	Инфекции <i>P. aeruginosa</i> (слабо подавляют стрепто- и пневмококки)
Цефоперазон		2	
Меропенем	В/в: 30–60 мг/кг/сут	3	Нозокомиальные пневмонии, вызванные резистентной флорой (в т.ч. псевдомонадами), стафилококком (не МРЗС), устойчивым пневмококком
Доксициклин	Перорально: 5 мг/кг/сут В/в медленно: 2,5 мг/кг/сут	2	Атипичная пневмония, вызванная хламидией, микоплазмой, а также <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , пневмококком у детей старше 8 лет
Гентамицин	В/в, в/м: 5 мг/кг/сут	1	Нозокомиальная пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями и стафилококком (в комбинации с лактамами)
Тобрамицин		1	
Амикацин	В/в, в/м: 15 мг/кг/сут	1	
Линкомицин	В/в, в/м: 30 мг/кг/сут	2	Кокковые, анаэробные пневмонии
Клиндамицин			
Ванкомицин	В/в: 40 мг/кг/сут		Инфекции, вызванные МРЗС стафилококком и резистентным пневмококком
Ко-тримоксазол	Перорально: до 20 мг/кг/сут по триметаприму	3–4	Пневмоцистоз (пневмококки и <i>H. influenzae</i> к препарату резистентны)
Метронидазол	Перорально: 20 мг/кг/сут В/в: 25 мг/кг/сут	2	Анаэробная пневмония
		3	
Ципрофлоксацин (старше 18 лет)	Перорально: 0,5–1,0 г/сут; в/в: 200–400 мг/сут	2	Нозокомиальные пневмонии, вызванные грамотрицательной микрофлорой, в т.ч. <i>P. aeruginosa</i>
Флуконазол	3–6 мг/кг/сут	1	Грибковые поражения лёгких

МРЗС — метициллин-резистентный.

- У детей старше 6 мес при нетяжёлых неосложнённых пневмониях амбулаторно назначают пероральные препараты. У детей до 5 лет препарат выбора — амоксициллин^А (50–100 мг/кг/сут в 2 приёма) [36], однако введение в/м в качестве первой дозы цефтриаксона (50 мг/кг), особенно у маленьких детей с рвотой, сокращает частоту госпитализации^С [37]. У старших детей препарат выбора — азитромицин или макролиды; хотя последние активны в отношении большинства штаммов пневмококка, при недостаточном эффекте возможна их комбинация с амоксициллином. Детям старше 12 лет возможно начинать лечение левофлоксацином или моксифлоксацином. Тяжёлые формы пневмоний лечат ступенчатым методом. У детей первых 5 лет с учётом возможности гемофильной этиологии оправдано применение защищённых аминопенициллинов или цефалоспоринов II поколения, у более старших детей используют бензилпенициллин, ампициллин, цефазолин.

Внутрибольничные пневмонии

Выбор антибиотика проводят эмпирически, замену на альтернативный препарат проводят по результатам бактериологического исследования или эмпирически при первых признаках неэффективности — в течение 24–36 ч. Детям в педиатрических отделениях, не получавшим до заболевания антибиотика, лечение можно проводить так же, как и при внебольничной пневмонии.

Детям, получавшим антибиотики до болезни, их заменяют на препараты, потенциально активные в отношении флоры, устойчивой к ранее применявшемуся препарату: ванкомицин, амоксициллин+клавулановая кислота, цефтриаксон, цефтазидим, меропенем, тикарциллин+клавулановая кислота; их вводят внутривенно. По показаниям вводятся противогрибковые препараты (флуконазол, кетоконазол). В крайне тяжёлых случаях и у детей старше 12 лет при подозрении на энтеробактериальную, синегнойную и атипичную этиологию может быть использован ципрофлоксацин. При анаэробной инфекции используют клиндамицин, метронидазол.

Ассоциированные с ИВЛ пневмонии

При ассоциированных с ИВЛ ранних пневмониях (без предшествующей антибиотикотерапии) следует назначить защищённые пенициллины или цефалоспорины II поколения. Цефалоспорины III поколения, ванкомицин и аминогликозиды являются альтернативными препаратами. Если ребёнок получал терапию в течение 3–4 сут и более до ИВЛ, её надо учесть при выборе антибиотика,

как при внутрибольничной пневмонии. При поздних ассоциированных с ИВЛ пневмониях назначают защищённые уреидопенициллины, противосинегнойные цефалоспорины с аминогликозидами, ванкомицин, карбопенемы.

Пневмонии у лиц с иммунодефицитом

Эмпирически при бактериальной пневмонии используют цефалоспорины III поколения или ванкомицин в сочетании с аминогликозидами. При пневмоцистозе используют ко-тримоксазол (20 мг/кг/сут триметоприма), противогрибковые препараты, ацикловир при герпетической инфекции, при цитомегаловирусной инфекции — ганцикловир.

Патогенетическая и симптоматическая терапия

- Жаропонижающие при пневмонии не назначают, так как это может затруднить оценку эффективности лечения; исключение — фебрильные судороги и метапневмонический плеврит.
- Гидратация должна быть адекватной, но задержка жидкости вследствие выброса антидиуретического гормона создаёт опасность гипергидратации, особенно при парентеральном введении жидкостей. Пероральная гидратация достаточна при неосложнённой и в большинстве случаев осложнённых пневмоний. К растворам для пероральной гидратации («Регидрон» и др.) добавляют воду, чай, соки и т.д. Объём жидкостей должен быть меньше полной суточной потребности, но не менее 700–1000 мл. Показания для проведения инфузионной терапии включают выраженный эксикоз, коллапс, нарушение микроциркуляции, угрозу развития ДВС-синдрома; объём инфузий не должен превышать 20–30 мл/кг/сут, его равномерно распределяют в течение суток, коллоидные растворы должны составлять 1/3 объёма. Введение щелочных растворов без определения КЩС допустимо лишь как экстренная мера при ДВС-синдроме и расстройствах микроциркуляции.
- Препараты железа в остром периоде не вводят, инфекционная анемия разрешается спонтанно на 3–4-й неделе болезни. Гемотрансфузии показаны только при острой кровопотере или крайне низкой концентрации гемоглобина (ниже 30–40 г/л).
- Эффективность гипериммунной плазмы и специфических иммуноглобулинов (стафилококкового, синегнойного и др.) сомнительна, особенно при адекватной антибактериальной терапии^c [41]. Введение плазмы оправдано только при гипопротейнемии. Иммуноглобулин для внутривенного введения показан при снижении концентрации иммуноглобулинов, септическом состоянии.

- Стимулирующие, общеукрепляющие, антигистаминные средства, иммуномодуляторы не улучшают исход пневмонии^с, существенно удорожая лечение и часто являясь причиной побочных реакций.
- Внутрилёгочные полости и абсцессы после опорожнения обычно излечиваются на фоне консервативного лечения. Введение ингибиторов протеаз (апротинин) может быть оправдано лишь в первые 3 дня болезни при угрозе деструкции, в более поздние сроки они не эффективны^с [45].
- Немедикаментозная терапия, включая методы удаления мокроты, в остром периоде пневмонии не играет существенной роли [38]. Физиотерапевтические электропроцедуры излишни, они лишь затягивают пребывание в стационаре и создают угрозу суперинфекции в поликлинике. ЛФК, дыхательная гимнастика (в амбулаторных условиях) показана для ускорения рассасывания плевральных изменений.

Лечение плевритов

Выбор антибиотика при синпневмоническом плеврите проводят так же, как и при тяжёлой пневмонии, возможна коррекция по данным исследования экссудата.

Плевральная пункция важна для диагностики, внутриплевральное введение антибиотиков нецелесообразно, т.к. оно не влияет на течение плеврита, а системные антибиотики хорошо проникают в полость плевры. При небольшом накоплении экссудата и хорошем эффекте антибактериальной терапии достаточно 1–2 пункций.

Дренирование плевральной полости необходимо только при симптомах сдавления лёгкого и при быстром накоплении экссудата после 1–2 повторных пункций; прекращение экссудации и стойкая нормализация температуры тела позволяют удалить дренаж.

При метапневмоническом плеврите дренирование не показано, не требуется и замена антибиотика^с [41,45], при снижении лейкоцитоза возможен переход на пероральный препарат (ступенчатый метод).

Назначение НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и др.) или ГК (преднизолон перорально 1 мг/кг/сут на 2–4 дня) ускоряет снижение температуры тела^с [4,41,45].

Введение в плевральную полость протеаз при массивном отложении фибрина и спаечном процессе пока не получило распространения из-за возможности пневмоторакса (фибринолизин [45]) и пирогенных реакций (стрептокиназа [46]). Рассасыванию фибрина способствует ЛФК.

Лечение ненапряжённого пиопневмоторакса консервативное^c [4], при наличии клапанного механизма или накопления жидкости показан дренаж с подводным клапаном (по Бюлау), а при его неэффективности — с активной аспирацией (начальное давление 5–10 см вод. ст., затем — в зависимости от расправления лёгкого).

Выписка из стационара

Ранняя выписка из стационара (на 3–4-й день, сразу по достижении эффекта) позволяет избежать суперинфекции и быстрее вернуть ребёнка в привычную обстановку. Ранняя выписка возможна при наличии условий для продолжения лечения на дому, понимании родителями его необходимости и наличии возможности последующего наблюдения; сохранение повышенной СОЭ, хрипов в лёгких или остаточных рентгенологических изменений не препятствуют ранней выписке ребёнка [4].

Реабилитация

Большинство больных пневмонией в специальных реабилитационных мерах не нуждаются, долечивание детей с остаточными явлениями плеврита лучше проводить в санатории. Так называемая медикаментозная реабилитация (экстракт алоэ и прочие биостимуляторы и т.п.) не может быть обоснована, она недопустима.

Прогноз

При несвоевременном и неправильном лечении пневмония может закончиться развитием сегментарного или долевого пневмосклероза и деформаций бронхов в зоне поражения, однако такие исходы в настоящее время сейчас наблюдают крайне редко, обычно у детей с хроническими болезнями лёгких (муковисцидоз, пороки развития и др.). Большинство пневмоний рассасывается бесследно, усиление и деформация лёгочного рисунка, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев, не требует ни уточняющих исследований (например, КТ), ни лечения.

В процессе рассасывания пневмонии у ряда детей выявляют obstructивные нарушения вентиляции, однако они также исчезают через 1–2 мес. Стойкое, хотя и небольшое, снижение функционального лёгочного кровотока в зоне пневмонии наблюдают лишь у некоторых детей, перенёсших в возрасте до 3 лет осложнённую деструкцией пневмонию [43]. У детей, перенёсших пневмонию, в т.ч. осложнённую, как правило, не выявляют гиперреактивность бронхов [44]. Вызванная микоплазмой пневмония у взрослых может вызывать стойкое нарушение диффузии газов в лёгких [7].

Список литературы

1. *Классификация* клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей // Вестник перинатол. и педиатрии. — 1996. — 41, 6. — С. 52–55.
2. *Hendricson K.J.* Viral pneumonia in children. Seminar in Pediatric infectious Diseases 9: 217–233. 1998.
3. *Black S.B., Shinefield H.R., Hansen J. et al.* Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneu-mococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20 (12):1105–1107.
4. *Острые пневмонии у детей* / Под ред. В.К. Таточенко. — Чебоксары, 1994, 323 с.
5. *Pechere J.-C. (Ed.)*. Community-acquired pneumonia in children. International Forum Series. Cam-bridge Medical Publication. 1995, 154 p.
6. *Levine O.S., Lagos R., Munos A.* Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against Haemophilus influenzae type b. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 18 (12):1060–1064.
7. *Gendrel D.* Pneumonies communau-taires de l'enfant: etiologie et traitement. *Arch. Pediatr.* 2002; 9 (3): 278–288.
8. *Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А.* Острые заболевания органов дыхания у детей. — М.: Медицина, 1981. — 207 с.
9. *Swischuk L.E., Hayden C.K.* Viral vs bacterial pulmonary infections in children: is roentgenographic dif-ferentiation possible? *Pediatr. Radiol* 16: 278–284, 1986.
10. *Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребёнка: Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика».* — М., 2002.
11. *Техническая база для рекомендаций ВОЗ по ведению больных пневмонией детей.* Документ WHO/ARI/91/20. — WHO: Geneva, 1991.
12. *Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М.* Этиологический спектр пневмоний у детей. — Пульмонология 2: 29–35, 1997.
13. *Buckingham S.C.* Incidence and etiologies of complicated parapne-umonic effusion in children 1996 to 2001. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22(6):499–504.
14. *Heiskanen-Kosma Korppi M., Jokinen C. et al.* Ethiology of child-hood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17: 986–991, 1998.

15. *Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 98–104.

16. *Dennehy P.H.* Respiratory infections in the newborn. *Clin. Perinatol.* 1987; 14:667.

17. *Webber S., Wilkinson, A.R., Lindsell D. et al.* Neonatal pneumonia. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65:207.

18. *Boyer K.M.* Nonbacterial pneumonia. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Feigin, RD, Cherry, JD (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998. P. 260.

19. *Juven T., Mertsola J., Waris M. et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19:293.

20. *Таточенко В.К., Катосова Л.К., Уланова М.А. и др.* Периодические и географические различия серотипового спектра пневмококков у детей с респираторными заболеваниями и у здоровых носителей // *ЖМЭИ.* — 1994. — №3. — С. 3–10.

21. *Козлов Р.С.* Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Смоленск, 2004.

22. *Ивановская Т.Е., Сорокин А.Ф., Катасонова Л.П.* Клинико-морфологические аспекты острых пневмоний у детей // *Педиатрия.* — 1976. — №10. — С. 9–14.

23. *Таточенко В.К., Стерлигов Л.А., Романенко А.И.* Об интерпретации причин внезапной смерти детей // *Вопр. охр. мат.* — 1988. — №1. — С. 19–21.

24. *Ahmed A.E., Nicholson K.G., Nguyen-Van-Tam J.S.* Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–1990 epidemic // *Lancet*, 1995, Sep 2; 346 (8975): 591–595.

25. *Алексина С., Дорохова Н., Извольская З. и др.* Опыт применения вакцины «Ваксигрипп» у детского и взрослого населения г. Москвы // *Вакцинация.* — 1999. — №5. — С. 10.

26. *Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean* // *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, 16 (8):780.

27. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition.* Document WHO/FCH/CAH/00.1. — WHO: Geneva, 2000.

28. *Chirgwin K., Roblin P.M., Gelling M. et al.* Infection with *Chlamydia pneumoniae* in Brooklyn. — *J. Infect. Dis.* 1991; 163:757.

29. *Grayston J.T., Aldous M.B., Easton A. et al.* Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. — *J. Infect. Dis.* — 1993; 168:1231.

30. *Ляшко В.В.* Оптимизация скрининг-диагностики и стартового лечения острых пневмоний у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1993.

31. *Wildin S.R., Chonmaitree T., Swischuk L.E.* Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections // *Am. J. Dis. Child.* 142: 43–46, 1988.

32. *Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Leinonen M.* White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children // *Eur. Respir. J.* — 1997; 10(5):1125–1129.

33. *Комиссия по антибиотической комиссии МЗ РФ и РАМН.* «Антибактериальная терапия пневмоний у детей»: пособие для врачей. — М., 2000. Consilium medicum, 2001; Приложение: 4–9.

34. *Edwards M.S.* Antibacterial therapy in pregnancy and neonates. *Clin. Perinatol.* 1997; 24:251.

35. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th edition. Pickering, LK (Ed). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2000, p. 309.

36. *Bartlett J.G., Mundy L.M.* Community-acquired pneumonia: *N. Engl. J. Med.* — 1995; 333(24):1618–1624.

37. *Chumpa A., Bachur R.G., Harper M.B.* Bacteremia-associated pneumococcal pneumonia and the benefit of initial parenteral antimicrobial therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999; 18(12):1081–1085.

38. *Hardy K.A.* A Review of Airway Clearance: New Techniques, Indications and Recommendations. *Resp. Care*, 1994; 39(5):440–452.

39. *Ким С.В.* Клиническая оценка кожно-сосудистых реакций и других показателей терморегуляции у детей при острых заболеваниях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1994.

40. *Кудратова М.П.* Клинико-функциональные критерии выздоровления от острой пневмонии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1983.

41. *Манеров Ф.К.* Диагностика и терапия острой пневмонии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — 1992.

42. *Grossman L., Wald E., Nair P., Papiez J.* Roentgenographic follow-up of acute pneumonia in children. *Pediatrics* 1979;63:30–31.

43. *Махмудов И.Ш.* Альвеоло-капиллярный газообмен при острой пневмонии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991.

44. *Кролик Е.Б.* Функциональное состояние респираторной системы при обструктивных формах бронхита у детей в остром и отдаленном периодах. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1990.

45. *Федоров А.М.* Щадящие методы диагностики и лечения острой пневмонии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1992.

46. *Temes R.T., Folles F., Kessler R.M. et al.* Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis. *Chest* 1996; 110:102.

47. *Hutchison B.G., Oxman A.D., Shannon H.S. et al.* Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can. Fam. Physician* 1999; 45:2381–2393.

48. *Fiore A.E.* *Emerg. Infect. Dis.* 1999;5(6):828–831.

49. *Уланова М.А.* Иммуный ответ на пневмококковую инфекцию у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1992.

50. *Кузнецова Т.А.* Оптимизация диагностической и терапевтической тактики при пневмонии у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1992.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющее образование широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями.

МКБ 10: М 32.1 Системная красная волчанка.

Аббревиатуры: СКВ — системная красная волчанка; ЦНС — центральная нервная система; АНФ — антинуклеарный фактор; АФС — антифосфолипидный синдром; ГК — глюкокортикоиды; ВВИГ — иммуноглобулин для внутривенного введения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость СКВ составляет в среднем 40–50 (от 4 до 250) случаев на 100 000 населения в год [1]. Заболевание наиболее часто развивается в течение второго и третьего десятилетий жизни у девушек и молодых женщин. Около 20% пациентов заболевают в возрасте до 16 лет. По данным J.A. Mills (1994), частота СКВ у детей до 15 лет составляет 1 случай на 100 000. Соотношение девочек и мальчиков среди больных составляет 3–4,5:1 [2,3].

ПРОФИЛАКТИКА

Проведение первичной профилактики не представляется возможным, поскольку этиология заболевания до настоящего времени неясна, хотя предполагают роль генетических, гормональных факторов, дефектов иммунной системы, а также вирусной инфекции, гиперинсоляции и др.

СКРИНИНГ

Не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В России применяют классификацию В. А. Насоновой [4], основанную на определении активности и варианта течения заболевания.

Варианты течения

- Острое: внезапное начало, быстрая генерализация с формированием полисиндромной клинической картины, включающей поражение почек и/или ЦНС, неблагоприятный исход при отсутствии лечения.
- Подострое: постепенное начало, более поздняя генерализация, волнообразность с возможным развитием ремиссий и более благоприятным прогнозом.
- Первично-хроническое: нередко моносиндромное начало, поздняя и клинически маломанифестная генерализация и относительно благоприятный прогноз.

Чаще всего у детей наблюдают подострое течение заболевания.

Активность заболевания

I степень — низкая. Общее состояние больных обычно не нарушено, отмечают неяркие проявления кожного и/или суставно-мышечного синдромов, признаки поражения внутренних органов выявляют только при комплексном инструментальном исследовании, лабораторные показатели изменены мало.

II степень — умеренная. Состояние больных обычно средней тяжести, отмечают субфебрильную лихорадку. Признаки поражения внутренних органов выражены умеренно, так же как и изменения лабораторных показателей. Наблюдают полиартралгии или полиартрит, дерматит, умеренную реакцию со стороны серозных оболочек, нефрит без нефротического синдрома и нарушений почечных функций, неяркие признаки пневмонита, а также поражение центральной и периферической нервной системы. СОЭ повышена до 25–45 мм/час, АНФ, АТ к ДНК, ЦИК определяют в умеренной концентрации.

III степень — высокая. Состояние больных тяжёлое. Отмечают высокую лихорадку, признаки эндогенной интоксикации. Наблюдают яркие изменения в одном или нескольких внутренних органах (нефрит с нефротическим синдромом, бородавчатый эндокардит и тяжёлый миокардит, экссудативный полисерозит, лёгочный васкулит), выраженную неврологическую симптоматику, поражение кожи (яркий дерматит), слизистых оболочек (афтозный стома-

тит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит), сопровождающиеся выраженными изменениями лабораторных данных и, в частности, значительным повышением СОЭ (более 45 мм/ч), что обычно коррелирует с высокими иммунологическими показателями. У больных обычно обнаруживают в высоком титре АНФ, АТ к нативной ДНК, гипо- или акомплементемию, гипергамма-глобулинемию и др.

Критические или близкие к ним состояния, характеризующиеся развитием функциональной недостаточности того или иного органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса, получили название волчаночного криза [4,5]. В зависимости от того, что является органом-мишенью или «кризовым» органом, поражённым наиболее тяжело и определяющим возможность летального исхода, выделяют следующие клинические варианты волчаночного криза [5].

- Моноорганные: почечный, церебральный, гемолитический, кардиальный, абдоминальный, лёгочный.
- Полиорганные: почечно-абдоминальный, почечно-кардиальный, цереброкardiальный.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

Клинические проявления заболевания чрезвычайно разнообразны. У большинства детей уже в начальном периоде наблюдают полиорганную симптоматику, но у 18,9% больных отмечают моносиндромный дебют СКВ [3].

Пациента следует расспросить о его жалобах и провести полное физикальное обследование, обращая особое внимание на следующие проявления.

- **Общие симптомы**, характерные для СКВ, проявляются в виде нарастающей слабости, недомогания, потери аппетита, прогрессирующей дистрофии, гнездного или тотального выпадения волос (алопеции), интермиттирующей лихорадки.
- **Поражения кожи** наблюдают у 97% детей.
 - ◇ Эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и переносицы (волчаночную «бабочку») наблюдают в 80% случаев, но в начальном периоде — только у 40% больных [3,58]. Возможно расположение эритематозных элементов на открытых частях тела — в области «декольте», реже над крупными суставами (преимущественно локтевыми или коленными).

- ◇ Дискоидные эритематозные очаги с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией.
- ◇ Фотосенсибилизация — повышенная чувствительность кожи к инсоляции, воздействию УФО — проявляется усилением высыпаний или их появлением после пребывания на солнце.
- ◇ Капиллярит (отёчная эритема с телеангиэктазиями и атрофией) ладоней и подошвенной поверхности стоп, сетчатое ливедо (сеткообразные синевато-фиолетовые пятна на коже нижних, реже верхних конечностей и туловища, обусловленные застоем крови в капиллярах или микротромбозом венул), пурпура, подногтевые кровоизлияния, феномен Рейно.
- ◇ Алоpecia очаговая или диффузная.
- **Поражение слизистых оболочек.**
 - ◇ Хейлит (поражение красной каймы губ).
 - ◇ Энантема (эритематозно-отёчные пятна с чёткими границами и иногда с эрозивным центром, располагающиеся в области твёрдого нёба).
 - ◇ Афтозный стоматит (эрозивные или язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой).
- **Поражение суставов и мышц** очень характерно для СКВ.
 - ◇ Артриты или артралгии наблюдают у 95% пациентов. Характерны:
 - симметричное (реже асимметричное) поражение коленных, лучезапястных и межфаланговых (обычно проксимальных) суставов кистей, реже локтевых, плечевых и в отдельных случаях других суставов;
 - возможная миграция поражения с быстрым развитием симптомов в течение суток;
 - наличие кратковременного чувства «утренней скованности», возможное развитие умеренных контрактур, а также веретенообразной деформации проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей при подостром или хроническом течении артрита;
 - неэрозивные изменения в суставах.
 - ◇ У больных СКВ возможно развитие асептического некроза головки бедренной кости (иногда плечевой или других костей) вследствие поражения сосудов (тромбоз, васкулит), кровоснабжающих указанные области.
 - ◇ Миалгии, реже слабость, преимущественно в симметричных проксимальных мышцах конечностей, наблюдаются более чем у половины больных СКВ и нередко являются причиной обращения к врачу [6–8].

- **Поражение сердца** наблюдают более чем у половины детей с СКВ.
 - ◇ Перикардит (чаще сухой) — самое частое поражение сердца у детей с СКВ, его наблюдают в 25–40% случаев [3, 9]. В большинстве случаев перикардит протекает клинически малосимптомно, но у части больных могут быть боли в области сердца, при аускультации выслушивают шум трения перикарда. В редких случаях при массивном выпотном перикардите может развиваться угроза тампонады сердца, а при констриктивном — сформироваться спайки в перикардиальной полости.
 - ◇ Миокардит наблюдают несколько реже, он характеризуется нарушениями ритма и проводимости (синусовая тахикардия, предсердная или желудочковая аритмия, частичная или полная АВ-блокада), иногда развитием сердечной недостаточности.
 - ◇ Поражение эндокарда чаще протекает малосимптомно. При ЭхоКГ выявляют утолщения створок (51%) митрального, реже аортального или трёхстворчатого клапанов, регургитацию (25%), стеноз (4%). Может поражаться пристеночный эндокард. Классическое проявление СКВ — атипичный бородавчатый эндокардит Либмана — Сакса, при котором возникают вегетации. Формирование пороков сердца для СКВ не характерно.
 - ◇ Поражение коронарных артерий у детей наблюдают нечасто. Обычно данные изменения диагностируют с помощью ЭКГ, ЭхоКГ при клинически бессимптомном течении. В единичных случаях возможно развитие инфаркта миокарда, формирование аневризм [10,11,12].
- **Поражение лёгких и плевры** наблюдают у 30–50% детей с СКВ.
 - ◇ Плеврит обычно двусторонний, чаще сухой, наблюдают у 30–35% больных [13,14]. Иногда больные жалуются на боль в грудной клетке, обычно чётко локализованную, которая может сопровождаться кашлем; при аускультации выслушивают шум трения плевры и ослабление дыхательных шумов. Чаще признаки плеврита выявляют только при рентгенографии или КТ органов грудной клетки.
 - ◇ Пневмонит при высокой активности процесса клинически может проявляться кашлем, одышкой. При аускультации выявляют ослабление дыхания, сухие и влажные хрипы, при рентгенографии органов грудной клетки — инфильтративные тени в лёгких, дисковидные ателектазы. Чаще симптоматика у больных отсутствует, однако рентгенологически выявляют усиление лёгочного рисунка, а при спирографии или исследовании газового состава крови — признаки нарушения функций лёгких [14,15].
 - ◇ Лёгочная гипертензия и лёгочные геморрагии развиваются редко, в основном у детей с вторичным АФС [13,14,16–19].

- **Поражение почек** клинически диагностируют у 70% больных.
 - ◇ Согласно классификации, предложенной В.И. Карташевой [20], клинически можно выделить 3 формы волчаночного нефрита у детей.
 1. Нефрит выраженной формы с нефротическим синдромом.
 2. Нефрит выраженной формы без нефротического синдрома.
 3. Нефрит латентной формы.
 - ◇ По классификации ВОЗ выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита.
 - Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии (класс I).
 - Гломерулонефрит мезангиальный (класс II).
 - Гломерулонефрит очаговый пролиферативный (класс III).
 - Гломерулонефрит диффузный пролиферативный (класс IV).
 - Гломерулонефрит мембранозный (класс V).
 - Хронический гломерулосклероз (класс VI).
- **Поражение нервной системы** наблюдают у 50–80% больных СКВ. Симптоматика очень разнообразна, поскольку возможно поражение любых отделов нервной системы.
 - ◇ Возможны нарушения когнитивных функций (памяти, внимания, мышления), снижение интеллекта, эмоционально-личностные расстройства (эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, депрессия), головные боли, в том числе мигренозного характера [21].
 - ◇ При высокой активности могут развиваться психозы (3–5%) с продуктивной симптоматикой, шизофреноподобные расстройства, аффективные синдромы. В 15–20% случаев возникают судорожные припадки.
 - ◇ Инсульты у детей возникают редко, чаще наблюдают транзиторные ишемические атаки, развитие которых связывают с АФС.
 - ◇ В 10–15% случаев развивается полиневропатия, обычно сенсорная. Двигательные расстройства наблюдают редко.
 - ◇ Очень редко у больных СКВ развиваются поперечный миелит, синдром Гийена–Барре.
 - ◇ Американской ассоциацией ревматологов предложены следующие критерии диагностики нейропсихических расстройств у больных СКВ.

Большие критерии

Неврологические:

1. судорожные приступы;

2. очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарез, поражения черепных нервов, нарушения походки, поперечный миелит, невропатии);

3. генерализованные расстройства (нарушение сознания, энцефалит, органические мозговые синдромы).

Психические:

1. психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения);

2. органические синдромы поражения головного мозга.

Малые критерии

Неврологические:

1. парестезии без объективного подтверждения;

2. головная боль;

3. псевдоотёк диска зрительного нерва и доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Психические:

1. реактивная депрессия;

2. перепады настроения;

3. нарушение умственных способностей;

4. беспокойство;

5. нарушение поведения.

Для диагностики поражения ЦНС при СКВ необходимо наличие одного большого или одного малого критерия в сочетании с изменениями на ЭЭГ или сцинтиграмме, изменениями состава ликвора, а также нарушениями, выявленными при церебральной ангиографии.

■ **Поражение желудочно-кишечного тракта** возникают в 25–40% случаев и проявляются тошнотой, рвотой, дисфагией, болью в животе, диареей. Нередко выявляют поражение слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, иногда с образованием эрозий и даже язв. Возможно поражение мезентериальных сосудов (васкулит, тромбоз) с развитием геморрагий, инфарктов, некрозов кишечника [3,21]. У 1/2–2/3 детей отмечают умеренную гепатомегалию. Желтуха возникает редко и обычно обусловлена гемолизом [3,22–25].

■ **Поражение ретикулоэндотелиальной системы:** при высокой активности у детей отмечают лимфаденопатию, которая обычно купируется на фоне лечения.

■ **АФС** — своеобразный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, нередко умеренную тромбоцитопению, а также

разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения при наличии в крови АТ к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам. АФС развивается у 35% детей с СКВ. Для диагностики АФС разработаны клинические критерии, дополненные лабораторными тестами. Лабораторная диагностика в первую очередь основана на определении волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных АТ. Предварительные классификационные критерии АФС следующие (Sapropo, 1998).

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз.

- Один клинический эпизод или более артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе.
- Тромбоз должен быть подтверждён воспроизведением изображения, доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено тромбозом без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности:

- один случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации или более (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода), или:
- один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности, или:
- три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10-й недели гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, хромосомные нарушения у матери или отца).

Лабораторные критерии

1. Антикардиолипидные АТ IgG- и/или IgM-изотипы в крови в средних или высоких титрах в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определяемые стандартным иммуноферментным методом для β_2 -гликопротеин-I-зависимых антикардиолипидных АТ.

2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определяемый согласно руководству Международного общества тромбозов и гемоста-

за (исследовательская группа по волчаночному антикоагулянту/фосфолипидзависимым АТ) следующими этапами:

- удлинение времени свёртывания плазмы в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах: активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ), каолиновое время свёртывания, протромбиновое время, тесты с ядом гадюки Рассела, текстариновое время;
- отсутствие коррекции удлинения времени свёртывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой;
- укорочение или коррекция удлинения времени свёртывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов;
- исключение других коагулопатий, например наличия ингибитора VIII фактора или гепарина.

Определённый АФС диагностируют при наличии одного клинического и одного серологического критерия.

Лабораторные исследования

Лабораторные изменения при СКВ весьма разнообразны, некоторые из них имеют важное значение для установления диагноза. Необходимо провести все указанные ниже исследования, они позволяют подтвердить или поставить диагноз и уточнить активность процесса.

Общий анализ крови

- Лейкопения (обычно в сочетании с лимфопенией) характерна для больных СКВ в активном периоде, её выявляют в 2/3 случаев. Выраженная нейтропения нетипична для СКВ, её возникновение обычно обусловлено тяжёлой инфекцией или приёмом ЛС [3,21,26–29].
- Анемию выявляют у 50–75% детей [13,30–31]. Наиболее характерна аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, которую отмечают у 7–15% больных [32]. В остальных случаях развитие нормохромной или гипохромной анемии может быть обусловлено наличием хронического воспалительного процесса, массивной гематурией, кровотечением, дефицитом железа и др.
- Тромбоцитопению отмечают в среднем у 15% больных [33]. Клинические проявления включают петехии, пурпуру, экхимозы, кровотечения из дёсен, носовые кровотечения, маточные кровотечения у девочек пубертатного возраста и др.
- Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении формирует синдром Эванса, который может возникнуть в дебюте СКВ [3,21].

- Увеличение СОЭ отмечают у всех больных в активном периоде, этот показатель является неспецифическим тестом для динамического контроля активности заболевания.
- Определение LE-клеток (лейкоцитов, фагоцитировавших ядерный материал) в настоящее время имеет несколько меньшее, чем ранее, практическое значение в связи с невысокой чувствительностью этого теста.

Общий анализ мочи

Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, степень выраженности которых зависит от тяжести поражения почек и активности заболевания.

Биохимический анализ крови

Возможны гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, повышение активности трансаминаз и другие изменения, отражающие поражение внутренних органов. Необходимо провести определение концентрации общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, холестерина, глюкозы, электролитов (калия, натрия, кальция), билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, α -амилазы. Высокие титры СРБ не характерны для СКВ и могут свидетельствовать об активном АФС или присоединении инфекции.

Иммунологическое исследование крови

- Антиядерные АТ, или антиядерный фактор (АНФ), — гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами ядра. АНФ выявляют у 95% больных с активной СКВ, однако специфичность этого теста относительно невелика (наличие АНФ не позволяет поставить диагноз, необходим комплекс характерных симптомов).
- АТ к нативной (двуспиральной) ДНК относительно специфичны для СКВ, их обнаруживают у 60–90% больных.
- АТ к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома.
- АТ к РНК-содержащим молекулам:
 - ◇ АТ к S_m -Аг высокоспецифичны для СКВ, имеют большое значение для диагностики, однако их обнаруживают лишь у 20–30% больных.
 - ◇ АТ к SS-A/Ro-Аг, SS-B/La-Аг менее специфичны для СКВ, ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом; их чаще обнаруживают при синдроме Шёгрена, подострой кожной волчанке, а также у 5–15% здоровых людей.

- АТ к фосфолипидам (кардиолипину, фосфотидилсерину, инозитолу и др.) имеют диагностическое значение наряду с ложноположительной реакцией фон Вассермана и волчаночным антикоагулянтом при АФС. Кроме того, для диагностики АФС имеет значение определение уровня АТ к β_2 -гликопротеину-1 [34,35].
- Нередко обнаруживается РФ (АТ класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG).

В активном периоде СКВ у больных повышены титры IgM, IgG, уровень ЦИК, отмечается снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (С3, С4).

Инструментальные исследования

Необходимо провести рентгенографию и по показаниям (для уточнения характера поражения лёгких, в целях проведения дифференциального диагноза, например при подозрении на туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов) КТ органов грудной клетки, ЭКГ и ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, МРТ или КТ головного мозга для уточнения характера и распространённости его поражения [36–40] и др.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностические критерии СКВ (Американская ассоциация ревматологов, пересмотр 1997 г.) представлены в табл. 1.

При наличии у больного 4 или более из 11 критериев в любом сочетании диагноз СКВ считают достоверным.

Таблица 1. Диагностические критерии СКВ

Критерии	Определение
1	2
Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию по данным анамнеза или наблюдению врача
Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, отёком и выпотом

1	2
Серозит	Плеврит (плевральная боль в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот), и/или: Перикардит (шум трения перикарда, выслушиваемый врачом, выпот в перикарде, ЭхоКГ-признаки)
Поражение почек	Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут, или: Цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые или смешанные цилиндры)
Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приёмом ЛС или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения (менее 4×10^9 /л) при двух или более исследованиях Лимфопения (менее $1,5 \times 10^9$ /л) при двух и более исследованиях Тромбоцитопения (менее 100×10^9 /л), не связанная с приёмом ЛС
Иммунные нарушения	АТ к нативной ДНК в повышенных титрах Наличие АТ к S _m -Ag Наличие антифосфолипидных АТ: – повышенный титр АТ к кардиолипину (IgM, IgG); – выявление волчаночного антикоагулянта стандартными методами; – ложноположительная серологическая реакция на сифилис в течение 6 мес при подтверждённом отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных АТ
Антинуклеарные АТ	Повышение титра антинуклеарных АТ, выявленных методом иммунофлюоресценции или сходным с ним, не связанное с приёмом ЛС, способных вызвать лекарственный волчаночноподобный синдром

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- При подозрении на изменения со стороны эндокринной системы (увеличение щитовидной железы, изменение гормонального профиля, задержка роста и/или полового созревания и др.) необходима консультация эндокринолога для исключения сочетанной патологии.
- Консультация невролога показана детям при наличии неврологической симптоматики в анамнезе или в момент обследования для уточнения характера, степени и генеза поражения ЦНС.

- Консультация офтальмолога необходима при длительном приёме ГК или аминокислотных препаратов в связи с их побочными эффектами на орган зрения, а также при СКВ с АФС, когда возможны эпизоды нарушения зрения (тромбоз сосудов сетчатки и др.).
- В некоторых случаях могут потребоваться консультации фтизиатра, дерматолога, ЛОР-врача и других специалистов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические и иммунологические проявления СКВ чрезвычайно многообразны и могут имитировать клиническую картину многих других заболеваний. Чаще всего дифференциальную диагностику СКВ необходимо проводить со следующими заболеваниями.

- Лекарственная волчанка проявляется лихорадкой, артритом, серозитом. Наиболее часто лекарственную волчанку вызывают гидралазин, изониазид, прокаинамид, антибиотики (пенициллины), сульфаниламиды, метилдопа, противосудорожные препараты (фенитоин), хлорпромазин и др. Указанные симптомы возникают на фоне приёма препарата и купируются только после его отмены.
- Для суставно-висцеральной формы ЮРА характерно наличие кожного синдрома (полиморфная аллергическая сыпь), фебрильной лихорадки (нередко гектического типа), лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, суставного синдрома, нейтрофильного лейкоцитоза, повышенной СОЭ. Для исключения СКВ необходимо проведение комплексного лабораторного и иммунологического обследования (у больных СКВ возможны положительные результаты теста на РФ, а у больных с ЮРА и увеитом — на АНФ), а также рентгенографии суставов, позволяющей обнаружить изменения, характерные для ЮРА.
- Болезнь Шенлейна-Геноха, смешанная форма (кожный, суставной и абдоминальный синдромы, нефропатия). Для исключения СКВ необходимы лабораторное и иммунологическое исследования (гемолитическая анемия, лейкопения, АНФ, АТ к ДНК и др.). Инструментальное обследование позволяет выявить нехарактерные для болезни Шенлейна-Геноха и типичные для СКВ висцериты (эндокардит, пневмонит, плеврит и др.).
- Ювенильный дерматомиозит. СКВ может протекать с синдромом миозита. Для установления диагноза необходима правильная трактовка кожных изменений — параорбитальная лиловая эритема и признак Готтрона при дерматомиозите и эритематозная «бабочка» при СКВ, проведение биохимического (повышение активности трансаминаз, КФК, альдолазы при дерматомио-

- зите) и иммунологического исследований, инструментальных исследований для выявления висцеритов.
- Первичный АФС. Тромботические проявления аналогичны при первичном и вторичном АФС. Необходимо выявление у больного критериев исключения первичного АФС для своевременной диагностики СКВ (эритема на лице в форме «бабочки», дискоидные высыпания, фоточувствительность, афтозный стоматит, артрит, полисерозит, АНФ в высоком титре, АТ к нативной ДНК или S_m -антигену).
 - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (тромбоцитопения, геморрагический синдром). Необходимо иммунологическое обследование (АНФ, АТ к ДНК) и тщательное инструментальное обследование для выявления патологии внутренних органов, характерной для СКВ.
 - Ювенильный полиартериит характеризуется поражением почек, артериальной гипертензией, абдоминальным синдромом, коронаритом, артралгиями и полиневропатией. Обычно выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, у большинства пациентов — НВsAg, иммунологические маркёры СКВ отсутствуют.
 - Паразитарные заболевания могут протекать под «ревматическими масками» (артралгии, артрит, кожные высыпания, полисерозит). Необходимо специфическое иммунологическое исследование (АНФ, АТ к ДНК и др.).
 - Онкологические заболевания. При этой патологии может сформироваться волчаночноподобный паранео-пластический синдром (полиартрит, полисерозит, кожный синдром, тромбоз, АНФ, антифосфолипидные АТ), который не купируется до достижения ремиссии основного заболевания.
 - Инфекционный эндокардит протекает с формированием вегетаций на клапанах и возможным появлением экстракардиальных признаков (суставной синдром, кожные высыпания и др.). Необходимы бактериологическое и иммунологическое обследование (АНФ, АТ к ДНК и др.), определение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов (С3, С4).
 - ВИЧ-инфекция/СПИД сопровождается развитием лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении, анемии, возможна гиперпродукция антифосфолипидных АТ (обычно не β_2 -гликопротеинзависимых), что требует иммунологического обследования для исключения СКВ. В то же время при СКВ могут быть ложноположительными результаты ИФА на ВИЧ, что обуславливает необходимость проведения иммуноблотинга.

- Инфекционные заболевания с полисиндромной клинической картиной (гепатит В и С, болезнь Лайма, туберкулёз, сифилис, иерсиниоз и др.) могут имитировать СКВ, что требует проведения комплексного обследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Подавление активности патологического процесса.
- Индукция и поддержание клинико-лабораторной ремиссии.
- Профилактика рецидивов.

Показания к госпитализации

- Наличие у больного клинических или лабораторных признаков активности заболевания.
- Прогрессирующая почечная недостаточность.
- Наличие симптомов поражения ЦНС.
- Наличие тромботических осложнений.
- Возникновение инфекционных осложнений.

Немедикаментозное лечение

Необходимо исключение психоэмоциональных нагрузок, стрессов, физического напряжения, переохлаждения. В весеннее и летнее время рекомендуют избегать инсоляции, использовать солнцезащитные кремы, носить головные уборы с полями и одежду, максимально прикрывающую тело. Рекомендуют не менять климат на более южный. Вакцинацию проводят строго по индивидуальному графику только в период ремиссии. Постановка реакции Манту допустима. Введение гамма-глобулина проводят строго по показаниям. Необходимо соблюдение диеты в рамках стола № 5. Следует употреблять в пищу продукты, богатые витаминами и микроэлементами (калием, кальцием и др.). Запрещают курение подросткам.

Лекарственная терапия

Глюкокортикоиды

ГК — препараты первого ряда, обладают иммуносупрессивным, противовоспалительным и антидеструктивным эффектом. В клинической практике используют преднизолон и метилпреднизолон. Дозу препарата и способ его введения определяют в зависимости от тяжести состояния больного, ведущих клинических синдромов и активности болезни. При низкой (I) степени активности ГК при-

меняют перорально в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут, при умеренной (II) степени — 0,7–1,0 мг/кг/сут, при высокой (III) степени и волчаночном кризе — 1–1,5 мг/кг/сут. Лечение максимальными дозами препарата продолжают в течение 4–8 нед, а в последующем, при достижении клинического эффекта и снижении активности заболевания, дозу препарата постепенно уменьшают. Суточную дозу ГК снижают на 5–10% каждые 7–10–14 дней в зависимости от скорости развития терапевтического эффекта, реакции больного на предыдущее снижение и выраженности побочных эффектов. В течение первых 2–3 лет болезни поддерживающая доза препарата должна составлять не менее 12,5–15 мг/сут.

Пульс-терапию ГК проводят при высокой активности заболевания. Согласно классической схеме назначают метилпреднизолон в дозе 15–30 мг/кг/сут (но не более 1000 мг/сут) в течение 3 последовательных дней. При отсутствии динамики для достижения терапевтического эффекта в отдельных случаях длительность пульс-терапии метилпреднизолоном можно увеличить до 5 дней и более [41,42]. При необходимости прибегают к повторным 3–4-дневным курсам пульс-терапии [43].

Основные побочные эффекты терапии ГК приведены в табл. 2.

Для лечения и профилактики остеопороза при терапии ГК необходимо назначение препаратов кальция и витамина D (колекаль-

Таблица 2. Побочные эффекты терапии ГК (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1997)

Костно-мышечная система	Миопатия, остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз
Кожа	Кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении
Регенерация	Нарушение заживления ран
ЦНС	Неустойчивое настроение, психозы, синдром псевдоопухли мозга, гиперосмолярная кома
Глаза	Глаукома, задняя капсулярная катаракта, экзофтальм
Метаболические реакции	Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Эндокринная система	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста, нарушение менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет, манифестация латентного сахарного диабета
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия
Водно-электролитный баланс	Задержка натрия и воды, гипокалиемия и отеки
Иммунитет	«Смазывание» клинической картины инфекций, активация туберкулеза и иных инфекций

циферол+кальция карбонат или альфакальцидол+кальция карбонат длительно), кальцитонина.

Цитостатические препараты

Показания к назначению:

- высокая активность волчаночного нефрита;
- тяжёлое поражение ЦНС;
- высокая активность СКВ при отсутствии эффекта от предшествующей терапии ГК;
- необходимость усиления терапии при невозможности повышения дозы ГК в связи с выраженностью их побочных эффектов;
- ГК-зависимость;
- нестойкость ремиссии, частые рецидивы.

Циклофосфамид

Циклофосфамид — препарат выбора для лечения волчаночного нефрита. Применение циклофосфамида в сочетании с пероральным приёмом ГК способствует сохранению функции почек, снижает риск повышения сывороточного креатинина, способствует поддержанию ремиссии и снижает риск развития рецидивов^A[44]. Препарат назначают ежедневно перорально в дозе 1,0–2,5 мг/кг/сут или в/в капельно периодически в сверхвысоких дозах (пульс-терапия). Последний метод более распространён, хотя его преимущества достоверно не подтверждены^A[44].

- Циклофосфамид обычно вводят внутривенно в дозе 0,5–1,0 г/м² 1 раз в месяц (в течение первого месяца лечения препарат вводят иногда в два приёма с двухнедельным интервалом в аналогичной суммарной дозе) в течение 6–12 мес (до достижения клинко-лабораторной ремиссии), а в последующем интервалы между пульсовыми введениями увеличивают до 3 мес и лечение продолжают ещё в течение 1,5–2 лет [21,45].

- ◇ Схемы назначения препарата при различных формах волчаночного нефрита варьируют. При пролиферативном нефрите (III, IV класс по классификации ВОЗ) показана эффективность кратковременной (6 мес) пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 0,5–1,0 г/м² в сочетании с пероральным приёмом ГК, с дальнейшим переводом пациента на базисную терапию микофенолатом мофетилом в дозе 500–3000 мг/сут или азатиоприном 1–3 мг/кг/сут и продолжением терапии ГК [46].
- ◇ Циклофосфамид применяют для лечения тяжёлых полиорганных форм СКВ. При тяжёлом поражении ЦНС также используют пульс-терапию циклофосфамидом, причём её эффективность выше и она более безопасна, чем пульс-терапия метилпреднизолоном^B[47].

Пульс-терапия циклофосфамидом показана больным и с другими экстраренальными проявлениями высокоактивной СКВ (тромбоцитопения, лёгочные геморрагии, интерстициальный лёгочный фиброз, системный васкулит), резистентными к традиционной терапии ГК.

- Пульс-терапию циклофосфамидом можно проводить только при отсутствии интеркуррентных инфекций и содержании лейкоцитов в крови не менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Основные побочные эффекты циклофосфамида приведены в табл. 3.
- Пульс-терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном часто сочетают с плазмаферезом. Методика синхронизации включает 3–5 сеансов плазмафереза с интервалами в 2–3 дня; сразу после каждого сеанса проводят пульс-терапию метилпреднизолоном или метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом. По показаниям в последующем проводят сеансы плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом ежемесячно или ежеквартально на протяжении 6–12 мес. Оригинальная схема Gutschmidt H.J. et al. (1986) включает 3 сеанса плазмафереза, проводимых в 1-й, 2-й, 3-й дни лечения, через 6 ч после третьего сеанса начинают пульс-терапию циклофосфамидом (10–12 мг/кг), которую повторяют в 4-й и 5-й дни лечения иногда одновременно с пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 2–10 мг/кг.
 - ◇ Применение плазмафереза позволяет достоверно снизить концентрацию сывороточного креатинина^А[44]. «Синхронную терапию» следует использовать для лечения наиболее тяжёлых больных с выраженной интоксикацией, обусловленной быстро нарастающим нарушением функций жизненно важных органов.

Таблица 3. Побочные эффекты циклофосфамида

Побочные эффекты	Частота	Профилактика и лечение
Тошнота, рвота	Часто	Метоклопрамид, ондансетрон
Алопеция	Часто	–
Лейкопения	Часто	Контроль содержания лейкоцитов в крови, коррекция дозы
Инфекции	Часто	ВВИГ, антибиотики, противовирусные препараты
Геморрагический цистит	Редко	Стимуляция частого мочеиспускания (обильное питьё и введение жидкости внутривенно в сочетании с режимом принудительных мочеиспусканий)
Анемия	Редко	Коррекция дозы или отмена препарата
Новообразования	Очень редко	Отмена препарата

- ❖ «Синхронную терапию» применяют при волчаночном почечном кризе, при быстро прогрессирующем волчаночном нефрите и других формах высокоактивного нефрита в случае резистентности к стандартной комбинированной терапии, при поражении ЦНС, криоглобулинемии, катастрофическом АФС и др.
- ❖ Осложнения синхронизации плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом носят преимущественно инфекционный характер, развиваются в первые 3 мес от начала лечения, главным образом у детей с волчаночным почечным кризом [47].

Азатиоприн

Азатиоприн применяют для лечения волчаночного нефрита в качестве базисного препарата. Начинают с дозы 25 мг/сут, затем её постепенно увеличивают до 1–2 мг/кг/сут с учётом переносимости препарата. Терапию азатиоприном проводят под контролем содержания лейкоцитов в крови. Показана эффективность сочетания ГК с азатиоприном в качестве стартовой терапии мембранозного волчаночного нефрита^B[49,50]. Длительное лечение азатиоприном назначают для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита. Применение азатиоприна в комбинации с пероральным приёмом ГК способствует повышению общей выживаемости больных СКВ^A[44].

Микофенолата мофетил

Препарат обладает сходным с азатиоприном действием, его используют при экстраренальных проявлениях СКВ, а также нефрите, рефрактерном к лечению циклофосфамидом, азатиоприном. Применяют в дозе 1,5–2,0 г/сут в сочетании со стандартными дозами ГК [51]. Показано, что риск развития рецидивов нефрита при лечении микофенолатом мофетилом достоверно выше, чем при лечении циклофосфамидом^A[44]. Кроме того, микофенолата мофетил применяют для лечения гемолитической анемии при СКВ с АФС [52].

Метотрексат

Препарат редко применяют при СКВ, в основном в сочетании с ГК при формах, проявляющихся кожным и суставно-мышечным синдромом^C, нетяжёлыми нейropsychическими расстройствами. Принимают препарат перорально 1 раз в неделю в дозе 7,5–10 мг/м² в течение 6 мес и более.

Циклоспорин

Циклоспорин в сочетании с ГК существенно уменьшает уровень протеинурии^A[44] и может быть альтернативным препаратом для лечения ГК-резистентных больных с нефротическим синдромом, обусловленным мембранозным нефритом^B[53]. Лечение начинают с дозы 3–3,5 мг/кг/сут в 2 приёма, через неделю её постепенно

увеличивают до 5 мг/кг/сут. При достижении ремиссии дозу препарата снижают до поддерживающей 2,5 мг/кг/сут.

Аминохинолиновые препараты

Хлорохин и гидроксихлорохин оказывают противовоспалительный, иммуномодулирующий, гипополипидемический, антиагрегантный эффекты. Данные препараты (преимущественно гидроксихлорохин, как менее токсичный) применяют при СКВ с низкой активностью в дополнение к ГК. Хлорохин назначают в дозе 0,125–0,25 г/сут, а гидроксихлорохин — 0,1–0,4 г/сут в течение длительного времени, что способствует поддержанию ремиссии и предупреждению рецидивов.

Иммуноглобулин для внутривенного введения

ВВИГ [иммуноглобулин человеческий нормальный, иммуноглобулин человеческий нормальный (IgA+IgG+IgM)] назначают при высокой и кризовой активности заболевания в курсовой дозе 0,8–2,0 г/кг, которую вводят в 2–3 приёма в течение 2–3 последовательных дней или через день [54]. Для профилактики и лечения оппортунистических инфекций при СКВ, протекающей без высокой активности, или в период ремиссии заболевания достаточно дозы 0,4–0,5 г/кг.

Показания к применению ВВИГ:

- высокая и кризовая активность СКВ;
- тромбоцитопения, панцитопения;
- поражение ЦНС;
- лечение и профилактика инфекционных осложнений.

Абсолютное противопоказание к назначению ВВИГ — селективный дефицит IgA.

Другие препараты

При наличии у больного вторичного АФС с целью профилактики тромбоза необходимо дополнительно назначить антиагреганты — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (1–2 мг/кг [55]), дипиридамол, а при эпизодах тромбоза — антикоагулянты прямого действия [гепарин натрий с индивидуальным подбором дозы под контролем АПТВ, низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция)] с дальнейшим переводом на непрямые антикоагулянты — варфарин (дозу препарата контролируют по уровню МНО) [54,55]. Рекомендательный коридор МНО — 2–3 [56]. При выраженном синдроме Рейно в последнее время используют препараты простагландина E₁ — алпростадил (400 мкг на курс) [57].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Все дети, страдающие СКВ, подлежат диспансерному наблюдению. Необходимо строго выполнять рекомендации по терапии и лабораторным исследованиям. Это позволяет поддерживать ремиссию, своевременно распознавать начало обострения заболевания и корректировать терапию.

При нахождении ребёнка вне стационара следует 1 раз в месяц (при необходимости чаще) проводить общий анализ крови и мочи, при необходимости (мониторинг показателей, контроль за переносимостью ЛС и пр.) — биохимический анализ крови. Плановую госпитализацию в специализированные стационары для динамического наблюдения проводят 1 раз в 6 месяцев; госпитализацию осуществляют также при обострении заболевания. В условиях стационара проводят комплексное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, иммунологическое исследование, определение антикардиолипиновых АТ и волчаночного антикоагулянта, коагулограмму, анализ мочи общий, на суточную протеинурию, по Нечипоренко и по Зимницкому, пробу Реберга, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ и другие исследования по показаниям.

Плановое снижение дозы ГК проводят по индивидуальной схеме. Быстрое снижение или резкая отмена ГК может привести к развитию «синдрома отмены» (надпочечниковая недостаточность) и обострению заболевания.

ПРОГНОЗ

Благодаря совершенствованию терапии прогноз при СКВ у детей существенно улучшился, поэтому установление этого диагноза не следует рассматривать в качестве предвестника фатального исхода [3]. В последние десятилетия общая пятилетняя выживаемость больных СКВ, заболевших в детском возрасте, достигла 95–100% [41,50,58], выживаемость детей с волчаночным нефритом составляет 88,6%, а у пациентов с нефритом III и IV классов — 82,4% [50].

Прогноз при СКВ в первую очередь зависит от активности патологического процесса и тяжести поражения внутренних органов (прежде всего почек). Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами являются раннее развитие нефротического синдрома, особенно при наличии артериальной гипертензии и почечной недостаточности, развитие АФС, тяжёлое поражение ЦНС, присоединение оппортунистических инфекций на фоне приёма

иммуносупрессантов; а также низкая приверженность лечению со стороны больного и членов семьи. Раннее определение возможного прогноза заболевания позволяет выделять группу больных наибольшего риска, требующих особого внимания врача и проведения уже в начальном периоде интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Список литературы

1. *Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis. Rheum.* 1998; 42:778.

2. *Lahita R.G.* The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1999; 11:32.

3. *Подчерняева Н.С., Исаева Л.А.* Эволюция и современные особенности клиники и течения системной красной волчанки у детей // *Педиатрия.* — 1989. — № 4. — С. 18–23.

4. *Насонова В.А.* Системная красная волчанка. — М.: Медицина, 1972.

5. *Карташева В.И.* Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. — М.: Информатик, 1995. — С. 141–156.

6. *Dubois E.L.* Clinical and laboratory manifestations of SLE, in *Dubois LE, Wallace DJ, Dubois EL (eds), Lea and Febiger, Philadelphia 1987, P. 317.*

7. *Stevens M.B.* Musculoskeletal manifestation, in *Clinical management of SLE, Schur P.H. (ED), Grune and Stratton, 1983.*

8. *Isenber D.A., Snaith M.L.* Muscle disease in SLE: as study of its nature, frequency, and cause // *J. Rheumatol.* — 1981; 8:917.

9. *Schaller J.* Lupus in childhood // *Clin. Rheum. Dis.* 1982; 8:219.

10. *Zysset M.K., Montgomery M.T., Redding S.W., Dell Italia L.J.* Systemic lupus erythematosus: A consideration for antimicrobial prophylaxis. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 1987; 64:30.

11. *Ishicawa S., Segar W.E., Gilbert E.F. et al.* Myocardial infarct in a child with systemic lupus erythematosus. — *Am. J. Dis. Child* 1978; 132:696.

12. *Fridman D.M., Lazarus H.M., Fierman A.H.* Acute myocardial infarction in pediatric systemic lupus erythematosus. — *J. Pediatr.* 1990; 117:263.

13. *Caeiro F., Michielson F.M., Bernstein B.N. et al.* Systemic lupus erythematosus in childhood // *Ann. Rheum. Dis.* 1981; 40:325.

14. *Delgado E.A., Malleson P.N., Pirie G.E., Petty R.E.* The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 1990; 19:285.

15. *Kendig E.L., Chernic V.* (Eds). Disorders of the respiratory tract in children, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1983.
16. *King K.K., Kornreich H.K., Bernstein B.N. et al.* The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Rheum.* 1977; 20; 287.
17. *De Jongste J.C., Neijens H.J., Duiverman E.J. et al.* Respiratory tract disease in SLE. *Arch. Dis. Child* 1986; 61:478.
18. *Fish A.J., Blau E.B., Westberg N.G. et al.* SLE within the first two decades of life. *Am. J. Med.* 1977; 62:99.
19. *Nair S.S., Askari A.D. et al.* Pulmonary hypertension and SLE. *Arch. Intern. Med.* 1980; Jacobs J.C. *Pediatric rheumatology for the practitioner.* Springer Verlag, New York, 1982; 140:109.
20. *Карташева В.И.* Клинические варианты и лечение поражения почек при системной красной волчанке и прогрессирующем системном склерозе у детей //Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1982.
21. *Баранов А.А., Баженова Л.К.* Детская ревматология: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002.
22. *Hoffman B.I., Katz W.A.* The gastrointestinal manifestations of SLE: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1980; 19:237.
23. *Runyon B.A., LaBrecque D.R., Anuras S.* The spectrum of liver disease in SLE. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. — *Am. J. Med.* — 1980; 69:187.
24. *Miller M.H., Urowitz M.B. et al.* The liver in SLE // *Q. J. Med.* — 1984; 53:401.
25. *van Hoek B.* The spectrum of liver disease in SLE. — *Neth. J. Med.* — 1996; 18:244.
26. *Jacobs J.C.* SLE in childhood. Report of 35 cases, with discussion of seven apparently induced by anticonvulsant medication, and of prognosis and treatment. *Pediatrics.* 1963; 32:257.
27. *Grigor R., Edmonds I., Lewronia R. et al.* SLE. A prospective analysis // *Ann. Rheum. Dis.* 1978; 37:121.
28. *Rivero S.J., Diaz-Jouanen E., Alarcon-Segovia D.* Lymphopenia in SLE // Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum.* 1978; 21:295.
29. *Harvey A.M., Shulman L.E., Tumulty P.E. et al.* SLE: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33:291.
30. *Cook C.D., Wedgwood R.G. et al.* SLE: Description of 37 cases in children and a discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. *Pediatrics.* 1960; 26:570.
31. *Iqbal S., Sher M.R., Good R.A. et al.* Diversity in presenting of SLE in children. — *J. Pediatr.* — 1999; 135:500.

32. *Alger M., Alarcon-Segovia D., Rivero S.J.* Hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura: two related subsets of SLE. — *J. Rheumatol.* — 1977; 4:351.

33. *Karpatkin S., Strick N. et al.* Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, SLE and other clinical disorders. — *Am. J. Med.* — 1972; 52:776.

34. *Barcat D., Guerin V. et al.* SLE: a case-control study. — *Ann. Rheum. Dis.* — 2003; 62: 1016-1017.

35. *von Scheven, Glidden D.V., Elder M.E.* Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in pediatric SLE and APS. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug; 47(4): 414-20.

36. *Boumpas D.T., Austin H.A., Fessler B.J. et al.* SLE: Emerging concepts. Part I: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *ANN Intern. Med.* 1995; 122:940.

37. *Jarek M.J., West S.G., Baker M.R. et al.* MRI in SLE patients without activity of neuropsychiatric LE. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:1609.

38. *Stimmer M.M., Coletti P.M., Quismorio F.P. Jr.* MRI of the brain in neuropsychiatric SLE. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22:335.

39. *Scott T.F., Hess D., Brillman J.* Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by MRI. — *Arch. Intern. Med.* — 1994; 154:917.

40. *Kozora E., West S.G., Kotzin B.L. et al.* MRI abnormalities and cognitive deficits in SLE patients without other CNS disease. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:41.

41. *Иванова М.М.* Системная красная волчанка // Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994.

42. *Соловьев С.К.* Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда (пульс-терапия): метод. рекомендации. — М.: МИК, 1999. — 15 с.

43. *Карташева В.И.* Волчаночный нефрит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 189 с.

44. *Flanc R.S., Roberts M.A., Strippoli G.F.M. et al.* Cochrane Review. The Cochrane Library, Issue 1, 2004, Chichester, UK.

45. *Thomas J.A. Lehman* It is Not Just Growing Pains (A Guide To Childhood Muscle, Bone, and Joint Pain, Rheumatic Diseases and the Latest Treatment). Oxford University press, 2004, p. 416.

46. *Contreras G., Pardo V. et al* // *N. Engl. J. Med.* Mar 4; 2004.

47. *Trevisanin V.F.M., Castro A.A. et al.* The Cochrane Library, Issue 1, 2004.

48. *Осминина М.К.* Синхронизация плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом при первичном хроническом и волчаночном нефрите у детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.

49. *Mok C.C., Ying K.Y. et al.* Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. — *Am. J. Kidney Dis.* 2004 Feb.

50. *Bogdanovic R., Nikolic V. et al.* Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr. Nephrol.* 2004 Jan; 19 (1):36-44.

51. *Gaubitz M., Schorat A. et al.* Mycophenolat mofetil for the treatment of SLE: an open pilot trial. *Lupus*, 1999; 8:731.

52. *Alba P., Karim M.Y.* Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with SLE and APS/Lupus, 1 August 2003, vol. 12, No 8, p. 633–635.

53. *Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н.* Лечение гломерулонефритов. — М.: NOVARTIS PHARMA SERVICES Inc., 2000. — 70 с.

54. *Levy Y. et al.* Intravenous Immunoglobulin Therapy in Autoimmune Diseases — SLE, APS, Vasculites. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:231-238.

55. *Alarcon-Segovia D., Boffa M.C., Branch W.* Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* (12) 2003: 499-503.

56. *Meroni P.L., Moia M., Derksen RHW et al.* Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* (12) 2003: 504-507.

57. *Гусева Н.Г.* Проблемы диагностики и лечения системной склеродермии // Русск. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 8. — С. 486–492.

58. *Подчерняева Н.С.* Системная красная волчанка у детей: клинические варианты, особенности эндокринного статуса, лечение и прогноз // Автореф дис. ... докт. мед. наук. — М., 1999.

ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Судороги у ребёнка относят к фебрильным при наличии следующих критериев:

- возраст до 6 лет;
- отсутствие инфекционного или воспалительного заболевания ЦНС;
- отсутствие острого метаболического расстройства, способного вызвать судороги;
- отсутствие в анамнезе афебрильных судорог.

Различают простые (доброкачественные) и сложные фебрильные судороги. К простым относят судороги длительностью до 15 мин (если они серийные — до 30 мин), не имеющие очаговости. Сложные судороги продолжаются более 15 мин (серийные — более 30 мин) или характеризуются очаговостью, или заканчиваются парезом [1]. Судороги продолжительностью более 30 мин часто обозначают как фебрильный эпилептический статус.

МКБ-10: R56.0 Судороги при лихорадке.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фебрильные судороги — наиболее частая форма судорог у детей, они возникают у 2–4% детей, но в некоторых группах населения этот показатель достигает 15%. Фебрильные судороги развиваются в возрасте от 6 мес до 6 лет, чаще всего в 12–18 мес. Обычно судороги возникают при быстром подъёме температуры тела (до 38 °С и выше), но могут возникать и на фоне её снижения.

ПРОФИЛАКТИКА

Хотя длительное назначение фенобарбитала и вальпроевой кислоты и уменьшает риск развития повторных фебрильных судорог (ОР 0,54 и 0,09 соответственно), из-за побочных действий этих препаратов их длительное применение не оправдано и не рекомендуется [10]. Использование диазепама для этой цели также не рекоменду-

ют, хотя в одном из исследований его введение (0,33 мг/кг 3 раза в день в течение первых 2–3 дней заболеваний, сопровождающихся лихорадкой) оказалось эффективным^c [11].

Хотя у детей с фебрильными судорогами повышен риск развития эпилепсии, каких-либо доказательств того, что предотвращение (или лечение) повторных фебрильных судорог уменьшает риск развития афебрильных судорог, не существует [12].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- **Инфекции.** Судороги чаще возникают при вирусной, чем при бактериальной инфекции. Наиболее частой причиной фебрильных судорог является инфекция, вызываемая герпес-вирусом 6-го типа, на долю которой приходится 13–33% первых эпизодов. Для этой инфекции характерны серийные, длительные очаговые судороги [2,3].
- **Вакцинация.** Риск развития фебрильных судорог после введения АКДС (в 1-й день) и вирусных вакцин (корь–краснуха–паротит — на 8–15-й день) повышен и составляет 5,7 и 2,8% соответственно. Тем не менее прогноз у детей с этими судорогами не отличался от такового для детей с фебрильными судорогами во время инфекции [4].
- **Преморбидный фон.** Связь фебрильных судорог с особенностью обмена медиаторов ЦНС (снижение концентрации γ -аминомасляной кислоты в ликворе, повышение уровня неоптерина) окончательно не установлена. Может играть роль дефицит железа: снижение концентрации ферритина ниже 30 мкг/л выявляют у 65% детей с фебрильными судорогами по сравнению с 32% в контроле [5]. Наследственная предрасположенность, семейные факторы играют значительную роль: конкордантность монозиготных близнецов намного выше, чем дизиготных, 10–20% родителей и sibсов детей с фебрильными судорогами имели их в детстве [2]. Склонность к фебрильным судорогам связывают с несколькими локусами (8q13–21, 19p, 2q23–24, 5q14–15), характер наследования — аутосомно-доминантный (OMIM 121210, R).
О возможной связи фебрильных и афебрильных судорог свидетельствует синдром генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами, который связывают с локусом 2q; для него характерны фебрильные судороги, продолжающиеся после достижения 6-летнего возраста, или ассоциация с афебрильными судорогами [6]. Описаны и иные локусы, связанные с этим синдромом, что указывает на возможную связь фебрильных и афебрильных судорог; об этом говорит и известный факт об относительно высокой (4–10%)

частоте эпилепсии у родителей и сибсов детей с фебрильными судорогами. С помощью МРТ у некоторых детей с фебрильными судорогами в семьях, где есть случаи эпилепсии, выявили изменения в гиппокампе (асимметрия, уменьшение размера), сходные с таковыми у членов семьи с эпилепсией [7]. Тем не менее существуют данные, что отёк гиппокампа с последующей атрофией у детей с продолжительными фебрильными судорогами может быть результатом его острого повреждения [8].

ДИАГНОСТИКА

Обычно судороги возникают в самом начале болезни при температуре тела 38–39 °С, повторные судороги развиваются не обязательно при той же температуре тела. Чаще всего наблюдают простые непродолжительные судороги — генерализованные клонические и тонико-клонические продолжительностью 2–5 мин, но также могут быть атонические и тонические приступы. Обычно вовлекаются лицевая и дыхательная мускулатура. Продолжительные судороги возникают у 10% детей, с фокальным компонентом — менее чем у 5%. Хотя сложные судороги могут возникать вслед за простыми, у большинства детей они появляются уже при первом эпизоде.

Педиатру важно выяснить причину лихорадки, для чего оправданы общепринятые исследования (анализы мочи и крови, по показаниям — рентгенограмма органов грудной клетки).

Исследование концентрации кальция в крови показано у грудных детей с признаками рахита для исключения спазмофилии. Другие биохимические исследования проводят по показаниям.

КТ или МРТ головного мозга показаны при наличии очаговой неврологической симптоматики, особенно при фокальных судорогах и признаках внутричерепной гипертензии [9]. ЭЭГ часто выявляет отклонения, если её проводят вскоре после судорог, особенно сложных, однако результаты исследования в большинстве случаев не имеют прогностического значения (в отношении вероятности развития эпилепсии). Поэтому ЭЭГ показана после первого эпизода только при длительных (более 15 мин), повторных или фокальных судорогах, при которых иногда выявляют характерные для эпилепсии признаки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Во время лихорадочного заболевания за судороги можно принять озноб и произвольные движения ребенка. При ознобе дрожь видна во всём теле, но обычно не захватывает лицевые и дыхатель-

ные мышцы и не сопровождается потерей сознания, что позволяет отличить её от судорог.

Выявить связь судорог с предшествующими нарушениями обмена помогает анамнез и осмотр ребенка, об электролитных нарушениях можно думать у ребёнка с рвотой, поносом, недостаточной гидратацией.

Очень важно у ребёнка с температурой и судорогами исключить менингит и энцефалит. Хотя приблизительно у половины детей грудного возраста с судорогами в дебюте менингита менингеальные симптомы отсутствуют, у них часто удаётся выявить другие подозрительные симптомы — беспокойство, рвоту, выраженный красный дермографизм и т.д. При наличии признаков менингита, возникновении судорог на 2–3-й день заболевания показана поясничная пункция. Хотя в ряде рекомендаций указывается на целесообразность исследования ликвора у всех детей с фебрильными судорогами в возрасте до 1 года [9], это мнение не является общепринятым, поэтому рутинные пункции считают не показанными.

ЛЕЧЕНИЕ

Ребёнка с генерализованным судорожным приступом следует уложить на бок, аккуратно отвести голову назад для облегчения дыхания; насильно размыкать челюсти не следует из-за опасности повреждения зубов; при необходимости освобождают дыхательные пути. При сохранении лихорадки вводят жаропонижающие ЛС: парацетамол^А в дозе 15 мг/кг, при невозможности его перорального приёма вводят внутримышечно литическую смесь^А (по 0,5–1,0 мл 2,5% растворов хлорпромазина и прометазина) или метамизол натрия^А (50% раствор по 0,1 мл на 1 год жизни); имеют значение и физические методы охлаждения (обтирание водой комнатной температуры^С). Для купирования судорог вводят:

■ диазепам^А 0,5% раствор внутримышечно или внутривенно по 0,2–0,4 мг/кг на введение (не быстрее 2 мг/мин) или ректально 0,5 мг/кг, но не более 10 мг; или:

■ лоразепам^А внутривенно 0,05–0,1 мг/кг (за 2–5 мин); или:

■ мидазолам 0,2 мг/кг внутривенно или в виде капель в нос^С.

Детям до 2 лет рекомендуется ввести затем 100 мг пиридоксина^С.

В случае продолжения судорог через 5 мин вводят:

■ повторную дозу диазепам^А внутривенно или ректально (но не более 0,6 мг/кг за 8 ч); или, что более надёжно:

■ фенитоин^А внутривенно в дозе насыщения 20 мг/кг со скоростью не более 25 мг/мин (препарат разводят 0,9% раствором натрия хлорида, т.к. он преципитирует в растворе глюкозы).

При отсутствии эффекта можно ввести:

- вальпроевую кислоту внутривенно (2 мг/кг, затем капельно по 6 мг/кг/ч; для приготовления раствора для инфузии растворяют 400 мг препарата в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5–30% растворе глюкозы); или:
- клоназепам^с внутривенно (0,25–0,5 мг/кг; допустимо введение препарата в указанной дозе до 4 раз).

При неэффективности этих мер вводят внутривенно натрия оксибат^а 100 мг/кг (20% раствор на 5% растворе глюкозы) или дают наркоз.

ОБУЧЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ

При повторных фебрильных судорогах целесообразно обучить родителей введению диазепама ректально, однократное введение препарата в терапевтической дозе не вызывает угнетения дыхания [13]; это оправдано для детей с длительными или фокальными судорогами, у которых повторные эпизоды также имеют тенденцию протекать длительно.

ПРОГНОЗ

Частота повторных судорог составляет 30–35% (17% — 1, 9% — 2, 6% — 3 повторных эпизода), достигая 50–65% у детей с первым эпизодом в возрасте до 1 года. 50–75% повторных эпизодов судорог возникают в течение 1 года и все — в течение 2 лет [14–19]. Факторы риска возникновения повторных судорог включают:

- ранний возраст во время первого эпизода;
- фебрильные судороги в семейном анамнезе;
- развитие судорог при невысокой температуре тела;
- короткий промежуток между началом лихорадки и судорогами.

При наличии 4 факторов риска повторные судороги наблюдают в 70%, тогда как в их отсутствие — только в 20%.

К факторам риска повторных фебрильных судорог относят также отклонения в развитии ребёнка и приступы афебрильных судорог в анамнезе, эпилепсию в семейном анамнезе. Наличие сложных судорог и эпилептического статуса (в отсутствие предсуществующей патологии) не влияет на частоту их повторения.

Неврологические последствия фебрильных судорог возникают крайне редко. В 2 крупных контролируемых исследованиях было показано отсутствие неблагоприятного влияния фебрильных судорог (в т.ч. и длительностью более 30 мин) на психомоторное разви-

тие, успеваемость и поведение детей (если у них не появлялись афебрильные судороги) [18,20]. Прогноз развития детей, перенесших фебрильные судороги, по крайней мере в возрасте 1–3 лет, вопреки прежнему мнению, даже лучше, чем в контроле.

У детей с простыми фебрильными судорогами риск развития эпилепсии в возрасте 7 лет лишь ненамного выше (1,1%), чем у детей без фебрильных судорог (0,5%), риск резко повышается (9,2%) при наличии нарушений развития ребёнка, при сложных, особенно длительных судорогах и эпилепсии у членов семьи [21]. Риск эпилепсии в зрелом возрасте у детей с фокальными фебрильными судорогами, длительными судорогами и повторными (в течение 24 ч после первого эпизода) судорогами составил 6–8% при наличии 1, 17–22% — 2 и 49% — 3 факторов риска; при их отсутствии риск составил 2,4% [21].

Повторные судороги — не обязательный фактор развития эпилепсии: у половины детей с афебрильными судорогами был единственный эпизод фебрильных судорог [18].

Хотя ряд работ указывает на ассоциацию височной эпилепсии с фебрильными судорогами, было показано, что они не ассоциировались с какой-либо ее локализацией, хотя и имелись в анамнезе у 14% больных [22].

Список литературы

1. Nelson K.B., Ellenberg J.H. (Eds). Febrile Seizures, Raven Press, New York, 1981.

2. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C., et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. N. Engl. J. Med. 1994; 331:432.

3. Suga S., Suzuki K., Ihira M. et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. Arch. Dis. Child. 2000; 82:62.

4. Barlow W.E., Davis R.L., Glasser J.W. et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rebecca vaccine. N. Engl. J. Med. 2001; 345:65.

5. Daoud A.S., Batieha A., Abu-Ekteish F., Gharaibeh N. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. Epilepsia 2002; 43:740.

6. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain 1997; 120 (Pt 3): 479.

7. Fernandez G., Effenberger O., Vinz B., et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. Neurology. 1998; 50:909.

8. *VanLandingham K.E., Heinz E.R., Cavazos J.E., Lewis D.V.* Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann. Neurol.* 1998; 43:413.

9. *Practice Parameter: The neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure.* American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics.* 1996; 97:769.

10. *Practice Parameter: Long-term treatment of the child with simple febrile seizures.* American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics.* 1999; 103:1307.

11. *Rosman N.P., Colton T., Labazzo J. et al.* A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:79.

12. *Camfield P.R., Camfield C.S., Shapiro S.H., Cummings C.* The first febrile seizure—antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J. Pediatr.* 1980; 97:16.

13. *Knudsen F.U.* Febrile seizures: Treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000; 41:2.

14. *Berg A.T., Shinnar S., Darefsky A.S. et al.* Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1997; 151:371.

15. *Offringa M., Bossuyt P.M., Lubsen J. et al.* Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J. Pediatr.* 1994; 124:574.

16. *Frantzen E., Lennox-Buchthal M., Nygaard A.* Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* 1968; 24:197.

17. *Berg A.T., Shinnar S., Hauser W.A. et al.* A prospective study of recurrent febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:1122.

18. *Nelson K.B., Ellenberg J.H.* Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics.* 1978; 61:720.

19. *Berg A.T., Darefsky A.S., Holford T.R., Shinnar S.* Seizures with fever after unprovoked seizures: An analysis in children followed from the time of a first febrile seizure. *Epilepsia.* 1998; 39:77.

20. *Verity C.M., Greenwood R., Golding J.* Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:1723.

21. *Nelson K.B., Ellenberg J.H.* Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295:1029.

22. *Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R., Testa F.M.* Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology.* 1999; 53:1742.

ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия — хроническая болезнь, обусловленная поражением головного мозга, проявляющаяся повторными судорожными или другими (бессудорожными) припадками и сопровождающаяся разнообразными изменениями личности и снижением когнитивных функций.

МКБ-10: G40 Эпилепсия; **G41** Эпилептический статус.

Аббревиатуры: АЭП — антиэпилептический препарат.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость эпилепсии в общей популяции варьирует от 0,3% до 2%, а среди детей составляет приблизительно 0,7–1% [1,2,3]. Эпилепсия — самое частое из серьёзных пароксизмальных расстройств функций головного мозга.

СКРИНИНГ

В рутинном порядке скрининг не проводят. Расширенное обследование показано детям, у которых члены семьи страдают (или страдали в прошлом) эпилепсией. Необходимо выявлять пациентов с факторами риска по развитию эпилепсии.

- Наличие эпилепсии у ближайших родственников (родители, пра-родители, сибсы).
- Низкая оценка по шкале Апгар при рождении (менее 6 баллов).
- Перинатальные поражения нервной системы гипоксического, травматического, метаболического и сочетанного генеза.
- Внутрочерепные кровоизлияния различной локализации.
- Гемолитическая болезнь новорождённых в анамнезе.
- Наличие врождённой или приобретённой гидроцефалии.
- Нейроинфекции (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит) различного генеза в анамнезе.
- Эпизод(ы) черепно-мозговой травмы в анамнезе.
- Фебрильные судороги [4].

ПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики симптоматической эпилепсии следует рекомендовать:

- предотвращение вирусных и бактериальных инфекций ЦНС, черепно-мозговых травм;
- своевременное выявление и лечение перинатальных поражений нервной системы, гемолитической болезни новорождённых, гидроцефалии;
- воздержание от вакцинации живыми вакцинами (включая АКДС) детей с фебрильными судорогами.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В возникновении эпилептических пароксизмов основное значение придают наследственному или приобретённому предрасположению. Кроме того, имеют значение всевозможные экзогенные воздействия (черепно-мозговые травмы, вирусные и бактериальные инфекции и т.д.). Сама эпилептическая активность обусловлена нарушениями метаболизма в синапсах и митохондриях, приводящими к «эпилептизации» нейронов в различных (наиболее к этому предрасположенных) структурах головного мозга посредством как синаптической, так и несинаптической активации с вовлечением в патологический процесс новых образований ЦНС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время эпилептические припадки у детей предлагают различать в соответствии с классификацией, принятой в 1981 году в г. Киото (Япония). В соответствии с этой классификацией выделяют:

- парциальные (фокальные, локальные) припадки:
 - ◇ простые парциальные;
 - ◇ сложные парциальные;
 - ◇ парциальные с вторичной генерализацией;
- генерализованные припадки:
 - ◇ абсансы (типичные и атипичные);
 - ◇ миоклонические припадки;
 - ◇ клонические припадки;
 - ◇ тонические припадки;
 - ◇ тонико-клонические припадки;
 - ◇ атонические припадки;
- неклассифицируемые эпилептические припадки.

Menkes J.H. и Sankar R. (2000) предлагают различать первичную (идиопатическую), вторичную (симптоматическую) и реактивную эпилепсию [1]. Все перечисленные формы эпилепсии могут проявляться как генерализованными, так и парциальными (фокальными) приступами.

Классификация эпилепсий, эпилептических синдромов и родственных пароксизмальных состояний, принятая Международной лигой по борьбе с эпилепсией (Нью-Дели, Индия, 1989), предусматривает следующие рубрики.

- Локализуемая (локальная, фокальная, парциальная) эпилепсия.
 - ◇ Идиопатическая с возраст-зависимым началом.
 - Доброкачественная детская эпилепсия с центровисочными спайками (роландическая).
 - Детская эпилепсия с затылочными пароксизмами.
 - Первичная эпилепсия чтения.
 - ◇ Симптоматическая.
 - Хроническая прогрессирующая эпилепсия Кожевникова (*Epilepsia partialis continua*).
 - Синдромы, характеризующиеся специфическими способами вызывания припадков.
 - Различные синдромы, основанные на типах припадков и анатомической локализации очагов (лобная, височная, теменная, затылочная).
 - ◇ Криптогенная.
- Генерализованная эпилепсия и синдромы.
 - ◇ Идиопатическая с возраст-зависимым началом.
 - Доброкачественные семейные судороги новорождённых.
 - Доброкачественные судороги новорождённых.
 - Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего младенческого возраста.
 - Детская абсансная эпилепсия (пикнолепсия).
 - Юношеская абсансная эпилепсия.
 - Юношеская миоклоническая эпилепсия.
 - Эпилепсия с генерализованными судорожными припадками пробуждения.
 - Другие формы идиопатической генерализованной эпилепсии.
 - Эпилепсия с припадками, вызываемыми специфическими способами (чаще фотосенситивная эпилепсия).
 - ◇ Криптогенная или симптоматическая.
 - Синдром Уэста (инфантильные спазмы).
 - Синдром Леннокса–Гасто.

- Эпилепсия с миоклонически-астатическими припадками.
- Эпилепсия с миоклоническими абсансами.
- ❖ Симптоматическая.
 - Неспецифической этиологии [ранняя миоклоническая энцефалопатия, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с феноменом «вспышка–угнетение» на ЭЭГ (синдром Отахары), другие формы симптоматической генерализованной эпилепсии].
 - Специфические синдромы: эпилептические припадки, осложняющие другие болезненные состояния.
- Эпилепсия и синдромы, чётко не классифицируемые как фокальные и генерализованные.
 - ❖ С генерализованными и парциальными проявлениями.
 - Судороги новорождённых.
 - Тяжёлая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста.
 - Эпилепсия с непрерывными комплексами «спайк–волна» во время медленного сна.
 - Приобретённая эпилептическая афазия (синдром Ландау–Клеффнера).
 - Другие неклассифицируемые формы эпилепсии.
 - ❖ Припадки, не имеющие чётких генерализованных или парциальных признаков.
- Специфические синдромы.
 - ❖ Ситуационно обусловленные приступы.
 - Фебрильные судороги.
 - Припадки, возникающие при острых метаболических или токсических нарушениях.
 - ❖ Изолированные припадки или изолированный эпилептический статус.

ДИАГНОСТИКА

Общая характеристика эпилептических припадков

Парциальные приступы

Униформные (мономорфные) припадки: пациент находится в сознании, у него возникают различные моторные (тонические, клонические или тонико-клонические) и автономные феномены, а также симптомы в сенсорной или психологической сфере.

Полиморфные (психомоторные) припадки: сознание у ребёнка нарушается в начале или в ходе припадка (что сложно определить),

пациент совершает компульсивные неадекватные действия (причмокивает, совершает глотательные движения, снимает и/или надевает одежду, смеётся, плачет, совершает бесцельные движения), у него возникают зрительные и слуховые ощущения. Приступ обычно продолжается более 30 с, после припадка ребёнок обычно ощущает усталость.

Генерализованные припадки

Начальные симптомы всегда являются следствием нарушений в обоих полушариях головного мозга. Двигательные проявления (клонические, тонические, тонико-клонические, миоклонические, атонические) с самого начала являются двухсторонними. Одним из первых проявлений обычно является утрата сознания. Для абсансов характерны застывание взора, моргание и/или отведение глаз вверх, при продолжительных приступах могут возникать автоматизмы; во время припадка дети не теряют баланса и по завершении приступа продолжают начатое действие, чувства усталости не отмечают; продолжительность припадка обычно менее 30 с (10–15 с), в течение дня могут возникать десятки приступов.

Разновидности эпилептического статуса

У детей и подростков различают следующие разновидности эпилептического статуса.

- Эпилептический статус судорожных припадков.
- Эпилептический статус абсансов.
- Эпилептический статус сложных парциальных припадков.
- Эпилептический статус миоклонических припадков.

Непосредственную угрозу жизни представляет эпилептический статус генерализованных судорожных припадков, при котором необходима экстренная терапия [3].

Основные эпилептические синдромы детского возраста

Несмотря на сравнительную многочисленность эпилептических синдромов, свойственных детскому возрасту, следует рассмотреть 3 наиболее часто встречающихся у детей варианта эпилепсии: роландическую, инфантильные спазмы и синдром Леннокса–Гасто.

- Роландическая эпилепсия.
 - ◇ Припадки обычно начинаются в возрасте 5–10 лет (самый частый вид эпилепсии, дебютирующей в этом возрастном периоде).
 - ◇ Приступы чаще возникают в ночное время, локализуются в области рта, но иногда могут быть генерализованными.

- ◇ Прогноз заболевания благоприятный.
- ◇ Подверженность болезни наследуется по аутосомно-доминантному типу.
- **Инфантильные спазмы (синдром Уэста).**
 - ◇ Серийные приступы сгибания и разгибания конечностей и тела возникают после пробуждения или когда ребёнок устаёт.
 - ◇ С появлением припадков психомоторное развитие останавливается или замедляется (что может служить первым симптомом болезни).
 - ◇ Приступы начинаются в возрасте 1–11 мес (обычно в 4–7 мес).
 - ◇ Типичная картина при ЭЭГ — гипсаритмия, хотя её отсутствие не исключает наличия инфантильных спазмов.
 - ◇ Немедленно (после установления диагноза) начатое лечение улучшает прогноз.
- **Синдром Леннокса–Гасто.**
 - ◇ Характеризуется полиморфными припадками (дроп-атаки, абсансы, генерализованные судорожные, миоклонии, парциальные).
 - ◇ Обычно начинается в дошкольном возрасте.
 - ◇ Прогноз вариабелен, болезнь нередко приводит к значительному отставанию когнитивных функций.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо выяснить наличие факторов риска эпилепсии и наличие заболевания у других членов семьи (родственников). Уточняют следующие детали.

- Не переносил ли ребёнок каких-либо серьезных заболеваний: менингит, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и т.д.
- Не состоят ли родители ребёнка в кровном родстве.
- Каковы были показатели развития ребёнка (двигательного, психического, эмоционального, речевого) в первые месяцы/годы жизни.
- В каком возрасте случился первый припадок.

При объективном осмотре, помимо стандартной оценки неврологического статуса, необходимо также провести психосоциальную оценку пациента. Очень важно получить подробное описание особенностей эпилептического припадков и поведение ребёнка до, во время и непосредственного после этого эпизода:

- наличие/отсутствие ауры;
- в какое время суток возник припадок;
- возможные провоцирующие факторы;
- характер движения конечностей (одностороннее, двухстороннее, синхронное, симметричное, клоническое, нерегулярное);

- степень изменения сознания;
- были ли открыты у ребёнка глаза и/или рот во время припадка;
- продолжительность приступа;
- наличие постиктальной слабости;
- цвет кожи во время приступа (бледность, цианоз, гиперемия);
- ЧСС и реакция зрачков на свет во время припадка.

В ходе обследования особое внимание нужно уделить наличию врождённых дефектов органов зрения (изменения сетчатки, характерные для нейрокожных нарушений, или признаки перенесённой ранее инфекции), дисморфических признаков, врождённых аномалий, асимметрии лица и тела, необычной формы черепа. Обязательно проводят тщательный осмотр кожных покровов (для исключения туберозного склероза, синдрома Стёрджа—Уэбера, нейрофиброматоза и т.д.) [1].

Лабораторные исследования

Лабораторные методы исследования направлены на выявление у ребёнка с установленной или вероятной эпилепсией метаболических, генетических или нейродегенеративных причин болезни в тех случаях, когда специфические структурные поражения ЦНС (например, опухоли, сосудистые мальформации или дисгенезии головного мозга) не обнаружены.

- Биохимическое исследование: концентрация кальция (общего и ионизированного), глюкозы, лактата, пирувата, карнитина в сыворотке крови.
- Концентрация аминокислот в сыворотке крови (иногда в ликворе).
- Количественный анализ содержания органических кислот в моче.
- Рутинное исследование хромосомного кариотипа.
- Анализ ДНК на наличие фрагильной X-хромосомы.

Важное значение имеет мониторинг концентрации АЭП в крови. Это одно из основных требований Международных стандартов ведения больных эпилепсией, оно необходимо при приёме фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, этосуксимида, а также примидона.

Инструментальные исследования

- ЭЭГ (предпочтительно в состоянии сна).
- ЭЭГ-видеомониторинг.
- Методы нейровизуализации: КТ или МРТ головного мозга для выявления структурной аномалии ЦНС как причины эпилепсии у ребёнка. В числе указанных аномалий обычно рассматривают 8 основных категорий:

- ◇ новообразования в ЦНС;
 - ◇ мальформации/генетически предопределённые состояния;
 - ◇ метаболические нарушения;
 - ◇ семейные/нейрокожные синдромы;
 - ◇ сосудистые/гипоксически-ишемические нарушения;
 - ◇ травмы;
 - ◇ инфекции/воспалительная патология;
 - ◇ склероз/деформация гиппокампа.
- При недоступности КТ или МРТ проводят рентгенографию черепа.
 - ЭКГ (для исключения кардиогенного происхождения имеющихся у ребёнка пароксизмов) [5].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Гипогликемия. Симптомы этого патологического состояния частично сходны с таковыми при эпилепсии. Указанное нарушение метаболизма исключают с помощью определения концентрации глюкозы в крови.
- Инфантильные синкопы («синюшного» и «бледного» типов). В первом случае причиной пароксизма является дисфункция симпатического отдела вегетативной нервной системы, а во втором — парасимпатического (с асистолией).
- Синдром мигрени. Истинные эпилептические припадки редко индуцируются мигренью. Чаще мигреноподобные головные боли возникают вслед за приступом, что более характерно для генерализованных тонико-клонических припадков, а также парциальных (в затылочной области). Наличие мигрени следует заподозрить, если у ребёнка во время приступа возникает рвота, ранее отмечались интенсивные головные боли без неврологических симптомов, а члены семьи страдают сильными головными болями.
- Абсансоподобные приступы (с застыванием взора). Псевдоабсансы может провоцировать гипервентиляция. Они никогда не связаны с автоматизмами, миоклонией или другими двигательными симптомами, типичными для истинных абсансов.
- Инфантильные приступы вздрагивания — короткие эпизоды изменения мышечного тонуса (внезапное напряжение мускулатуры туловища с вовлечением мышц лица, сгибанием и подниманием рук, низкоамплитудным тремором), повторяющиеся по несколько раз в день. Никогда не возникают во время сна.
- Доброкачественное пароксизмальное головокружение. При этом состоянии, типичном для детей раннего возраста, отмечают вне-

запное прекращение деятельности, выражение испуга на лице, нарушение баланса или падение, иногда возникает нистагм.

- Псевдосудороги (психогенные) возникают на фоне сохранного сознания, но с изменениями поведения. Чаще характерны для пациентов подросткового возраста с аффективными и тревожными расстройствами. Могут иметь вид атипичных генерализованных клонических или тонических припадков с перемещением (миграцией) двигательной активности с одной стороны на другую. От истинных судорог псевдосудороги дифференцируют с помощью ЭЭГ (фоновая активность соответствует таковой здорового индивида в состоянии бодрствования) [1,6,7].

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Определяются наличием у ребёнка с эпилепсией следующих клинических ситуаций.

- Подозрение на наличие генетически детерминированной патологии (генетик).
- Изменения личности и поведения (психиатр).
- Предположительная необходимость нейрохирургического вмешательства (нейрохирург).
- Избыточная прибавка в массе тела и/или признаки дисфункции желез внутренней секреции (эндокринолог).
- Побочные реакции лечения АЭП со стороны различных внутренних органов и систем (гастроэнтеролог, нефролог, гематолог, кардиолог, аллерголог и т.д.).
- Нарушения зрения (офтальмолог).
- Нарушения речи (логопед-дефектолог, психолог) и т.д.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Предотвращение развития судорожных и бессудорожных припадков посредством применения АЭП с обеспечением их постоянной адекватной дозировки и концентрации в крови [3].

Показания к госпитализации

- Эпилептический статус.
- Эпилептические припадки большой продолжительности (более 15 мин) или часто повторяющиеся.
- Наличие (подозрение на наличие) у ребёнка инфантильных спазмов.

- Отставание в психомоторном развитии при отсутствии очевидных причин (у детей грудного возраста).
- «Атипичные» судорожные или бессудорожные пароксизмы, расцениваемые как возможные симптомы эпилепсии.
- Наличие очаговой неврологической симптоматики.
- Затруднения с дифференциальной диагностикой.
- Необходимость обследования с целью присвоения инвалидности по заболеванию.

Лекарственная терапия

Основные принципы

- Назначение адекватной терапии для данных типов припадков и эпилептических синдромов одним из препаратов первого ряда (монотерапия). Лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают её до прекращения приступов или появления признаков передозировки. У 70% пациентов правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль припадков.
- Препараты выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) — вальпроевая кислота или карбамазепин. При резистентности к ним или плохой переносимости применяют новые АЭП (топирамат, ламотриджин и т.д.) в качестве дополнительной или монотерапии (если таковая предусмотрена инструкцией).
- При генерализованных припадках — первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными припадками в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических — препаратами выбора считают вальпроевую кислоту; карбамазепин и фенитоин при абсансах и миоклонических припадках противопоказаны^А. При простых абсансах препараты выбора — вальпроевая кислота или этосуксимид^А. Атипичные абсансы, атонические и тонические припадки часто оказываются резистентными к лечению (в индивидуальных случаях может оказаться эффективным один из следующих препаратов: фенитоин, вальпроевая кислота, ламотриджин, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, ацетазоламид и ГК или их сочетание)^С. При миоклонических припадках препаратом выбора является вальпроевая кислота, также применяют клоназепам, ламотриджин^В.
- При недостаточной эффективности или плохой переносимости традиционных АЭП применяют новые антиконвульсанты (например, топирамат или ламотриджин)^С.
- При недифференцированных припадках следует применять вальпроевую кислоту^В.

- Только в случаях неэффективности правильно подобранной монотерапии (после не менее чем двух последовательных попыток применения АЭП в режиме монотерапии) возможно использование политерапии. При продолжении припадков на фоне монотерапии целесообразно своевременное назначение второго препарата. Лечение тремя АЭП целесообразно лишь при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами.
- Необходимо принимать во внимание возможность неблагоприятного взаимодействия препаратов с соответствующими побочными эффектами.
- Отмена АЭП должна быть постепенной, с обязательным учётом формы эпилепсии и её прогноза, возможности возобновления припадков, индивидуальных и возрастных особенностей ребёнка (во внимание принимают как медицинские, так и социальные факторы). Отмену АЭП проводят, как правило, не менее чем через 2–3 года после полного прекращения припадков (рекомендуется также срок до 5 лет).
- Необходим учёт интересов больного и экономических аспектов лечения (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов).
- Фармакорезистентность — продолжение припадков, несмотря на адекватное противосудорожное лечение, включая комбинированную терапию (минимум двумя препаратами), содержание которых в плазме крови соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень. В таких случаях необходимо дополнительное обследование ребёнка и решение вопроса об альтернативном или хирургическом лечении [1,2,3].

Препараты, применяемые при эпилепсии у детей

Вальпроевая кислота

Оказывает противосудорожное и миорелаксирующее действие. Механизм действия вальпроевой кислоты окончательно не изучен, но является многосторонним и оказывает влияние на различные звенья патогенеза эпилепсии.

Показания. Все формы эпилепсии. Вальпроевая кислота — антиконвульсант широкого спектра действия, она эффективна при генерализованных и парциальных приступах, а также при трудно дифференцируемых приступах.

Противопоказания. Болезни печени (в стадии обострения), наличие в семейном анамнезе случаев тяжёлого нарушения функции печени, порфирия, геморрагический диатез.

Лекарственные взаимодействия. Вальпроевая кислота часто увеличивает концентрацию в плазме крови активных метаболитов кар-

бамазепина и ламотриджина, фенобарбитала, фенитоина, примидона (но может и уменьшать), иногда увеличивает концентрацию в плазме этосуксимида и примидона.

Побочные эффекты. Тремор, увеличение массы тела, выпадение волос (алопеция), анорексия, диспепсические явления, периферические отеки, сонливость, гипераммониемия (перечисленные побочные эффекты относят к дозозависимым). Возможны острый панкреатит, гепатотоксичность, тромбоцитопения, энцефалопатия.

Предостережения. Вальпроевую кислоту с осторожностью назначают при нарушениях со стороны печени и почек, тенденции к геморрагии, а также перед любыми оперативными вмешательствами. При этом следует контролировать картину крови (общий, клинический и биохимический анализы крови).

Дозы и применение при эпилепсии. В педиатрической практике принимают перорально, начиная с 15–20 мг/кг/сут, поддерживающая доза — 30–50 мг/кг/сут (иногда до 80 мг/кг/сут). Частота приёма — 3 раза в сутки. Пролонгированные формы вальпроевой кислоты назначают детям с массой тела более 17 кг, рекомендуемая частота приёма — 1–2 раза в сутки. Терапевтическая концентрация в плазме крови у детей — 50–100 мкг/мл (350–700 мкмоль/л).

Габапентин

Показания. Дополнительная терапия при лечении пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без таковой.

Противопоказания. Возраст до 12 лет. Панкреатит, повышенная чувствительность к препарату. Габапентин не применяют в виде монотерапии.

Лекарственные взаимодействия. Всасывание габапентина из ЖКТ уменьшается при одновременном применении с антацидными средствами. Циметидин уменьшает почечный клиренс габапентина.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, слабость, головная боль, атаксия, тремор, диплопия, нистагм, амблиопия, дизартрия, судороги, тошнота, рвота, диспепсия, редко — панкреатит, ринит, фарингит, кашель, миалгия, увеличение массы тела, синдром Стивенса–Джонсона.

Предостережение. С осторожностью применяют при смешанных формах эпилепсии, включая абсансы, так как под влиянием габапентина возможно их усиление.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям старше 12 лет: 1-й день — 300 мг/сут в 3 приёма, впоследствии суточную дозу ежедневно увеличивают на 300 мг до появления выраженного терапевтического эффекта (максимальная доза — 2,4 г/сут).

Карбамазепин

Обладает противоэпилептическим, анальгезирующим, антидепрессивным, а также нормотимическим действием.

Показания. Парциальные припадки с вторичной генерализацией (или без таковой), первично-генерализованные тонико-клонические припадки (но не другие генерализованные припадки).

Противопоказания. Нарушения атриовентрикулярной проводимости, нарушения костномозгового кроветворения, порфирия, одновременное применение ингибиторов MAO и солей лития, абсансы, миоклонические припадки.

Побочные эффекты. Дозозависимые: диплопия, головокружение, головная боль, тошнота, сонливость, нейтропения, гипонатриемия, гипокальциемия, нарушения ритма сердца. Недозозависимые — кожные высыпания, агранулоцитоз, апластическая анемия, гепатотоксичность, синдром Стивенса—Джонсона, тромбоцитопения.

Предостережения. С осторожностью следует назначать детям при нарушениях функции печени и почек, аллергических реакциях, глаукоме. Необходим контроль за картиной крови (общий клинический и биохимический анализы крови).

Лекарственные взаимодействия. Несовместим с ингибиторами MAO. Увеличивает гепатотоксичность изониазида. Снижает эффекты антикоагулянтов, противосудорожных средств (производных гидантоина или сукцинамидов, барбитуратов, клоназепама, примидона, вальпроевой кислоты). Понижает активность ГК, эстрогенов, хинидина, сердечных гликозидов (индукция метаболизма). Фенотиазины, тиоксантены усиливают угнетение ЦНС (снижается судорожный порог), циметидин, кларитромицин, дилтиазем, верапамил, эритромицин снижают метаболизм (возрастает риск токсического действия). На фоне ингибиторов карбоангидразы возрастает риск нарушений остеогенеза.

Дозы и применение при эпилепсии. У детей начальная доза 10–15 мг/кг, поддерживающая — 10–30 мг/кг в день. Обычные формы принимают 2–3 раза в день, ретардные — 1–2 раза в день.

Клоназепам

Препарат обладает противоэпилептическим, анксиолитическим, миорелаксирующим, а также снотворным действием.

Показания. Абсансы (хотя клоназепам не является средством выбора вследствие наличия побочных эффектов и вероятного привыкания к препарату). В качестве исходного или дополнительного лечебного средства при атипичных абсансах, атонических, миоклонических припадках.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, угнетение дыхательного центра, печёночная и/или почечная недостаточность, миастения, глаукома.

Побочные эффекты. Дозозависимые: утомляемость, седативное действие, сонливость, головокружение, атаксия, возбудимость, агрессивность, гиперкинезы, гиперсаливация, бронхорея, психозы, кожные высыпания, тромбоцитопения.

Предостережения. С особой осторожностью следует назначать детям при нарушении функций печени и почек, дыхания. При резкой отмене препарата возможно усугубление эпилептических припадков.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает влияние нейролептиков, анальгетиков, миорелаксантов. Циметидин пролонгирует эффект. Фенитоин увеличивает вероятность возникновения больших судорожных припадков.

Дозы и применение при эпилепсии. В возрасте до 1 года начинают с 0,25 мг и увеличивают до 0,5–1 мг, 1–5 лет — до 1–3 мг, у детей 5–12 лет начинают с дозы 0,5 мг, доводя до 3–6 мг (в среднем 0,01–0,03 мг/кг/сут). Максимальная суточная доза — 0,05 мг/кг. Кратность приёма — 3 раза в день.

Ламотриджин

Противоэпилептический препарат, блокирующий потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирующий мембраны нейронов и ингибирующий высвобождение глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в возникновении эпилептических припадков.

Показания. Парциальные, комплексные парциальные и генерализованные (первично и вторично) припадки, включая тонико-клонические припадки, а также атонические приступы, абсансы, резистентные к терапии другими антиконвульсантами, припадки, связанные с синдромом Леннокса–Гасто (детям старше 2 лет).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, выраженные нарушения функции печени, печёночная недостаточность, возраст до 2 лет (с осторожностью назначают детям до 6 лет).

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, ощущение усталости, агрессивность, спутанность сознания, тошнота, дисфункция печени, лимфоаденопатия, лейкопения, тромбоцитопения, кожные высыпания, ангионевротический отёк, синдром Стивенса–Джонсона, токсический некроз кожи.

Предостережения. Следует тщательно следить за возможными аллергическими проявлениями, а также контролировать показатели крови и функции печени, не допускать резкой отмены препарата (только при развитии выраженных побочных эффектов). С осторожностью назначают при любых нарушениях печени и почек, аллергических реакциях.

Лекарственные взаимодействия. Другие противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), индуцирующие систему цитохрома P450, а также парацетамол ускоряют элиминацию.

Дозы и применение при эпилепсии. При терапии ламотриджином и вальпроевой кислотой в сочетании с другими АЭП или без них: 1–2-я недели — 0,15 мг/кг/сут, 3–4-я недели — 0,3 мг/кг/сут (в 1 приём), для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 0,3 мг/кг/сут через каждые 1–2 недели до поддерживающей дозы 1–5 мг/кг, но не более 200 мг/сут (в 1–2 приёма); при терапии ламотриджином и АЭП, иницирующими печёночные ферменты, в сочетании с другими АЭП или без них (за исключением вальпроевой кислоты): 1–2-я недели — 0,6 мг/кг, 3–4-я недели — 1,2 мг/кг (в 2 приёма), для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 1,2 мг/кг/сут через каждые 1–2 недели до поддерживающей дозы 5–15 мг/кг (в 2 приёма), но не более 400 мг/сут.

Топирамат

Показания. В составе политерапии при лечении пациентов с парциальными эпилептическими припадками, включая вторично-генерализованные.

Противопоказания. Гиперчувствительность, возраст до 2 лет.

Побочные эффекты. Атаксия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, головокружение, усталость, парестезии, сонливость и нарушения мышления. Реже встречаются возбуждение, амнезия, анорексия, афазия, диплопия, эмоциональная лабильность, тошнота, нефролитиаз, нистагм, нарушения речи, извращения вкусовых ощущений, нарушения зрения, снижение массы тела.

Предостережения. У пациентов с умеренно или значительно выраженным поражением почек для достижения устойчивых концентраций в плазме крови может потребоваться 10–15 дней. У больных с предрасположенностью к нефролитиазу повышается риск образования конкрементов в почках.

Лекарственные взаимодействия. Фенитоин и карбамазепин снижают содержание топирамата в плазме крови.

Дозы и применение при эпилепсии. При комплексной терапии: 200–400 мг/сут (в 2 приёма). Подбор дозы начинают не более чем с 50 мг, принимая препарат на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем дозу увеличивают на 50 мг (с недельными интервалами), принимая препарат 2 раза в день, до достижения клинического эффекта. При монотерапии стартовая доза 0,5–1 мг/кг/сут, увеличение дозы на 0,5–1 мг/кг/сут в 2 приёма с интервалом в 1–2 нед. Рекомендуемый начальный целевой диапазон — 3–6 мг/кг/сут. Мониторинг концентрации топирамата в крови не обязателен.

Фенитоин

Противоэпилептическое, противосудорожное, антиаритмическое и миорелаксирующее средство.

Показания. Генерализованные тонико-клонические, простые и комплексные парциальные, а также психомоторные припадки.

Противопоказания. Гиперчувствительность, нарушение функций печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия.

Побочные эффекты. Головокружение, возбуждение, головная боль, тремор, атаксия, нистагм, лихорадка, тошнота, рвота, изменения соединительной ткани (огрубение черт лица, контрактуры Дюпюитрена), кожные аллергические реакции (высыпания, зуд), синдром Стивенса–Джонсона, геморрагическая болезнь новорождённых, гепатотоксичность, диспепсия, гиперплазия десен, остеопатии, гипокальциемия, гипергликемия, мегалобластная анемия, лимфоаденопатия, периферическая невропатия, гирсутизм.

Предостережения. Следует с осторожностью назначать при нарушении функций печени. Необходимо контролировать картину крови (общий клинический и биохимический анализы крови). Не рекомендуется вводить в одной дозе с другими препаратами (во избежание преципитации).

Лекарственные взаимодействия. Биотрансформацию препарата ускоряют фенobarбитал и карбамазепин, замедляют изониазид и его производные, хлорамфеникол, кумарины, ацетилсалициловая кислота (могут усиливать побочные эффекты).

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают начиная с 5 мг/кг/сут, поддерживающая доза — 4–8 мг/кг/сут, максимальная доза — 300 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови — 10–20 мкг/мл.

Фенобарбитал

Обладает противоэпилептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим действием.

Показания. Все виды эпилептических припадков, кроме абсансов.

Противопоказания. Печёночная и почечная (или сочетанная) недостаточность, миастения, гиперчувствительность.

Побочные эффекты. Утомляемость, усталость, ощущение разбитости, астения, бессонница, атаксия, нистагм, гиперкинезы, возбудимость, агрессивность, ухудшение памяти, дефицит фолатов, гипотония, кожная сыпь, эксфолиация, токсический эпидермальный некролиз, гепатотоксичность, гипокальциемия, остеомалация, неонатальные кровотечения, рахит (у детей 1–2-го года жизни).

Предостережения. Следует назначать препарат с осторожностью при нарушениях функций печени и/или почек, органов дыхания. Следует контролировать картину крови, а также функции печени и почек. Резкое прекращение приёма препарата недопустимо.

Лекарственные взаимодействия. Ацетазоламид ослабляет эффект фенобарбитала (тормозит реабсорбцию в почках), седативные средства — усиливают (могут приводить к угнетению дыхания). Фенитоин, производные вальпроевой кислоты повышают содержание фенобарбитала в сыворотке. Фенобарбитал снижает в крови уровень непрямых коагулянтов, ГК, гризеофульвина, эстрогенов.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают из расчёта 3–5 мг/кг/сут (в 2 приёма). Дозы повышают и снижают медленно. Терапевтическая концентрация в плазме крови — 15–40 мкг/мл.

Бензобарбитал

Препарат обладает противосудорожным, снотворным, седативным действием, в организме метаболизируется до фенобарбитала.

Показания. Различные формы эпилепсии (судорожные, бессудорожные и полиморфные припадки).

Противопоказания. Гиперчувствительность, порфирия, анемия, бронхиальная астма, дыхательная недостаточность, декомпенсация сердечной деятельности, нарушение функций печени и почек, сахарный диабет, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гиперкинезы, депрессивные состояния.

Побочные эффекты. Нарушение функции печени и почек, угнетение дыхания, бронхоспазм, гипотония, тромбоцитопения, анемия, тромбоз, головная боль, головокружение, слабость, подавленность, светобоязнь, гипорефлексия, аллергические реакции, лекарственная зависимость, привыкание.

Предостережения. С осторожностью назначают при нарушениях функции почек и печени. Требуется контроль картины крови, функций печени и почек. Желательно избегать назначения препарата детям 1–2-го года жизни.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает эффект анальгетиков, анестетиков, гипнотиков, средств для наркоза, нейролептиков, транквилизаторов, трициклических антидепрессантов, снижает — парацетамола, антикоагулянтов, тетрациклинов, гризеофульвина, ГК, минералокортикоидов, сердечных гликозидов, хинидина, витамина D, ксантинов.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям обычно назначают внутрь из расчёта 4–6 мг/кг/сут (в 2–3 приёма). Дозы для детей 3–6 лет — 100–150 мг/сут, 7–10 лет — 150–300 мг/сут, 11–14 лет — 300–400 мг/сут, старше 14 лет — 450 мг/сут. Высшая разовая доза — 150 мг, высшая суточная доза — 450 мг.

Примидон

Противоэпилептический препарат. В печени частично трансформируется в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид.

Показания. Эпилепсия различного генеза, большие судорожные припадки; менее эффективен при очаговых, миоклонических, акINETических приступах.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т.ч. к барбитуратам), печёчно-почечная недостаточность, анемия, лейкопения.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, головная боль, апатия, беспокойство, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, лимфоцитоз, аллергические реакции. Редко — нистагм, атаксия, «волчаночный» синдром, артралгии, психотические реакции, мегалобластная анемия, лекарственная зависимость.

Предостережения. В случае развития мегалобластной анемии следует прекратить приём и начать лечение фолиевой кислотой и/или витамином В₁₂.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает (взаимно) эффект карбамазепина, фенитоина и других противосудорожных средств.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают по 12–25 мг/кг/сут в 2 приёма (поддерживающая доза); начинают с назначения 125 мг (однократно), затем каждые 3 дня дозу увеличивают на 125 мг (для детей до 9 лет) до достижения необходимого эффекта. Максимальная суточная доза для детей — 1 г (в 2 приёма).

Этосуксимид

Противосудорожное, миорелаксирующее, анальгезирующее средство.

Показания. Различные варианты малых припадков первичной и вторичной генерализации, в ряде случаев — при миоклонических приступах.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печёночная и почечная недостаточность.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, снижение аппетита, икота, боли в животе, диарея, похудание, головные боли, головокружение, раздражительность, эйфория, фотофобия, кожная сыпь, гирсутизм, нарушение сна, состояние тревоги, невозможность концентрации внимания, агрессивность, редко — нарушение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, апластическая анемия), альбуминурия, микрогематурия, лекарственная системная красная волчанка, паркинсонизм, миопия. В отдельных случаях — параноидально-галлюцинаторные симптомы, развитие больших эпилептических припадков.

Предостережения. Желательно периодическое определение концентрации препарата в плазме крови для коррекции дозы (терапевтическая концентрация этосуксимида в крови — 50–100 мкг/мл).

Лекарственные взаимодействия. Замедляет биотрансформацию фенитоина в печени, повышает его концентрацию в крови (может

развиться нистагм, атаксия, гиперплазия десен). Карбамазепин ускоряет метаболизм и снижает содержание этосуксимида в плазме. Значимо изменяет уровень этосуксимида (уменьшает или увеличивает) вальпроевая кислота. Риск развития токсических эпизодов повышает изониазид.

Дозы и применение при эпилепсии. Назначают внутрь детям 3–6 лет — 250 мг/сут в 1 приём, детям 6 лет и старше — 500 мг/сут (в 1–2 приёма). Дозу увеличивают 1 раз в 4–7 дней. Максимальная доза — 1,5 г, оптимальная суточная доза для детей — 20 мг/кг.

Симптоматическая терапия

По показаниям назначаются поливитаминные препараты, препараты кальция, а также ЛС ноотропного действия (для профилактики и коррекции когнитивных нарушений), не обладающие свойствами усиления эпилептической активности^В. Пациентам грудного и раннего возраста на фоне проводимого лечения АЭП показан регулярный приём препаратов витамина D^С [3].

Немедикаментозное лечение

При некоторых резистентных к стандартному лечению видах эпилепсии эффективными считают кетогенные диеты (например, при инфантильных спазмах, синдроме Леннокса–Гасто и др.) [8]. Их эффективность варьирует от частичной до полной (достижение отчётливой ремиссии)^В [9]. Существуют классический (по Wilder R.M.) и либерализованный (по Huttenlocher P.R.) варианты кетогенной диеты, основанные на инициации в организме пациента состояния контролируемого кетоза/ацидоза за счёт ограничения белкового и углеводного компонентов рациона и обеспечения энергией преимущественно за счёт жиров [10].

Оперативное лечение

Оперативное лечение эпилепсии — нейрохирургическое вмешательство, первичной целью которого является уменьшение выраженности заболевания и/или урежение эпилептических приступов. Преимущественно применяют при резистентных к иным методам лечения эпилептических синдромах.

Существуют данные об эффективности гемисферэктомии при синдроме Расмуссена (хронический фокальный энцефалит) [1,11].

Другие виды нейрохирургических операций включают:

- переднюю темпоральную лобэктомию;
- ограниченную темпоральную резекцию;
- экстратемпоральную неокортикальную резекцию [12].

Отдельное место среди хирургических методов лечения занимает стимуляция блуждающего нерва [13].

Купирование эпилептического статуса

Эффективность ургентной терапии при эпилептическом статусе непосредственно зависит от скорейшего её начала и может быть реально оказана в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также (при наличии возможности) в нейрореанимационных отделениях. При лечении эпилептического статуса у детей препаратами первого выбора считают диазепам (вводят внутривенно и/или ректально) и мидазолам (вводят внутримышечно, внутривенно и ректально)^В [3,14].

- Эффект диазепама в контроле над судорогами достигается уже через 10–20 с после введения, но продолжительность антиконвульсантного эффекта обычно составляет менее 20 мин, поэтому препарат необходимо назначать повторно^А [3]. Вводят внутривенно по 2,5 мг/мин (0,2–0,3 мг/кг). Может также вводиться внутривенно капельно или ректально.
- Мидазолам эффективен при всех видах эпилептического статуса, его вводят внутривенно в начальной дозе 0,1–0,3 мг/кг, далее в инфузии из расчёта 1 мкг/кг/мин. При необходимости дозировку увеличивают каждые 15 мин до достижения клинического эффекта или максимальной дозы 8–10 мг/кг/мин^А [15].
- Фенитоин — препарат второго выбора, применяемый при отсутствии купирования эпилептического статуса в течение 30 мин. При внутривенном введении дозировка составляет 20 мг/кг со скоростью не более 2,5 мг/мин. При отсутствии форм для внутривенного введения можно назначить через назогастральный зонд (после измельчения таблеток) в дозе 20–25 мг/кг. Повторное введение фенитоина допустимо не ранее чем через 24 ч, с обязательным мониторингом концентрации препарата в крови (до 20 мкг/мл).
- Тиопентал натрия — препарат третьего выбора, его применяют при эпилептическом статусе, рефрактерном к другим видам лечения. Препарат вводят внутривенно медленно в дозе 3–10 мг/кг, учитывая возраст и тяжесть состояния пациента^В. Тиопентал натрия также можно вводить ректально в дозе 40–50 мг на 1 год жизни [3].
- Вальпроевая кислота при внутривенном введении обычно хорошо переносится и не вызывает у детей выраженного седативного эффекта [3,17]. Насыщающая доза составляет 20–40 мг/кг внутривенно (в разведении физиологическим раствором в соотноше-

нии 1:1) в течение 5–10 минут, через 10–15 минут введение можно повторить^В. Впоследствии проводят продолжительную инфузию вальпроевой кислоты из расчёта 5 мг/кг/час [17].

- При резистентных судорогах (эпилептический статус свыше 40–60 минут после первичных мероприятий) также можно применять мидазолам. Сначала препарат вводят внутривенно болюсно в дозе 0,15 мг/кг, а затем переходят на инфузию из расчёта 1 мкг/кг/мин, в дальнейшем скорость введения увеличивают на 1 мкг/кг/мин каждые 15 мин, пока эпилептический статус полностью не купируется^А [16].

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Цели реабилитации:

- улучшение качества жизни детей с эпилепсией;
- обеспечение комплексной реабилитации, включая социальные и социально-экономические вопросы;
- интеграция пациента в общественно полезную деятельность;
- обеспечение адекватным уровнем образования.

Формы реабилитации:

- нейрореабилитация (медикаментозная);
- восстановительное лечение;
- психолого-педагогическая реабилитация;
- коррекция нарушений когнитивных функций;
- коррекция речевых расстройств (при необходимости);
- лечение сопутствующих соматических заболеваний (при необходимости);
- обеспечение социальной защищённости ребёнка в обществе.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА И РОДИТЕЛЕЙ

В детской неврологии, наряду с чисто медицинскими проблемами, особую значимость приобретает контакт и сотрудничество не только с самим пациентом, но с его родителями (а также другими членами его семьи), разъяснение целей проводимого лечения, необходимости соблюдения регулярного приёма АЭП, а также возможных проявлений побочных реакций.

Пациента нужно обучить избегать отдельных видов спорта и физических нагрузок, могущих провоцировать эпилептические припадки, в ряде случаев приходится отказаться (частично или полностью) от просмотра телевизора, использования персонального компьютера и т.д.

ПРОГНОЗ

У детей с эпилепсией прогноз весьма вариабельный. Тем не менее можно выделить следующие основные положения.

- Если у ребёнка с эпилепсией отсутствуют вне приступа неврологические симптомы, показатели развития соответствуют его возрасту, а результаты проведённых исследований (МРТ, скрининг на метаболические расстройства и т.д.) не показывают отклонений от нормы, можно ожидать купирования припадков приблизительно у 80% пациентов.
- У детей с признаками отставания в развитии (психомоторном, эмоциональном, речевом), а также имеющих иные неврологические нарушения, приступы удаётся купировать в 40% случаев.
- При наличии симптомов заболевания, появившихся у ребёнка в возрасте до 1 года, прогноз существенно ухудшается.

Список литературы

1. *Child neurology* (Menkes J.H., Sarnat H.B., eds.). — 16th ed. — Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2000. — 1280 p.
2. *Зенков Л.П.* Лечение эпилепсии: Справочное руководство для врачей. — Р-Врач. — Серия «Неврология». — М., 2002. — 232 с.
3. *Формулярный* подход к назначению антиэпилептических препаратов в нейропедиатрии: Методическое пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГУ НЦЗД РАМН, 2003. — 28 с.
4. *Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R., Testa F.M.* Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53. — P. 1742.
5. *Wassmer E., Quinn E., Seri S., Whitehouse W.* The acceptability of sleep-deprived electroencephalograms // *Seizure*. — 1999. — Vol. 8. — P. 434.
6. *DiMario F.J.-Jr, Burluson J.A.* Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells // *Pediatr. Neurol.* — 1993. — Vol. 9. — P. 268.
7. *North K.N., Ouvrier R.A., Nugent M.* Pseudoseizures caused by hyperventilation resembling absence epilepsy // *J. Child. Neurol.* — 1990. — Vol. 5. — P. 288.
8. *The ketogenic diet: A treatment for epilepsy* (Freeman J.M., Freeman J.B., Kelly M.T., eds.). — 3rd ed. — Demos Medical Publ., Inc. — 2000. — New York. — 236 p.
9. *Kinsman S.L.* Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases // *Epilepsia*. — 1992. — Vol. 33. P. 1132–1136.

10. *Vining E.P.* A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet // Arch. Neurol. — 1998. — Vol. 55. — P. 1433–1437.

11. *Keogan M.* Temporal neocortectomy in the mangement of intractable epilepsy: long-term outcome and predictive factors // Epilepsia. — 1992. — Vol. 33. — P. 852–861.

12. *Olivier A.* Surgery of extratemporal epilepsy. In: «The treatment of epilepsy: principles and practice» (Wyllie E., ed.). — 2d ed. — Baltimore: Williams&Wilkins, 1997. — P. 1060–1073.

13. *Murphy J.V.* Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study group // J. Pediatrics. — 1999. — Vol. 134. — P. 563–566.

14. *Hanhan U.A., Fiallos M.R., Orlowski J.P.* Status epilepticus // Pediatr. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 48. — P. 683.

15. *Rivera R., Segnini M., Baltodano A., Perez V.* Midazolam in the treatment of status epilepticus in children // Crit. Care Med. — 1993. — Vol. 21. — P. 991.

16. *Hanley D.F., Kross J.F.* Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus // Clin. Ther. — 1998. — Vol. 20. — P. 1093.

17. *Uberall M.A., Trollmann R., Wunsiedler U., Wenzel D.* Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus // Neurology. — 2000. — Vol. 54. — P. 2188.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов.

МКБ-10: M08.0 Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ–); **M08.1** Юношеский (ювенильный) анкилозирующий артрит; **M08.2** Юношеский (ювенильный) артрит с системными проявлениями; **M08.3** Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный); **M08.4** Юношеский (ювенильный) пауциартикулярный артрит; **M08.8** Другие ювенильные артриты; **M08.9** Юношеский артрит неустановленный.

Аббревиатуры: ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит; РФ — ревматоидный фактор; АНФ — антинуклеарный фактор; СРБ — С-реактивный белок; ГК — глюкокортикоиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ВВИГ — иммуноглобулин для в/в введения; ЛС — лекарственные средства, ЦОГ — циклооксигеназа.

Эпидемиология

ЮРА — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость ЮРА составляет 2–16 случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространённость ЮРА в разных странах составляет 0,05–0,6%. Распространённость ЮРА у детей до 18 лет на территории Российской Федерации — 62,3 на 100 000, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 000. У подростков распространённость ЮРА составляет 116,4 на 100 000 (у детей до 14 лет — 45,8 на 100 000), первичная заболеваемость — 28,3 на 100 000 (у детей до 14 лет — 12,6 на 100 000). Чаще ревматоидным артритом болеют девочки. Смертность составляет 0,5–1%.

Профилактика

Первичную профилактику ЮРА не проводят.

Скрининг

Скрининг не проводят.

Классификация

Применяют три классификации заболевания: классификацию ЮРА Американской ассоциации ревматологов [1], классификацию ювенильного хронического артрита Европейской лиги против ревматизма и классификацию ювенильного идиопатического артрита Международной лиги ревматологических ассоциаций [2] (табл. 1). Сравнительная характеристика классификационных критериев представлена в табл. 2. Поскольку настоящий раздел посвящён рекомендациям по ювенильному ревматоидному артриту, в дальнейшем использованы критерии для ЮРА.

Классификация ILAR нельзя считать идеальной, она нуждается в доработке, так как 20% детей с артритом либо не удовлетворяют критериям ни одной категории, либо удовлетворяют критериям больше, чем одной категории, вследствие этого их диагноз трактуют под рубрикой «другие артриты». Каждый врач, наблюдающий детей с артритом, должен понимать, что ювенильный ревматоидный (хронический, идиопатический) артрит — гетерогенное заболевание, которое нуждается в ранней диагностике и назначении адекватной терапии ещё до развития деструкции суставов и инвалидизации ребёнка [3].

Диагноз следует ставить в соответствии с МКБ-10, а в скобках указывать вариант идиопатического артрита, поскольку в настоящее время мировое ревматологическое сообщество переходит на классификацию Международной лиги ревматологических ассоциаций.

Среди отечественных ревматологов до сих пор наиболее широко используется рабочая классификация ЮРА, принятая на конгрессе ревматологов.

Диагноз устанавливается на основании восточноевропейских диагностических критериев, разработанных ревматологами стран Восточной Европы и России в конце 70-х годов (Долгополова А.В. и др., 1981).

Диагностические критерии ЮРА включают:

1. Артрит продолжительностью 3 месяца и более.
2. Артрит второго сустава, возникающий через 3 месяца и позже.
3. Симметричное поражение мелких суставов.
4. Контрактуры.
5. Теносиновит или бурсит.
6. Мышечная атрофия.
7. Утренняя скованность.

Таблица 1. Классификации ювенильных артритов

Американская ассоциация ревматологов (ACR)	Европейская лига против ревматизма (EULAR)	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR)
Ювенильный ревматоидный артрит Системный Полиартикулярный	Ювенильный хронический артрит Системный Полиартикулярный Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Ювенильный идиопатический артрит Системный Полиартикулярный РФ- Полиартикулярный РФ+
Олиго(пауци)арттикулярный	Олиго(пауци)арттикулярный Ювенильный псориатический артрит Ювенильный анкилозирующий спондилит	Олигоарттикулярный Персистирующий (РФ) Прогрессирующий Псориатический артрит Энтезитный артрит Другие артриты

Таблица 2. Характеристика классификационных критериев ювенильных артритов

Характеристики	ACR	EULAR	ILAR
Критерии	Клинические	Клинические и серологические (РФ)	Клинические и серологические (РФ)
	дебют и течение	только дебют	дебют и течение
Тип дебюта	Три	Шесть	Семь
Подтип течения	Девять	Нет	Два
Возраст дебюта артрита	≤ 16 лет	≤ 16 лет	≤ 16 лет
Длительность артрита	≥ 6 нед	≥ 3 мес	≥ 6 нед
Включает ювенильный анкилозирующий спондилит	Нет	Да	Да
Включает ювенильный псориатический артрит	Нет	Да	Да
Включает воспалительные заболевания кишечника	Нет	Да	Да
Включает реактивный артрит	Нет	Нет	Нет
Исключение всех других болезней	Да	Да	Да

Таблица 3. Восточноевропейская классификация ювенильного ревматоидного артрита (А.В. Долгополова, А.А. Яковлева, Л.А. Исаева)

Клинико-анатомическая характеристика ЮРА	<p>1. Ревматоидный артрит, преимущественно суставная форма (с поражением или без поражения глаз):</p> <p>а) полиартрит</p> <p>б) олигоартрит</p> <p>в) моноартрит</p> <p>2. Ревматоидный артрит суставно-висцеральная форма (с поражением ретикуло-эндотелиальной системы, сердца, серозных оболочек, сосудов, кожи, глаз, легких, почек, нервной системы):</p> <p>а) с ограниченными висцеритами</p> <p>б) синдром Стилла</p> <p>в) аллергосептический синдром</p> <p>3. Ревматоидный артрит в сочетании:</p> <p>а) с ревматизмом</p> <p>б) с диффузными заболеваниями соединительной ткани</p>
Иммунологическая характеристика ЮРА	<p>Проба на РФ положительная</p> <p>Проба на РФ отрицательная</p>
Течение болезни	<p>Быстро прогрессирующее</p> <p>Медленно прогрессирующее</p> <p>Без заметного прогрессирования</p>
Степень активности	<p>Высокая (III степень)</p> <p>Средняя (II степень)</p> <p>Низкая (I степень)</p> <p>Ремиссия</p>
Рентгенологическая стадия	<p>I. Околосуставной остеопороз, признаки выпота в полость сустава, уплотнение периартикулярных тканей, ускорение роста эпифизов пораженных суставов</p> <p>II. Те же изменения и сужение суставной щели, единичные костные узур</p> <p>III. Распространенный остеопороз, выраженная костно-хрящевая деструкция, вывихи, подвывихи, системное нарушение роста костей</p> <p>IV. Изменения, присущие I–III стадии и анкилозы (анкилоз в шейном отделе позвоночника не определяет стадии процесса)</p>
Функциональная способность больного	<p>1. Сохранена</p> <p>2. Нарушена по состоянию опорно-двигательного аппарата:</p> <p>а) способность к самообслуживанию сохранена</p> <p>б) способность к самообслуживанию частично утрачена</p> <p>в) способность к самообслуживанию утрачена</p> <p>3. Нарушена по состоянию глаз или внутренних органов</p>

8. Ревматоидное поражение глаз.
 9. Ревматоидные узелки.
- Рентгенологические признаки:
10. Остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза.
 11. Сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов.
 12. Нарушение роста костей.
 13. Поражение шейного отдела позвоночника.
- Лабораторные признаки:
14. Положительный ревматоидный фактор.
 15. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки.
- Общее количество положительных признаков:
- ✧ ЮРА вероятный (3 признака),
 - ✧ ЮРА определённый (4 признака),
 - ✧ ЮРА классический (8 признаков).

ДИАГНОСТИКА

План обследования

Всем больным с подозрением на ЮРА следует провести следующие исследования.

- Сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза.
- Сбор анамнеза заболевания.
- Физикальное обследование.
- Лабораторные исследования:
 - ✧ клинический анализ крови (содержание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ);
 - ✧ биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, калий);
 - ✧ иммунологический анализ крови (концентрация СРБ, IgA, IgM, IgG, комплемента, РФ, АНФ, АТ к ДНК);
 - ✧ исследование синовиальной жидкости;
 - ✧ микробиологические исследования (Аг и АТ к стрептококку, хламидиям, бактериям кишечной группы, токсоплазмам, токсокарам, бруцеллам, трихинеллам);
 - ✧ серологические исследования (АТ к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусам гепатитов А, В, С);
 - ✧ иммуногенетическое исследование (типирование HLA — локусы DR, А, В).
- Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ суставов, органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки и поражённых суставов).

Все вышеперечисленные исследования являются обязательными за исключением иммуногенетического. Иммуногенетическое исследование следует проводить для уточнения диагноза и прогноза заболевания.

Анамнез и физикальное обследование

Больного следует расспросить о воздействии за 14–30 дней до начала заболевания факторов, которые могли спровоцировать развитие ЮРА. Они включают травмы, бактериальные и вирусные (в том числе ОРВИ) инфекции, профилактические прививки, инсоляцию, психические травмы. Следует оценить вариант дебюта ЮРА, который может носить системный, полиартикулярный, олигоартикулярный характер с поражением глаз или без такового. До развития клинически выраженного поражения суставов больной может жаловаться на ухудшение общего состояния, слабость, утреннюю скованность, артралгии, похудание, субфебрильную температуру тела.

Врачу необходимо провести осмотр, пальпацию всех групп суставов. При этом оценивают цвет кожи над суставом, местную температуру, функцию, наличие отёка и боли. Следует проверить объём пассивных и активных движений в суставах.

■ Шейный отдел позвоночника. Попросить больного:

- ✦ запрокинуть голову назад (разгибание в норме — 50–60°);
- ✦ достать подбородком до грудины (сгибание в норме — 45°);
- ✦ повернуть голову вправо и влево (ротация в норме 60–80°);
- ✦ наклонить голову к правому и левому плечу (боковое сгибание в норме 40°).

■ Поясничный и грудной отделы позвоночника. Попросить больного нагнуться вперёд и достать пол руками (в норме расстояние от кончиков пальцев до пола не более 5 см). Усиление поясничного лордоза может свидетельствовать о поражении тазобедренных суставов.

■ Височно-нижнечелюстные суставы. Попросить больного:

- ✦ открыть рот, выдвинуть вперёд и назад нижнюю челюсть;
- ✦ произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону.

■ Плечевые суставы. Попросить больного:

- ✦ поднять руки через стороны вверх;
- ✦ достать правое и левое ухо через затылок;
- ✦ достать правую и левую лопатку кистью противоположной руки сзади;
- ✦ снять самостоятельно рубашку, майку;
- ✦ причесаться.

- Локтевые суставы. Попросить больного:
 - ◇ положить кисти на плечи (в норме угол между плечом и предплечьем при этом не более 20°);
 - ◇ разогнуть руку в локтевом суставе (в норме не менее 180°);
 - ◇ произвести пронацию и супинацию предплечья (в норме 90°).
- Лучезапястные суставы. Попросить больного:
 - ◇ произвести тыльное сгибание кисти (в норме 70°);
 - ◇ произвести ладонное сгибание кисти (в норме 90°).
- Мелкие суставы кистей рук. Попросить больного:
 - ◇ собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным);
 - ◇ снять самостоятельно носки и колготки;
 - ◇ расстегнуть и застегнуть пуговицы.
- Тазобедренные суставы. Попросить больного:
 - ◇ развести ноги в тазобедренных суставах в положении лёжа на спине (в норме не менее 140°);
 - ◇ согнуть бедро (должен коснуться бёдрами и коленями живота и груди).
 - ◇ Проверяют наружную и внутреннюю ротацию бедра (в норме не менее $40-45^\circ$).
- Коленные суставы. Попросить больного:
 - ◇ согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы);
 - ◇ сесть на коленные суставы и опустить ягодицы на пятки;
 - ◇ разогнуть ноги в коленных суставах (угол 180°);
 - ◇ присесть на корточки.
 - ◇ Проверить симптом баллотации надколенника.
- Голеностопные суставы и суставы стоп. Попросить больного:
 - ◇ произвести тыльное сгибание ступни (в норме угол 45°);
 - ◇ произвести подошвенное сгибание ступни (в норме угол 20°);
 - ◇ произвести супинацию стопы (поворот внутрь, в норме 30°);
 - ◇ произвести пронацию стопы (поворот наружу, в норме 20°);
 - ◇ встать на цыпочки и пройтись (в норме ребёнок выполняет задание без затруднений);
 - ◇ встать на пятки и пройтись (в норме ребёнок выполняет задание без затруднений).
- Оценивают походку. Возможные варианты:
 - ◇ с быстрым переносом массы тела с больной ноги на здоровую (поражение коленных, тазобедренных суставов, стоп);
 - ◇ больной встаёт на всю стопу или носок (поражение пятки);
 - ◇ «утиная» — переваливающаяся (двустороннее поражение тазобедренных суставов).

Необходимо проверить наличие энтезопатий, для чего пальпируют в области:

- остистых отростков позвонков;
- гребней подвздошных костей;
- проекции крестцово-подвздошных сочленений;
- верхнего и нижнего полюса надколенника;
- прикрепления ахиллова сухожилия к бугру пяточной кости;
- прикрепления подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости.

Определение функциональной активности

Необходимо определить функциональный класс больного (по Штейнброккеру).

- I класс: функциональная способность суставов сохранена.
- II класс: ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию.
- III класс: ограничение функциональной способности суставов, сопровождающееся ограничением способности к самообслуживанию.
- IV класс: ребёнок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Варианты течения ювенильного ревматоидного артрита

Системный вариант

Составляет 10–20% случаев ЮРА. Развивается в любом возрасте. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Согласно новой классификации ювенильного идиопатического артрита (Durban, 1997) системный дебют ЮРА обозначают как системный артрит. Для характеристики используют следующие критерии: возраст начала, длительность и характер артрита, наличие или отсутствие АНФ и РФ.

Диагноз системного варианта ЮРА устанавливают при наличии артрита, сопровождающегося или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 нед в сочетании с не менее чем двумя из следующих признаков: сыпь, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия.

Для постановки диагноза системного ЮРА следует оценить наличие и выраженность системных проявлений.

- Начало — острое или подострое.
- Лихорадка фебрильная или гектическая, подъёмы температуры тела преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры — проливными потоми.

- Сыпь пятнистая и/или пятнисто-папулёзная, линейная, не сопровождается зудом, не стойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической.
- Поражение внутренних органов.
 - ◇ Поражение сердца протекает чаще по типу миоперикардита. При этом больной жалуется на боли в области сердца, в левом плече, в левой лопатке, при перикардите — в эпигастральной области, чувство нехватки воздуха, сердцебиение. Ребёнок может занимать вынужденное положение (сидя). При осмотре врач должен обратить внимание на наличие цианоза носогубного треугольника, акроцианоза, пульсации в области сердца и эпигастральной области. Следует провести перкуссию границ относительной сердечной тупости, которые, как правило, расширены влево; провести аускультацию сердца (тоны приглушены, выраженный систолический шум, часто над всеми клапанами, тахикардия вплоть до пароксизмальной, может быть брадикардия, при перикардите — шум трения перикарда). При рецидивирующем перикардите развивается прогрессирующий фиброз с формированием «панцирного» сердца.
 - ◇ Поражение лёгких может протекать в форме пневмонита или плевропневмонита. Больной жалуется на чувство нехватки воздуха, сухой непродуктивный кашель. При осмотре следует обратить внимание на наличие цианоза, акроцианоза, одышки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. При аускультации — множество мелкопузырчатых хрипов и крепитация в нижних отделах лёгких.
 - ◇ При развитии фиброзирующего альвеолита больные жалуются на повышенную утомляемость, одышку, которая на начальных этапах заболевания возникает при физической нагрузке, а затем и в покое, сухой малопродуктивный кашель. При осмотре выявляют цианоз, при аускультации — непостоянные мелкопузырчатые хрипы. Необходимо помнить, что для начальных стадий фиброзирующего альвеолита характерно несоответствие выраженности одышки физикальным изменениям в лёгких (ослабленное дыхание).
 - ◇ Полисерозит, как правило, проявляется перикардитом, плевритом, реже серозным перитонитом. Полисерозит при ЮРА характеризуется небольшим количеством жидкости в серозных полостях.

- ❖ При системном ЮРА возможно развитие васкулита. При осмотре нужно обратить внимание на ладони и стопы — возможно развитие ладонного, реже подошвенного капиллярита, локальных ангионевротических отёков, чаще в области кисти, появление цианотичной окраски дистальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп), «мраморность» кожных покровов.
- ❖ Лимфаденопатия — частое проявление системного варианта ЮРА. Необходимо провести пальпацию лимфатических узлов всех групп, оценивая при этом размеры, консистенцию, подвижность и болезненность лимфатических узлов. В большинстве случаев выявляют увеличение лимфатических узлов практически всех групп. Лимфатические узлы диаметром до 4–6 см, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции.
- ❖ Гепатоспленомегалия: необходимо провести пальпацию живота и оценить размеры печени и селезёнки. У большинства больных выявляют увеличение печени, которая, как правило, безболезненная при пальпации, с острым краем, плотно-эластичной консистенции. Реже увеличивается селезёнка.
- Суставной синдром. После оценки выраженности системных проявлений необходимо провести тщательное обследование суставов и оценить особенности суставного синдрома.
 - ❖ **Системный вариант с олигоартритом или отсроченным суставным синдромом** [аллергосептический вариант по отечественной классификации (Долгополова А.В. и соавт., 1981)] — обычно симметричный олиго-, реже ограниченный полиартрит. Поражаются преимущественно крупные (коленные, тазобедренные, голеностопные) суставы. Преобладают экссудативные изменения, в более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры. Практически у всех больных в среднем на 4-м году болезни развивается коксит с последующим асептическим некрозом головок бедренных костей. В ряде случаев поражение суставов развивается через несколько месяцев, а иногда и лет после дебюта системных проявлений (отсроченный суставной синдром). В клинической картине у таких больных преобладают артралгии и миалгии, усиливающиеся на высоте лихорадки.
 - ❖ **Системный вариант с полиартритом** (вариант Стилла по отечественной классификации). С начала болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с

поражением шейного отдела позвоночника, преобладанием пролиферативно-экссудативных изменений в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, гипотрофии мышц.

Лабораторные исследования

■ **Анализы крови.**

- ◇ При системном варианте с олигоартритом — лейкоцитоз (до $30-50 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоформулы влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), повышение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации СРБ и IgG в сыворотке крови.
- ◇ При системном варианте с полиартритом: повышение СОЭ до 40–50 мм/ч, умеренный лейкоцитоз с незначительным сдвигом лейкоформулы влево, выраженная гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации СРБ, IgM и IgG в сыворотке крови.

Инструментальные исследования

При подозрении на поражение сердца и лёгких врач должен провести ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенографию органов грудной клетки.

- ЭКГ при миоперикардите выявляет признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, нарушения коронарного кровообращения, повышения давления в системе лёгочной артерии; ЭхоКГ — дилатацию левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезию задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в лёгочной артерии. При перикардите ЭхоКГ позволяет выявить сепарацию листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда.
- При рентгенографии органов грудной клетки выявляют увеличение размеров сердца за счёт левых отделов (реже тотальное), увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка лёгких, очаговые затенения. При фиброзирующем альвеолите на ранних стадиях обнаруживают усиление и деформацию лёгочного рисунка, в дальнейшем формируется картина «сотового» лёгкого.

Осложнения

- Сердечно-лёгочная недостаточность.
- Синдром активации макрофагов (или ДВС-синдром): резкое ухудшение состояния, гектическая лихорадка, полиорганная недостаточность, геморрагическая сыпь, кровотечение из слизистых оболочек, нарушение сознания вплоть до комы, лимфаденопа-

тия, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, лейкопения, снижение СОЭ, повышение концентрации триглицеридов, трансаминаз, фибриногена, продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение концентрации факторов свёртывания крови II, VII, X, в пунктате красного костного мозга — большое количество макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки. Возможен летальный исход. Развитие синдрома активации макрофагов могут спровоцировать бактериальные и вирусные инфекции, лекарственные препараты (НПВП, соли золота и др.).

- Амилоидоз.
- Задержка роста особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме.
- Инфекционные осложнения (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция).

Полиартикулярный вариант

Составляет 30–40% случаев ЮРА. По классификации ILAR полиартикулярный дебют ЮРА расценивают как полиартрит, который в дальнейшем делится на два варианта в зависимости от наличия или отсутствия РФ. Для характеристики артрита используют следующие критерии: возраст начала, симметричный или асимметричный артрит, наличие или отсутствие АНФ. Иногда сопровождается субфебрильной лихорадкой и лимфаденопатией.

- Серопозитивный по РФ (РФ+) субтип (около 30% случаев).
 - ◇ Развивается в возрасте от 8 до 15 лет.
 - ◇ Чаше болеют девочки (80%).
 - ◇ Начало подострое.
 - ◇ Суставной синдром: симметричный полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп. Структурные изменения в суставах развиваются в течение первых 6 мес болезни с формированием анкилозов в мелких костях запястья уже к концу первого года болезни. У 50% пациентов развивается деструктивный артрит.
- Серонегативный по РФ (РФ–) субтип (менее 10% случаев).
 - ◇ Развивается в возрасте от 1 года до 15 лет.
 - ◇ Чаше болеют девочки (90%).
 - ◇ Начало подострое или хроническое.
 - ◇ Суставной синдром: симметричное поражение крупных и мелких суставов, включая височно-нижнечелюстные и шейного отдела позвоночника. Течение артрита в большинстве случаев

относительно доброкачественное, но у 10% пациентов развиваются тяжёлые деструктивные изменения в основном в тазобедренных и височно-нижнечелюстных суставах.

◇ Существует риск развития увеита.

Лабораторные исследования

Гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ выше 40 мм/час, может быть АНФ в невысоком титре. Повышена концентрация СРБ. Тест на РФ положительный при серопозитивном варианте ЮРА, отрицательный — при серонегативном. Повышены концентрации IgM, IgG. При серопозитивном варианте ЮРА выявляют HLA DR4.

Осложнения

- Сгибательные контрактуры суставов.
- Тяжёлая инвалидизация (особенно при раннем начале).
- Задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

Олигоартикулярный вариант

Составляет около 50% случаев. По Дурбанской классификации олигоартрит может быть персистирующим и прогрессирующим. При персистирующем олигоартрите в течение всего периода болезни поражается не более 4 суставов. При прогрессирующем олигоартрите количество поражённых суставов увеличивается после 6 мес болезни. Для характеристики артрита используют следующие критерии: возраст начала, характер суставного синдрома (симметричность или асимметричность, поражение крупных или мелких суставов, вовлечение в процесс суставов верхних или нижних конечностей), наличие АНФ, развитие увеита.

Субтип с ранним началом (50% случаев)

- Развивается в возрасте от 1 года до 5 лет.
- Болеют преимущественно девочки (85%).
- Суставной синдром: поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, часто асимметрично. В 25% случаев течение суставного синдрома агрессивное с развитием деструкции суставов.
- Иридоциклит у 30–50% больных.

Лабораторные исследования: воспалительных изменений в крови может не быть; у 80% обнаруживают АНФ, РФ отрицательный, высока частота обнаружения HLA A2.

Субтип с поздним началом (10–15% случаев)

- Развивается в возрасте 8–15 лет.
- Встречается преимущественно у мальчиков (90%).

- Суставной синдром: асимметричное поражение суставов преимущественно нижних конечностей — пяточные области, суставы стоп, тазобедренные суставы, а также крестцово-подвздошные сочленения, поясничный отдел позвоночника. Развиваются энтезопатии. Течение суставного синдрома очень агрессивное, у больных быстро развиваются деструктивные изменения, особенно в тазобедренных суставах, что приводит к ранней инвалидизации.

- У 5–10% развивается острый иридоциклит.

Лабораторные исследования: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ выше 40 мм/час. Повышена концентрация СРБ. Может быть АНФ в невысоком титре, РФ отрицательный. Повышены концентрации IgA, IgM, IgG. Высока частота обнаружения HLA B27.

Осложнения раннего и позднего олигоартикулярных вариантов ЮРА:

- асимметрия роста конечностей в длину;
- осложнения увеита: катаракта, глаукома, слепота;
- инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата, глаз.

Субтип, наблюдаемый среди всех возрастных групп

- Средний возраст начала — 6 лет.
- Чаще болеют девочки.
- Суставной синдром протекает, как правило, доброкачественно, с нетяжёлыми энтезопатиями, без деструктивных изменений в суставах.

Лабораторные исследования: воспалительных изменений в крови может не быть. Тесты на РФ, АНФ и HLA B27 отрицательные.

Другие варианты ювенильного идиопатического артрита

Согласно классификация ILAR к ювенильному идиопатическому артриту также относят энтезитный и псориатический артриты.

- **Энтезитный артрит:** в эту категорию включают детей, у которых артрит сочетается с энтезитом или не менее чем двумя из следующих критериев: боли в крестцово-подвздошных сочленениях; боли в позвоночнике воспалительного характера; наличие HLA 27; наличие в семейном анамнезе переднего увеита с болевым синдромом, спондилоартропатий или воспалительного заболевания кишечника; передний увеит, сопровождающийся болевым синдромом, покраснением глазного яблока или светобоязнью. Для характеристики артрита используют следующие критерии:

возраст начала, характер суставного поражения (поражены мелкие или крупные суставы), артрит аксиальный, симметричный или прогрессирующий в полиартрит.

- **Псориатический артрит:** в эту категорию включают детей с псориазом и артритом, детей с артритом и семейным анамнезом, отягощённым по псориазу у родственников первой линии родства, с дактилитом и другими поражениями ногтевой пластинки. Для характеристики артрита используют следующие критерии: возраст начала, характер артрита (симметричный или асимметричный), течение артрита (олиго- или полиартрит), наличие АНФ, увеита.

Степень активности артрита

0 степень: СОЭ до 12 мм/ч.

I степень: СОЭ 13–20 мм/ч.

II степень: СОЭ 21–39 мм/ч.

III степень: СОЭ 40 мм/ч и более.

Стадии рентгенологических изменений суставов (по Штейнброкеру)

I стадия: эпифизарный остеопороз.

II стадия: эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии.

III стадия: деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах.

IV стадия: критерии III стадии в сочетании с фиброзным или костным анкилозом.

Диагностические критерии

Диагноз ЮРА устанавливают на основании критериев Американской ассоциации ревматологов^D[1]:

1. Начало заболевания не старше 16 лет.
2. Поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом, либо как минимум двумя из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры.
3. Длительность суставных изменений больше 6 нед.
4. Исключение всех других ревматических заболеваний.

В диагноз выносят вариант ЮРА, степень активности, позитивность/негативность по РФ, стадию рентгенологических изменений, функциональный класс, а также осложнения заболевания и терапии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ЮРА рассматривается в табл. 4.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ЮРА

Нозология	Суставной синдром	Примечание
Острая ревматическая лихорадка	Полиартралгии без видимых изменений в суставах, ревматический артрит — симметричное поражение крупных суставов нижних конечностей без деформаций, носит мигрирующий характер, быстро купируется на фоне терапии НПВП и ГК. Развивается через 1,5–2 нед после острой стрептококковой инфекции	
Реактивные артриты	Развиваются через 1,5–2 нед после перенесённых инфекционных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, или диареи, вызванной иерсиниями, сальмонеллами, шигеллами и др. Асимметричное поражение суставов, чаще нижних конечностей: коленных, голеностопных, мелких суставов стоп; односторонний сакроилеит; тендовагинит пяточного сухожилия; подошвенный фасциит; периостит пяточных бугров	Иерсиниоз нередко протекает с лихорадкой, сыпью, артралгиями, артритом и может являться «маской» системного варианта ЮРА. Характерная особенность иерсиниоза — шелушение кожи ладоней и стоп. Симптомокомплекс, включающий уретрит, конъюнктивит, артрит, поражение кожи и слизистых оболочек (дистрофия ногтей с кератозом, кератодермия на ладонях и подошвах), наличие HLA B27, называется болезнью Райтера
Септический артрит	Начинается остро. Чаще протекает как моноартрит, с выраженной интоксикацией, повышением температуры, наличием лабораторных показателей острого воспаления, что нетипично для олигоартрита с ранним началом	
Псориатический артрит	Асимметричный олиго- или полиартрит с поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп или крупных суставов (коленного, голеностопного). Развивается тяжёлый деструктивный (мутилирующий) артрит с резорбцией костной ткани, анкилозами; сакроилеит и спондилоартрит в сочетании с поражением периферических суставов	Присутствуют типичные псориатические изменения кожных покровов и ногтей

Нозология	Суставной синдром	Примечание
Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит	Поражение суставов нижних конечностей (тазобедренных и коленных).	Наличие HLA B27, энтезопатий. Симптомы поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений появляются обычно спустя несколько лет. Прогрессирующая деструкция хряща с анкилозированием крестцово-подвздошных сочленений
СКВ	В начальный период болезни — полиартралгии летучего характера и несимметричное поражение суставов. В разгар болезни — симметричное поражение суставов, не сопровождающееся эрозиями и стойкими деформациями, утренней скованностью	Подтверждается наличием типичной эритемы лица, полисерозита (чаще плеврита), нефрита, поражения ЦНС, лейкопении и тромбоцитопении, волчаночного антикоагулянта, АНФ, АТ к ДНК, антифосфолипидных АТ
Системная склеродермия	Артралгии, переходящие в подострый или хронический артрит, суставы поражаются симметрично. В процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и лучезапястные суставы с минимальными экссудативными проявлениями, но выраженным уплотнением мягких тканей, развитием сгибательных контрактур, подвывихами	Сочетается с характерными кожными и рентгенологическими изменениями
Геморрагический васкулит (болезнь Шёнлейна–Геноха)	Артралгии или артрит, полиморфная, преимущественно геморагическая сыпь на нижних конечностях, крупных суставах, ягодицах. Суставной синдром нестойкий	Сочетается с абдоминальным и почечным синдромом
Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона	Периферический асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей	Спондилит, сакроилеит связаны с активностью основного заболевания. Высокая частота обнаружения HLA B27
Туберкулёз	Выраженные артралгии, поражение позвоночника, односторонний гонит, коксит. Развиваются диффузный остеопороз, краевые дефекты костей, редко — ограниченная костная полость с на-	Положительные туберкулиновые пробы

Нозология	Суставной синдром	Примечание
	личи́ем секвестра; разрушение суставных концов костей, их смещение и подвывихи. Возможен реактивный полиартрит на фоне висцерального туберкулёза. Характерно поражение мелких суставов	
Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз)	Моно-, олиго- или симметричный полиартрит. Возможно развитие эрозий хряща и костей	Сочетается с клещевой эритемой, поражением нервной системы, сердца
Вирусные артриты	Кратковременный, полностью обратимый	Наблюдаются при остром вирусном гепатите, краснухе, эпидемическом паротите, оспе, арбовирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе
Гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари-Бамбергера)	Деформация пальцев в виде «бараньих палочек», гипертрофические периоститы длинных трубчатых костей, артралгии или артриты с выпотом в полость суставов. Симметричное поражение дистальных суставов верхних и нижних конечностей (запястье, предплюсна, коленные суставы)	Наблюдаются при туберкулёзе, фиброзирующем альвеолите, раке лёгкого, саркоидозе
Гемофилия	Кровоизлияния в суставы с последующей воспалительной реакцией и выпотом. Поражаются коленные суставы, реже — локтевые, голеностопные, лучезапястные, плечевые и тазобедренные суставы. Сравнительно редко поражаются суставы кистей, стоп, межпозвонковые суставы	Выявляются в раннем детском возрасте
Лейкозы	Оссалгии, летучие артралгии, несимметричный артрит с резкими постоянными болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами	При системных вариантах ЮРА обязательно исключают лейкоз

Нозология	Суставной синдром	Примечание
Неопластические процессы (нейробластома, саркома, остеонидная остеома, метастазы при лейкозах)	Могут сопровождаться миалгиями, оссалгиями, артралгиями, моноартритом. Характерен выраженный болевой синдром в периартикулярных областях, тяжёлое общее состояние, не коррелирующее с активностью артрита	Сочетается с типичными гематологическими и рентгенологическими изменениями
Гипотиреоз	Артралгии с небольшим отёком мягких тканей и невоспалительным выпотом в полость сустава. Поражаются коленный, голеностопный суставы и суставы кистей, может развиваться симптом запястного канала	Нарушение формирования скелета, замедление роста длинных трубчатых костей и окостенения, остеопороз. Выражены мышечная слабость, миалгии

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Окулист: все больные с поражением суставов, снижение остроты зрения.

Эндокринолог: синдром Кушинга, нарушение роста.

Отоларинголог: очаги хронической инфекции в носоглотке.

Стоматолог, ортодонт: кариес, нарушение роста челюстей, зубов и прикуса.

Фтизиатр: положительная реакция Манту, лимфаденопатия.

Гематолог, онколог: оссалгии, упорные артралгии, тяжёлое общее состояние при наличии олигоартрита, тяжёлые системные проявления с гематологическими нарушениями.

Ортопед: функциональная недостаточность суставов, нарушение роста костей в длину, подвывихи, разработка реабилитационных мероприятий.

Генетик: множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии

- Подавление воспалительной и иммунологической активности процесса.
- Купирование системных проявлений и суставного синдрома.

- Сохранение функциональной способности суставов.
- Предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов.
- Достижение ремиссии.
- Повышение качества жизни больных.
- Минимизация побочных эффектов терапии.

Показания к госпитализации

- Развитие системных проявлений (лихорадка, поражение сердца, лёгких).
- Выраженное обострение суставного синдрома.
- Подбор иммуносупрессивных препаратов.
- Отсутствие эффекта при амбулаторном лечении обострения.
- Присоединение интеркуррентной инфекции.
- Наличие сомнений в правильности установленного диагноза.
- Проведение реабилитационных мероприятий в периоды обострения суставного синдрома (особенно при поражении тазобедренных суставов).

Подтверждение диагноза и отработку тактики терапии следует проводить в специализированном детском ревматологическом отделении.

Немедикаментозное лечение

Режим

В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребёнка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, поскольку способствует развитию контрактур, атрофии мышц, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуют сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жёстком матрасе и тонкой подушке. Исключают психоэмоциональные перегрузки, пребывание на солнце.

Диета

У больных с синдромом Кушинга ограничивают употребление углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета. Для профилактики остеопороза рекомендуют диету с повышенным содержанием кальция и витамина D.

Лечебная физкультура

Важнейший компонент лечения ЮРА. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объёма движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов назначают тракционные процедуры на поражённую конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза головок бедренных костей передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру (ЛФК) нужно проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция

Применяют статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические ортезы в виде лёгких съёмных аппаратов. При применении статических ортезов иммобилизация должна быть прерывистой — их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника необходимо ношение корсета или реклинирующей системы, при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жёсткого).

Лекарственная терапия

Лекарственную терапию ЮРА делят на два вида: симптоматическую (НПВП и ГК) и патогенетическую (иммуносупрессивную). Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли и воспалительного процесса в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов. Иммуносупрессивная терапия приостанавливает развитие деструкции, уменьшает инвалидизацию.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Монотерапию НПВП следует проводить не более 6–12 нед, до постановки достоверного диагноза ЮРА. После этого НПВП обязательно сочетают с иммуносупрессивными препаратами. Дозировки основных НПВП представлены в табл. 5. Во избежание развития побочных реакций при сочетанном приёме иммунодепрессантов и НПВП дозировку последних снижают в два раза.

Таблица 5. Нестероидные противовоспалительные препараты

Препарат	Доза, мг/кг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Кратность приёма
Диклофенак	2–3	100	2–3
Индометацин	1–2	100	2–3
Напроксен	15–20	750	2
Пироксикам	0,3–0,6	20	2
Ибупрофен	35–40	800–1200	2–4
Ацетилсалициловая кислота	75–90	4000	3–4

Целесообразно применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам). Детям старше 5 лет в качестве препаратов первой линии показаны диклофенак и напроксен^B[9]. Диклофенак более эффективен, чем ацетилсалициловая кислота, и вызывает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ, печени, почек^B[4]. Ацетилсалициловая кислота эффективна для лечения ЮРА, но вызывает побочные реакции чаще, чем другие НПВП^B[7]. На фоне лечения ацетилсалициловой кислотой повышен риск развития синдрома Рея.

НПВП могут провоцировать развитие ДВС-синдрома или синдрома активации макрофагов, поэтому нужно с осторожностью применять их во время обострений системных проявлений ЮРА^D.

Глюкокортикоиды

Пероральный приём глюкокортикоидов

Пероральный приём ГК показан при неэффективности ВВИГ, иммуносупрессивных препаратов, внутрисуставного и внутривенного введения ГК. Применение ГК для перорального приёма в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с тяжёлыми системными, и особенно суставными вариантами ЮРА, нецелесообразно^D[14].

Не рекомендуют назначать ГК детям до 5 лет (и особенно до 3 лет), а также в препубертатном возрасте. Назначение ГК может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка.

В случае назначения ГК доза преднизолона не должна превышать 0,2–0,5 мг/кг/сут^D[13,14], а суточная доза — 15 мг; ГК обязательно сочетают с иммунодепрессантами и другими видами лечения (см. ниже). Максимальную дозу ГК следует принимать не больше месяца после достижения ремиссии. В дальнейшем дозу ГК

постепенно снижают до поддерживающей по схеме, с последующей их отменой. Приём преднизолона в дозах выше 0,5 мг/кг/сут более 6 мес приводит к развитию тяжёлых, часто необратимых побочных эффектов.

■ Скорость снижения дозы ГК зависит от исходной суточной дозы^р[14].

◇ Более 15 мг: снижать по 1,25 мг 1 раз в 3–4 дня.

◇ 15–10 мг: снижать по 1,25 мг 1 раз в 5–7 дней.

◇ 10–5 мг: альтернирующее снижение — по чётным дням ребёнок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечётным — на 1/8 таблетки (0,625 мг) меньше. Такой режим приёма сохраняют в течение 7–10 дней. При отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить. В течение последующих 7–10 дней ребёнок принимает постоянную (после отмены 1/8 таблетки) дозу преднизолона.

◇ С 5 мг и до полной отмены — альтернирующее снижение. По чётным дням ребёнок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечётным — на 1/8 таблетки (0,625 мг) меньше. Такой режим приёма сохраняют в течение 14 дней. При отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить. В течение последующих 4 нед ребёнок принимает постоянную дозу преднизолона.

■ Снижение дозы и отмена преднизолона могут сопровождаться развитием синдрома отмены, особенно у больных, длительно получавших препарат. Синдром отмены проявляется миалгиями, артралгиями, мышечной дрожью, лихорадкой, тошнотой, рвотой, депрессией. С целью заместительной терапии при синдроме отмены ГК проводят внутрисуставное введение ГК при наличии активного синовита и/или мини-пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5 мг/кг на введение.

■ Отмена преднизолона, назначенного в дозе 1,0 мг/кг/сут и выше, у больных с аллергосептическим вариантом ЮРА в течение 2–4 месяцев после достижения терапевтического эффекта противопоказана^р[14]. У пациентов с системными вариантами ЮРА дозу ГК можно медленно снижать только на фоне устранения аллергосептического синдрома, после введения ВВИГ и клинически значимого эффекта терапии иммунодепрессантами продолжительностью не менее 1 мес.

■ Длительный приём ГК даже в низких дозах вызывает развитие серьёзных, иногда необратимых последствий^р[15]. Чем дольше пациенты принимают ГК, тем более выражены у них побочные эффекты. Обеспечить быстрое достижение необходимого тера-

певтического эффекта без неблагоприятных последствий терапии могут внутривенный и внутрисуставной пути введения ГК. Для профилактики остеопороза на фоне лечения ГК обязателен приём препаратов кальция (500–1000 мг) и витамина D (400 МЕ)^А[16]. Для предупреждения развития стероидного остеопороза приём ГК с первых же месяцев необходимо сочетать с препаратами кальцитонина^А[17].

Локальная терапия глюкокортикоидами

Локальная терапия ГК быстро купирует воспалительные изменения в суставах, сохраняет их функциональную активность^С[18]. Благодаря системному эффекту снижается общая воспалительная активность заболевания, активность системных проявлений, купируются воспалительные изменения в непункцируемых суставах.

Для внутрисуставных инъекций используются ГК пролонгированного действия: метилпреднизолон, бетаметазон, триамцинолон (табл. 6). У больных с олигоартритом внутрисуставные инъекции ГК предотвращают диспропорциональный рост нижних конечностей^Р[19].

Локальная терапия ГК — эффективная альтернатива пероральному приёму преднизолона у больных системным ЮРА с нетяжёлыми системными проявлениями^Р[20]. Введение ГК следует проводить не чаще 1 раза в 1–3 месяца в один и тот же сустав. Основные показания/противопоказания к локальной терапии ГК при ЮРА представлены в табл. 7.

Пульс-терапия метилпреднизолоном

Пульс-терапия быстро подавляет активность воспалительного процесса у больных, резистентных к предшествующей терапии^С [22,23]. Доза метилпреднизолона составляет 5–15 мг/кг на одно введение (не выше 500 мг) (схему введения см. ниже в разделе «Лечение системных вариантов»).

Таблица 6. Дозы ГК для внутрисуставного введения

Размер	Сустав	Количество препарата, мл*
Крупные	Коленные, плечевые, голеностопные	1,0
Средние	Локтевые, лучезапястные, голеностопные	0,5–0,7
Мелкие	Межфаланговые, пястнофаланговые	0,1–0,2

* В 1 мл растворов метилпреднизолона, бетаметазона, триамцинолона содержится 40, 7 и 40 мг препарата соответственно.

Таблица 7. Показания к локальной терапии у больных ЮРА

Показания	Глюкокортикоиды для локального введения		
	Метилпреднизолон	Бетаметазон	Триамцинолон
Синовит с преобладанием экссудации	Мелкие, средние, крупные суставы	Мелкие, средние, крупные суставы	Крупные суставы Тендовагиниты, бурситы
Болевой синдром в суставах с преобладанием пролиферации	Показан (не вызывает атрофию мягких тканей)	Показан (не вызывает атрофию мягких тканей)	Не показан (вызывает атрофию мягких тканей)
Синовит и системные проявления	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрильная лихорадка, сыпь	Фебрильная и гектическая лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит	Фебрильная и гектическая лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит
Синовит и синдром Кушинга при лечении преднизолоном	Показан (не усиливает проявления синдрома Кушинга)	Не показан (усиливает проявления синдрома Кушинга)	Не показан (усиливает проявления синдрома Кушинга)

Не показано введение в тазобедренные суставы при аллергосептическом варианте ЮРА (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)^Р[21].

Иммуноглобулин для в/в введения

Препарат нормального поливалентного IgG. Стандартный ВВИГ содержит 96% IgG, нестандартный — IgG, IgM, IgA.

- При полиартикулярном варианте ВВИГ вводят в дозе 1,5–2,0 г/кг на введение 2 раза в месяц в течение 2 мес, далее ежемесячно в течение последующих 6 мес. Однако эффект быстро теряется после отмены препарата^Р[25].
- При системных вариантах ЮРА ВВИГ вводят в дозе 0,7–1 г/кг на курс: это индуцирует ремиссию системных проявлений, подавляет активность интеркуррентных инфекций^Р[24,26]. На активность суставного синдрома не влияет.
- ВВИГ противопоказан при селективном дефиците IgA.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия должна быть дифференцированной, длительной и непрерывной. Её следует начинать сразу после верификации диагноза и проводить в течение первых 3–6 мес болезни. Отменить препарат можно в том случае, если больной находится в состоянии клинико-лабораторной ремиссии не менее 1–2 лет. Отмена иммунодепрессантов у большинства больных вызывает обострение заболевания.

Метотрексат

Наиболее эффективен при суставных вариантах ЮРА^A[27]: снижает активность заболевания, индуцирует сероконверсию по РФ. У большинства больных с системными вариантами ЮРА метотрексат в дозах 10–20 мг/м²/нед существенно не влияет на активность системных проявлений. Чаще препарат назначают в низких (5–7,5 мг/м²/нед) и стандартных (10–12 мг/м²/нед) дозах. Начальная доза составляет 5–7,5 мг/м²/нед, увеличивают её постепенно — по 1,25 мг 1 раз в неделю под контролем биохимического и общего анализов крови. Эффект оценивают через 4–8 нед. В низких стандартных дозах метотрексат не оказывает выраженного иммуносупрессивного эффекта и приостанавливает деструкцию суставов в случае снижения лабораторных показателей активности. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту по 1–5 мг/сут в дни, свободные от приёма метотрексата ^A[28,29].

Сульфасалазин

Снижает активность периферического суставного синдрома, купирует энтезопатии, ригидность позвоночника, снижает лабораторные показатели активности, индуцирует развитие клинико-лабораторной ремиссии у больных с поздним олигоартикулярным и полиартикулярным ЮРА. Дозировка — 30–40 мг/кг/сут. Клинический эффект наступает на 4–8-й неделе лечения. Начинать лечение следует с дозы 125–250 мг/сут (в зависимости от массы тела ребёнка). Повышают дозу под контролем клинико-лабораторных показателей по 125 мг в 5–7 дней до расчётной. Эффективен при олиго- и полиартикулярном варианте ЮРА, но плохо переносится в дозах более 40 мг/кг/сут^B[30].

Циклоспорин

Циклоспорин улучшает функциональный статус, минимизирует инвалидизацию при системном ЮРА, снижает скорость нарастания структурных изменений в суставах вне зависимости от динамики лабораторных показателей активности. Купирует острый коксит, стимулирует репарацию хряща и кости при асептическом некрозе головок бедренных костей. Позволяет снизить дозу пероральных ГК^C[35]. Эффективен для лечения увеита. Дозировка составляет 3,5–5,0 мг/кг/сут. Эффект развивается через 1–3 мес и достигает максимума в течение 6–12 мес^C[31,32,33,34].

Гидрохлорохин (5–6 мг/кг/сут), **пеницилламин** (10 мг/кг/сут), **соли золота** (0,15–0,20 мг/кг/сут): эффективность этих препаратов статистически значимо не отличается от эффективности плацебо^B[36].

Цитотоксические агенты

Такие препараты, как циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн, используют для лечения ЮРА достаточно редко в связи с высокой частотой тяжёлых побочных эффектов (лейкопения, инфекции, бесплодие, неопластические процессы).

Лефлуномид

Препарат показан при тяжёлом, торпидном к классическим иммунодепрессантам ЮРА^D. Дозировки: при массе тела более 30 кг — 100 мг/сут в один приём первые 3 дня, далее — 20 мг/сут 1 раз в день. У детей с массой тела менее 30 кг начальная доза — 50 мг/сут в один приём в течение 3 дней, далее — не более 10 мг/сут 1 раз в день.

Данных об использовании лефлуномида у детей при ЮРА нет. Препарат эффективен при ревматоидном артрите у взрослых^A[37] — снижает воспалительную активность заболевания, оказывает выраженный обезболивающий эффект, приостанавливает прогрессирование костно-хрящевой деструкции.

Биологические агенты

Инфликсимаб

Инфликсимаб — моноклональные АТ к ФНО- α . Препарат показан при тяжёлом, торпидном к классическим иммунодепрессантам ЮРА^C[38,39,40,41]. При применении инфликсимаба у детей с ЮРА в возрасте от 4 до 16 лет было показано снижение активности заболевания. У детей старше 16 лет в клинических испытаниях была показана высокая эффективность препарата^A[42]. Инфликсимаб оказывает быстрый выраженный противовоспалительный эффект уже после первого введения. Снижает клинические и лабораторные показатели активности заболевания, а также обладает гормоносберегающим эффектом (т.е. позволяет уменьшить дозу ГК).

Продолжительность курса лечения составляет 54 нед (0, 2-, 4-я неделя и далее каждые 8 нед). Дозировка — 3–20 мг/кг на введение. Начинать целесообразно с дозы 3 мг/кг. В случае недостаточной эффективности продолжают вводить препарат по указанной схеме, но повышают дозировку; либо уменьшают интервал между введениями до 4–5 нед и при необходимости увеличивают дозу. Лечение инфликсимабом сочетают с приёмом метотрексата в дозе 7,5–10 мг/м² в неделю.

Перед началом лечения необходимо провести туберкулиновую пробу. В случае положительной или сомнительной туберкулиновой пробы лечение инфликсимабом проводить не следует.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия

Цель комбинированной терапии — усиление иммуносупрессивного эффекта, избежание развития побочных эффектов при повышении дозы иммунодепрессанта.

- Метотрексат 7,5–10 мг/м²/нед и циклоспорин 4,4–4,5 мг/кг/сут^D[43]. Комбинированная терапия метотрексатом и циклоспорином существенно снижает скорость прогрессирования деструкции в суставах по сравнению с монотерапией указанными препаратами (данные у взрослых)^B[44]. Показания:
 - ◇ сохранение высокой активности воспалительного процесса у больных системным ЮРА, получающих только метотрексат или циклоспорин;
 - ◇ развитие коксита с асептическим некрозом костей, образующих тазобедренный сустав, или без него у больных, получающих метотрексат;
 - ◇ развитие увеита у больных с олиго- и полиартикулярным ЮРА, получающих метотрексат;
 - ◇ сохранение высоких лабораторных показателей активности заболевания у больных системным ЮРА при хорошем клиническом эффекте лечения циклоспорином.
- Циклоспорин 4,4–4,5 мг/кг/сут и сульфасалазин 30–40 мг/кг/сут. Показания:
 - ◇ развитие увеита у больных с олиго- или полиартикулярным вариантом ЮРА, получающих сульфасалазин;
 - ◇ развитие коксита у больных с олигоартритом с поздним началом, получающих сульфасалазин.
- Метотрексат 7,5–10 мг/м²/нед и сульфасалазин 30–40 мг/кг/сут. Показания:
 - ◇ персистирующая активность воспалительного процесса у больных с полиартикулярными вариантами ЮРА, получающих метотрексат;
 - ◇ прогрессирование суставного синдрома с развитием симметричного поражения суставов верхних конечностей у больных с олигоартритом с поздним началом, получающих сульфасалазин.
- Метотрексат 7,5–10 мг/м²/нед и гидроксихлорохин 5–7 мг/кг/сут. Показания:
 - ◇ персистирующая активность воспалительного процесса у больных с олиго- и полиартритом без поражения глаз, получающих метотрексат.

Терапия различных вариантов ювенильного ревматоидного артрита

Лечение системных вариантов^D [14,34]

Цели лечения: купирование системных проявлений, активности интеркуррентной инфекции и суставного синдрома, предотвращение прогрессирования структурных изменений в суставах и инвалидизации пациентов.

■ Пульс-терапия метилпреднизолоном.

Чаще всего метилпреднизолон вводят в дозе 20–30 мг/введение 1 раз в день в течение 3 последовательных дней в сочетании с пульс-терапией циклофосфаном или метотрексатом или без неё. Эта методика после своего окончания предполагает назначение преднизолона для перорального приёма в дозах 0,2–0,3 мг/кг/сутки. Ниже приведена схема пульс-терапии, которая позволяет медленно снижать дозу метилпреднизолона и в последующем не назначать преднизолон перорально. Это даёт возможность минимизировать побочные эффекты глюкокортикоидной терапии.

У больных с тяжёлым течением миоперикардита, пневмонита, васкулита, полисерозита, выраженной лихорадкой показано более длительное внутривенное введение метилпреднизолона с постепенным снижением дозы. Начальная максимальная доза — 5–15 мг/кг на введение ежедневно в течение 3 дней. В дальнейшем дозу препарата снижают на 62,5 мг 1 раз в 2–3 дня до полной его отмены. Примерная схема пульс-терапии метилпреднизолоном: 3 дня по 250 мг, 2 дня по 187,5 мг, 2 дня по 125 мг, 2 дня по 93,75 мг, 2 дня по 62,5 мг с последующим переходом на внутримышечное введение метилпреднизолона по схеме: 2 дня по 60 мг, 2 дня по 40 мг, 2 дня по 20 мг, бетаметазона 7 мг 1 день. В зависимости от состояния больного возможна коррекция схемы пульс-терапии.

■ При наличии лабораторных и/или клинических признаков синдрома активации макрофагов, ДВС-синдрома необходимо переливание свежзамороженной плазмы^P[13].

■ ВВИГ. Дозы и режим введения: 0,7–1 г/кг на курс, препарат вводят ежедневно не более чем 5 г на инфузию. Предпочтительно использовать не стандартный ВВИГ, а содержащий наряду с IgG также IgA и IgM. Лечение ВВИГ проводят параллельно с пульс-терапией метилпреднизолоном.

■ Антибиотики.

◇ Показания: системные проявления (фебрильная и гектическая лихорадка, кардит, полисерозит, сыпь, синдром активации

макрофагов), лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, наличие активной интеркуррентной инфекции.

- ❖ Цель антибиотикотерапии — усиление заместительного эффекта ВВИГ с учётом наличия данных о возможности инфекционного происхождения первичного Аг и наличия подтверждённых очагов бактериальной инфекции у больного.
- ❖ Следует назначать препараты с широким спектром действия (аминогликозиды 3- и 4-го поколения, цефалоспорины 3- и 4-го поколения, беталактамы и др.). При явных проявлениях сепсиса показано сочетанное применение 2–3 антибиотиков разных групп с целью подавления активности грамположительной, грамотрицательной, анаэробной и грибковой флоры. Препараты вводят внутривенно или внутримышечно; продолжительность курса лечения — 7–14 дней. При необходимости антибиотики меняют и продлевают курс лечения.
- Последовательность введения препаратов для инфузионной терапии.
 1. Метилпреднизолон разводят на 200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Продолжительность введения 30–40 мин.
 2. Антибиотики вводят по часам при соблюдении общепринятых правил введения для данного препарата.
 3. Симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, кардиотропная и др.) при наличии показаний.
 4. ВВИГ: скорость введения 10–12 капель в минуту (не чаще 16–20 капель в минуту), продолжительность введения — не менее 3 ч.
- Внутрисуставное введение ГК (метилпреднизолона, бетаметазона, триамцинолона).
- НПВП: диклофенак 2–3 мг/кг/сут. При тяжёлых системных проявлениях от назначения НПВС воздерживаются, так как они могут спровоцировать синдром активации макрофагов.
- Симптоматическая терапия: дезинтоксикационная, препараты, нормализующие функцию сердечно-сосудистой, дыхательной систем и др.
- Иммуносупрессивная терапия.
 - ❖ Системный вариант с отсроченным суставным синдромом: при достижении стойкой ремиссии системных проявлений, нормализации лабораторных показателей активности, отсутствии суставного синдрома, структурных изменений в суставах, функциональной недостаточности иммуносупрессивная терапия не показана.

- ◇ Системный вариант с олиго- и полиартритом:
 - раннее назначение (в течение первых 3 мес) метотрексата в дозе 10–15 мг/м²/нед или циклоспорина в дозе 4,5–5 мг/кг/сут;
 - при наличии коксита с асептическим некрозом или без такового у больных системным вариантом ЮРА с олигоартритом назначают циклоспорин в дозе 4,5–5 мг/кг/сут;
 - при неэффективности метотрексата или циклоспорина в течение 6 мес — проведение комбинированной терапии (см. выше);
 - при неэффективности комбинированной терапии в течение 6–12 мес — лечение биологическими агентами (инфликсимаб);
 - при развитии тяжёлого генерализованного суставного синдрома, непрерывно-рецидивирующем течении заболевания, высокой активности воспалительного процесса, быстром прогрессировании деструктивных изменений в суставах и развитии инвалидизации — комбинированная иммуносупрессивная терапия или биологические агенты в течение первых 6 мес болезни;
 - при неэффективности иммуносупрессивной терапии, парентерального введения ГК, терапии ВВИГ — назначение ГК перорально в дозе 0,2–0,5 мг/кг/сут в сочетании с вышеперечисленными методами лечения.
- ЛФК, реабилитация.

Терапия полиартикулярных вариантов

Цели лечения: купирование суставного синдрома, предотвращение развития функциональной недостаточности суставов, предотвращение прогрессирования деструктивных изменений хрящевой и костной ткани, повышение качества жизни больного.

- НПВП (предпочтительнее диклофенак в дозе 2–3 мг/кг, селективные ингибиторы ЦОГ2).
- Внутрисуставное введение ГК.
- Раннее назначение (в течение первых 3 мес болезни) метотрексата в дозе 10–12 мг/м²/нед.
- При недостаточной эффективности метотрексата в указанной дозе в течение 6–12 месяцев — повышение дозы до 12–15 мг/м²/нед при хорошей переносимости.
- При неэффективности высокой дозы метотрексата в течение 3–6 мес и/или наличии побочных эффектов — комбинированная иммуносупрессивная терапия (см. выше).

- При неэффективности комбинированной терапии в течение 6–12 месяцев — биологические агенты (инфликсимаб).
- При неэффективности иммуносупрессивной терапии, парентерального введения ГК — назначение ГК перорально в дозе менее 0,25 мг/кг/сут в сочетании с вышеперечисленными методами лечения.
- ЛФК, реабилитация.

Терапия олигоартикулярных вариантов

Цель лечения: купирование суставного синдрома, предотвращение развития функциональной недостаточности суставов, прогрессирования деструктивных изменений хрящевой и костной ткани, индукция ремиссии увеита, сохранение остроты зрения, предотвращение развития слепоты и инвалидизации больного по состоянию опорно-двигательного аппарата и органа зрения.

- НПВП.
- Внутрисуставное введение ГК.
- Иммуносупрессивная терапия.
 - ◇ Субтип с ранним началом:
 - раннее назначение (в течение первых 3 мес болезни) метотрексата в дозе 7,5–10 мг/м²/нед;
 - в случае тяжёлого острого и подострого течения увеита — циклоспорин в дозе 3,5–5 мг/кг/сут;
 - при неэффективности метотрексата, циклоспорина в течение 6 мес — комбинированная иммуносупрессивная терапия (см. выше);
 - при неэффективности комбинированной терапии в течение 6–12 мес — биологические агенты (инфликсимаб);
 - ◇ Субтип с поздним началом:
 - раннее назначение (в течение первых 3 мес болезни) сульфасалазина в дозе 30–40 мг /кг/сут;
 - при неэффективности сульфасалазина в течение 6 мес — комбинированная иммуносупрессивная терапия (см. выше);
 - при неэффективности комбинированной терапии в течение 6 мес — биологические агенты (инфликсимаб);
 - ◇ Субтип, наблюдаемый среди всех возрастных групп:
 - гидроксихлорохин в дозе 5–7 мг/кг/сут (при неэффективности лечения НПВП в течение 3–6 месяцев);
 - назначение метотрексата в дозе 5–7,5 мг/м²/нед при неэффективности гидроксихлорохина и НПВП в течение 6 мес;
 - повышение дозы метотрексата до 10–12 мг/м²/нед при неэффективности более низких доз в течение 3–6 мес;

- при недостаточной эффективности метотрексата в течение 6 мес — назначение комбинированной терапии (см. выше);
- при увеите — дексаметазон, бетаметазон в каплях, субконъюнктивально, ретробульбарно, а также капли с противовоспалительными препаратами и мидриатики (лечение увеита должен проводить офтальмолог);
- ЛФК, реабилитация.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

Ведение больных ЮРА в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять детский ревматолог, детский кардиоревматолог или врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учётом рекомендаций специализированного ревматологического отделения^P[45].

Госпитализация показана всем детям с впервые установленным диагнозом, для его подтверждения и выработки тактики терапии. В дальнейшем детям с системными вариантами ЮРА госпитализация необходима не менее 3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости смены терапии. Обязательна госпитализация в случае обострения системных проявлений. Детей с олиго- и полиартикулярным ЮРА госпитализируют не менее одного раза в год, а также при обострении заболевания, которое не удаётся купировать в амбулаторных условиях.

- Физикальное обследование всем больным с поражением суставов проводят 1 раз в месяц.
- При лечении иммунодепрессантами 1 раз в 2 недели проводят клинический (содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимический (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) анализы крови. При снижении содержания лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нижней границы нормы и повышении концентрации мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше верхней границы нормы иммунодепрессанты отменяют на 5–7 дней; после контрольного анализа крови при нормализации показателей приём препарата возобновляют.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) проводят 1 раз в 3 мес.
- Всем больным проводят ЭКГ 1 раз в 3 мес.

- УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, рентгенографию органов грудной клетки, поражённых суставов (при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) проводят 1 раз в 6 мес. При обострении системных проявлений УЗИ внутренних органов и рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ и прочие инструментальные методы исследования (КТ, МРТ) проводят по показаниям.
- Больным, получающим НПВП и ГК, для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий, 1 раз в 6 мес проводят ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка с последующим тестированием на *H. pylori* и морфологическим исследованием.
- Консультация окулиста и осмотр с помощью щелевой лампы проводят всем больным с поражением суставов 1 раз в 3 мес.

Всем детям с ЮРА оформляют инвалидность. Больным с системными вариантами ЮРА показано обучение на дому для избежания контактов с инфекциями, которые могут спровоцировать обострение системных проявлений. Детям с полиартритом и олигоартритом обучение на дому показано в периоды обострения. Во время посещения школы запрещают занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК.

Противопоказаны профилактические прививки, введение гаммаглобулинов. Детям, получающим комбинированную иммуносупрессивную терапию, реакцию Манту и рентгенографию органов грудной клетки проводят каждые 6 мес.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Их необходимо детально информировать о достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приёма препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательно регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнениям лечебной физкультуры.

ПРОГНОЗ

При системных вариантах ЮРА у 40–50% детей прогноз благоприятный: может наступить ремиссия продолжительностью от не-

скольких месяцев до нескольких лет. Однако обострение заболевания может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечают непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятен прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, получающих длительную ГК-терапию. У 50% развивается тяжёлый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте развивается амилоидоз, у 65% — тяжёлая функциональная недостаточность^р [13].

Неблагоприятный прогноз у всех детей с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮРА. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжёлого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

У 40% больных с олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты.

Увеличение СОЭ, концентрации СРБ, IgA, IgM и IgG является достоверным признаком неблагоприятного прогноза развития деструкции суставов и вторичного амилоидоза.

Смертность при ЮРА невысока. Большинство летальных исходов связаны с развитием амилоидоза или инфекционными осложнениями, развивающимися у больных с системными формами ЮРА в результате длительной терапии ГК.

Список литературы

1. *Brewer E.J. Jr, Bass J., Baum J.* Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 20 (Suppl): 195, 1977.
2. *Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al.* Revision of proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J. Rheumatol.* 2001;28:1083.
3. *Hofner M.F., Mony R., Prieur A.M.* Juvenile idiopathic arthritis evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J. Rheumatol.* 2001;28:1083.
4. *Haapasari J., Wuolijoki E., Ylijoki H.* Treatment of juvenile arthritis with diclofenac sodium // *Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library)*. — 1983.
5. *Ailioaie C., Lupusoru-Ailioaie L.M.* Antirheumatic effects of first-line agents in treatment of juvenile chronic arthritis // *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici Si Naturalisti Din Iasi (Cochrane Library)*. — 1997.

6. *Bhettay E., Thomson A.J.* Double-blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis // South African Medical Journal. (Cochrane Library). – 1978.

7. *Kvien T.K., Hoyeraal H.M., Sandstad B.* Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and poly-articular juvenile rheumatoid arthritis / Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study // Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library). – 1984.

8. *Williams P.L., Ansell B.M., Bell A.* Multicentre study of piroxicam versus naproxen in juvenile chronic arthritis, with special reference to problem areas in clinical trial of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood // British Journal of Rheumatology (Cochrane Library). – 1986.

9. *Leak A.M., Richter M.R., Clemkens L.E.* A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis // Clinical & Experimental rheumatology (Cochrane Library). – 1988 Apr-Jun.

10. *Garcia-Morteo O., Maldonado-Cocco J.A., Cuttica R.* Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis // European Journal of Rheumatology & Inflammation (Cochrane Library). – 1987.

11. *Giannini E.H., Brewer E.J., Miller M.L.* Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // Journal of Pediatrics (Cochrane Library). – 1990.

12. *Steans A., Manners P.J., Robinson I.G.* A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis // Br. J. Clin. Pract. (Cochrane Library). – 1990.

13. *Thomas J.A. Leman.* Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.

14. *Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е.* Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. – Серия «Аутоиммунные болезни». – М., 2002.

15. *Priour A.M.* The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis // Journal of Rheumatology. – 1993.

16. *Amin S., LaValley M.P., Simms R.W.* The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach (structured abstract) // NHS Centre for Reviews and Dissemination (Cochrane Library). – 1999.

17. *Cranney A., Welch V., Adachi J.D.* Calcitonin for prevention and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Library). – 1999.

18. *Padeh S., Passwell J.M.* Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1210.

19. *Sherry D.D., Stein L.D., Reed A.M. et al.* Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroid. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2330.

20. *Zulian F., Martini G., Visentin M.T.* Triamcinolone acetonide and hexacetonide treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial // *Arthritis & Rheumatism.* – 2003. P 649.

21. *Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю.* Глюкокортикоиды в ревматологии. – М., 1998.

22. *Picco P., Gattorno M., Buoncompagni A.* 6-Methylprednisolone ‘mini-pulses’: A new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis // *Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library).* – 1996.

23. *Maksimov A.A., Shaikov A.V., Speranskii A.I.* Pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in systemic juvenile rheumatoid arthritis: the results of an open, parallel, controlled, randomized, 12-month study // *Tera-pevticheskii Arkhiv (Cochrane Library).* – 1992.

24. *Silverman E.D., Cawkell G.D., Lovell D.J.* Intravenous immunoglobulin in treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial // *Journal of Rheumatology (Cochrane Library).* – 1994.

25. *Giannini E.H., Lovell D.J., Silverman E.D.* Intravenous immunoglobulin in treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* // *Journal of Pediatrics (Cochrane Library).* – 1996.

26. *Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С.* Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином у больных с системными вариантами ЮРА // *Клиническая медицина.* – 2001. – №2. – С. 26–31.

27. *Takken T., Van der Net J., Helder.* Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis // *PJM (Cochrane Library).* – 1996.

28. *Ortiz Z., Shea B., Suarez Almazor M., Moher D.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis // (Cochrane Library). – 1999.

29. *Hoekstra M., van Ede A.E., Haagsma C.J.* Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases (Cochrane Library). – 2003.

30. *Sulfasalazine* in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study // Arthritis & Rheumatism (Cochrane Library). – 1998.

31. *Gattorno M., Buocompagni A., Faraci M., Picco P.* Early treatment of systemic juvenile chronic arthritis with low-dose cyclosporine A // Clinical & Experimental Rheumatology. – 1. 1983.

32. *Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M.* Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of systemic juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // Rheumatology. 2001.

33. *Fantini F.* Cyclosporin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease): an open pilot prospective study, in Bonorno L: Cyclosporin in Autoimmune Diseases, Rome, 1990, II Pensiero Scientifico Editore, p. 133–142.

34. *Алексеева Е.И.* Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. (Автореферат дис. ... докт. мед. наук). – 2000.

35. *Fantini F., Gerloni V., Gattinara M.* Corticosteroid sparing effect and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic arthritis // Arthritis Rheum 39 (suppl 9): S58-188, 1996.

36. *Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J.* Comparative efficacy of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis // Seminars in Arthritis & Rheumatism (Cochrane Library). – 1993.

37. *Leflunomide* and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications (structured abstract) // (Cochrane Library). – 2000.

38. *Yukiko Kimura, Lisa F. Imundo, Suzanne C. Li.* High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis.

39. *Visa Honkanen, Marjatta Lappi, Leena Koskinen.* Infliximab in the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis.

40. *Gerloni V., Pontikaki I., Desiati F.* Evaluation of disease activity, disability and quality of life in patients with persistently active refractory

juvenile chronic arthritis after one year treatment with monoclonal antitumor necrosis factor- α antibody (infliximab).

41. *Gerloni V., Pontikaki I., Desiati F.* Infliximab in the treatment of persistently active refractory juvenile idiopathic (chronic) arthritis: a short-term pilot study. – 2000.

42. *Blumenauer B., Judd M., Wells G.* In-fliximab for the treatment of rheumatoid arthritis // (Cochrane Library). – 2002.

43. *Ravelli A., Moretti C., Temporini F.* Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // (PubMed).

44. *Gerards A.H., Landeve R.B., Prins A.P.* Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // *Annals of the Rheumatic Diseases* (Cochrane Library). – 2003.

45. *Juvenile* rheumatoid arthritis // EBM Guidelines. – 11.2.2003.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

IgA-нефропатия 118

Артрит ювенильный

идиопатический 213

ревматоидный 211

хронический 213

Астма бронхиальная 36

интермиттирующая 40

легкая интермиттирующая 57

легкая персистирующая 40, 59

персистирующая средней тяжести 40, 60

тяжелая персистирующая 40, 61

Бактериурия 81

асимптоматическая 81

Болезнь

минимальных изменений 115

Шенлейна–Геноха 168

ВИЧ-инфекция 169

Волчанка

лекарственная 168

системная красная 156

Гломерулонефрит

быстро прогрессирующий 114

мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) 114

острый пролиферативный 113

Громерулосклероз фокально-сегментарный 116

Дерматит атопический 17

Дерматомиозит ювенильный 168

- Иммунотерапия аллергенспецифическая 12, 31
- Ингалятор дозированный
 - аэрозольный 48
 - порошковый 48
- Инфекция мочевыводящих путей 81
- Лихорадка 96
 - без видимого очага инфекции 102
- Нефропатия мембранозная 117
- Пиелонефрит
 - острый 81
 - хронический 81
- Пиопневмоторакс 141
- Плеврит метапневмонический 140
- Пневмонии 129
 - ассоциированные с искусственной вентиляцией легких 148
 - внебольничные 144
 - внутрибольничные 148
- Полиартериит ювенильный 169
- Препараты антигистаминные 9
- Пурпура идиопатическая тромбоцитопеническая 169
- Рефлюкс-нефропатия 82
- Рефлюкс пузырно-мочеточниковый 81
- Ринит
 - аллергический 1
 - вазомоторный 5
 - медикаментозный 5
 - острый инфекционный 5
 - острый эпизодический 2
 - персистирующий 2
 - сезонный 2
- Синдром
 - антифосфолипидный первичный 169
 - атопической экземы/дерматита 17, 19
 - Леннокса–Гасто 193
 - нефротический 107

- нефротический стероидчувствительный 109
- нефротический стероидрезистентный 109
- нефротический стероидрезистентный вторично 109
- Уэста 193
- Спазмы инфантильные 193
- Статус
 - астматический 36
 - эпилептический 192, 207
- Судороги фебрильные 181

- Цистит острый 81

- Шкала SCORAD 21, 22

- Экзема атопическая 17
- Эндокардит инфекционный 169
- Эпилепсия 188
 - роландическая 192