

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Руководство для врачей

Под редакцией
А.Д. Царегородцева
В.В. Длина



Москва- 2011

ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии»
Минздравсоцразвития России

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Под редакцией
А.Д. Царегородцева
В.В. Длина



Издательство «Оверлей»

Москва, 2011

УДК 616-008.1:616-092.11:616-092-12
ББК 57.33

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ:

Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Длин
– М.: издательство "Оверлей", 2011 – 513 с.

Современное развитие медицины, особенно широкое внедрение в медицинскую практику достижений генетики, биохимии, визуализирующих методов диагностики позволяет по новому взглянуть на проблему функциональных состояний и заболеваний. Несомненно, что эта проблема наиболее актуальна в детском возрасте, когда еще есть возможность провести профилактические мероприятия и не допустить развития патологических состояний. В руководстве представлены материалы о функциональных состояниях и заболеваниях различных органов и систем. Основная цель настоящей книги – помочь практическому врачу в области раннего выявления различных нарушений функционального состояния организма ребенка для проведения их ранней коррекции, в том числе, с применением адекватных лекарственных препаратов и проведения ранних профилактических мероприятий.

Книга написана ведущими специалистами ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России и предназначена для детских врачей – участковых педиатров, врачей стационаров, специалистов (гастроэнтерологов, нефрологов, кардиологов, аллергологов, пульмонологов и др.), научных сотрудников, сотрудников кафедр, ординаторов, аспирантов, студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

ISBN 978-5-85493-160-1

Подписано в печать 01.09.2011. Бумага офсетная 1.
Печать офсетная. Формат 60х90/16. Тираж 1000 экз.
Издательство «Оверлей», Мос. обл.,
г. Красногорск, ул. Пионерская, дом 1.
Для писем: Москва, 107014, а/я 451

- © ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии»
Минздрав соцразвития России, 2011
- © Царегородцев А.Д., 2011
- © Длин В.В., 2011
- © Оформление: Издательство "Оверлей", 2011

Редакторы:

Царегородцев Александр Дмитриевич — директор ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии», заслуженный врач Российской Федерации, генеральный директор Российской ассоциации педиатрических центров, профессор, доктор медицинских наук.

Длин В.В. — заместитель директора по науке, руководитель отделения наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, исполнительный директор Российской ассоциации педиатрических центров, профессор, доктор медицинских наук.

Авторский коллектив:

Агапов Е.Г. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Бабаян М.Л. — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Балашова Е.Д. — научный сотрудник отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Белозеров Ю.М. — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Белоусова Е.Д. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Бердникова Е.К. — кандидат медицинских наук, врач научно-практического Центра коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Волынец Г.В. — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения гастроэнтерологии Научного центра здоровья детей.

Жихарева Н.С. — врач отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Зевальд С.В. — научный сотрудник отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Ермаков А.Ю. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Игнатова М.С. — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант отделения наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, заслуженный деятель науки РФ.

Кешишян Е.С. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста и руководитель научно-практического Центра коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Кобринский Б.А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Медицинского центра новых информационных технологий Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Крапивкин А.И. — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Леонтьева И.В. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Магомедова Ш.М. — кандидат медицинских наук, Республиканская детская больница, г. Махачкала.

Мартынова Е.Н. — научный сотрудник отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Мархулия Х.М. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Мачевская О.Е. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Мизерницкий Ю.Л. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Новиков П.В. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Овсышер И. — профессор Университета Бен Гурион, Медицинский центр Сорока (Израиль).

Османов И.М. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Пампура А.Н. — доктор медицинских наук, руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Погомий Н.Н. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Рачкова Н.С. — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Ружицкая Е.А. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Сухоруков В.С. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИЛ общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Тренева М.С. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Хавкин А.И. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Харламов Д.А. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Цыпленкова С.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Чусляева А.А. — научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Школьников М.А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Юрьева Э.А. — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	9
ГЛАВА 1. КОНТИНУУМ ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ ЗДОРОВЬЯ <i>А.Д. Царегородцев, Б.А. Кобринский, А.И. Крапивкин</i>	11
ГЛАВА 2. ДИАТЕЗЫ <i>Б.А. Кобринский, Е.А. Ружицкая, В.С. Сухоруков</i>	39
ГЛАВА 3. ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫЙ ДИАТЕЗ И ТКАНЕВАЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ <i>В.С. Сухоруков</i>	54
ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ <i>П.В. Новиков</i>	74
ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ <i>Е.С. Кешишян, Х.М. Мархулия, Е.Д. Балашова, Е.К. Бердникова, Е.Н. Мартынова, С.В. Зевальд</i>	102
ГЛАВА 6. ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ <i>Е.Д. Белоусова</i>	127
ГЛАВА 7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ <i>Д.А. Харламов, О.Е. Мачевская</i>	157
ГЛАВА 8. ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ <i>А.Ю. Ермаков</i>	198
ГЛАВА 9. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ <i>А.И. Хавкин, Н.С. Рачкова, М.Л. Бабаян</i>	210
ГЛАВА 10. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА <i>А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева, М.Л. Бабаян</i>	222
ГЛАВА 11. ДИСФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ <i>А.И. Хавкин, Г.В. Вольнец, М.Л. Бабаян</i>	234

ГЛАВА 12. ЗНАЧЕНИЕ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ <i>А.Н. Пампура, А.А. Чуслева, Н.Н. Погомий, М.С. Тренева</i>	249
ГЛАВА 13. ОКСАЛАТНЫЙ ДИАТЕЗ. ОКСАЛАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ <i>В.В. Длин, И.М. Османов, М.С. Игнатова, Э.А. Юрьева</i>	268
ГЛАВА 14. УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ. МОЧЕКИСЛЫЙ ДИАТЕЗ <i>В.В. Длин, И.М. Османов, М.С. Игнатова, Э.А. Юрьева</i>	287
ГЛАВА 15. ЭНУРЕЗ У ДЕТЕЙ <i>В.В. Длин, Е.Г. Агапов</i>	306
ГЛАВА 16. НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ <i>Е.Г. Агапов, В.В. Длин</i>	319
ГЛАВА 17. БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ <i>Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпенкова</i>	332
ГЛАВА 18. ИЗОЛИРОВАННЫЙ ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА <i>Ю.М. Белозеров, Ш.М. Магомедова</i>	354
ГЛАВА 19. ВЕГЕТО-СОСУДИСТАЯ ДИСТОНИЯ <i>И.В. Леонтьева</i>	373
ГЛАВА 20. ВАЗО-ВАГАЛЬНЫЕ ОБМОРОКИ <i>И.В. Леонтьева</i>	388
ГЛАВА 21. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ <i>И.В. Леонтьева</i>	416
ГЛАВА 22. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ <i>И.В. Леонтьева</i>	449
ГЛАВА 23. БЕССИМПТОМНЫЙ ФЕНОМЕН ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА У ДЕТЕЙ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА <i>И. Овсышер, М.А. Школьникова</i>	489

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние 10 лет отмечается активное развитие медицинской науки, разрабатываются и внедряются в практическое здравоохранение новые диагностические технологии, используются новые эффективные лекарственные препараты, в результате, заболевания у детей рано распознаются и в лучшую сторону меняется их прогноз. Для раннего выявления заболеваний у детей и их своевременной терапии разрабатываются новые алгоритмы диагностики, лечения и профилактики. Возможности современной педиатрии позволяют диагностировать болезни на самых ранних стадиях, когда их клинические и морфологические признаки еще не успели развиться в полной мере.

В связи с этим в последние годы в педиатрии актуализировались понятия «функциональные состояния» и «функциональные заболевания». Следует отметить, что сегодня неоднозначно трактуются важные для педиатрии термины: функциональное состояние, функциональное заболевание, пограничное состояние. Нам представляется, что под понятием функциональные состояния следует понимать функциональные, чаще обратимые, отклонения, не имеющие выраженных клинических проявлений болезни, выявить которые возможно только при проведении специального обследования, прежде всего, с использованием различных нагрузочных тестов. Функциональными заболеваниями следует считать состояния, характеризующиеся незначительным нарушением функции какого-либо органа или системы, которое не сопровождается диагностически значимыми морфологическими изменениями, а обусловлен нарушениями нервной и/или гуморальной регуляции и имеет определенную, часто неспецифическую, клиническую симптоматику. Диагноз «функциональное заболевание» возможен только после всестороннего обследования пациента и исключения заболеваний, сопровождающихся наличием клинических и патоморфологических признаков в каком-либо органе или системе (сердечно-сосудистая, мочевыделительная, органов пищеварения и т.д.).

ПРЕДИСЛОВИЕ

С другой стороны, при формировании хронических болезней так же подчас отсутствуют четкие границы между здоровьем и патологией и в какой-то период времени в большинстве случаев наблюдается пограничное (предболезненное) состояние — когда есть морфологический субстрат заболевания, а клинические проявления болезни малозаметны.

Основная цель данного руководства заключается в повышении грамотности врача по функциональным состояниям и заболеваниям у детей для своевременного проведения мероприятий по профилактике болезни и ее хронизации у детей.

В создании руководства приняли участие специалисты, работающие в различных областях педиатрии — неонатологии, аллергологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, кардиологии, нефрологии, генетики, лабораторной и молекулярно-генетической диагностики и др.

Авторский коллектив надеется, что данное руководство для врачей, содержащее современные данные по ряду сложных вопросов функционального состояния и заболевания будет полезной для детского врача и поможет предупредить развитие хронических форм заболеваний, снизить уровень детской инвалидности и смертности.

Профессор А.Д. Царегородцев
Профессор В.В. Длин

Глава 1. КОНТИНУУМ ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ ЗДОРОВЬЯ

Концепция континуума (от лат. *continuum* – непрерывный) переходных состояний, определяющих здоровье и болезни развивающегося организма, свидетельствует об отсутствии четких границ между нормой и патологией [13]. В зависимости от состояния при рождении, наследственного предрасположения и взаимодействующих факторов риска различной природы, формируются понятия: норма (норма реакции) – функциональные отклонения (“немые” структурные изменения, не имеющие клинических проявлений, или обратимые функциональные отклонения) – пограничные (предболезненные) состояния – хронические заболевания – стойкие нарушения функций и/или анатомических структур организма, приводящие к инвалидности, которые, в случае поступательного развития этого процесса, ведут к утрате здоровья (рис.1). В соответствии с этой концепцией уровень здоровья (жизнеспособности) определяет место индивидуума на «кривой» переходных состояний организма, начиная с пренатального периода (рис.2). С учётом современных достижений лабораторной диагностики мониторинг промежуточных состояний от здоровья до болезни должен включать метаболический профиль пациентов [53]. Это позволит уже в детском возрасте, на основе биомаркеров, выявлять пациентов с предрасположенностью к болезням, определять изменения в период пограничных с болезнями состояний или на этапе ранних проявлений.

Соответственно, концепция интегрального риска, по Ю.Е. Вельтишеву [6], обосновывает проведение долгосрочного (начиная с антенатального периода) наблюдения за здоровьем детей, составляющих контингент повышенного риска. Как антитеза утрате здоровья, на компенсирующей роли психосоциальных факторов в развитии ребенка основана гипотеза континуума предупреждения потерь [52].

В связи с тем, что переход от одного состояния к другому в процессе развития плода и ребенка определяется воздей-

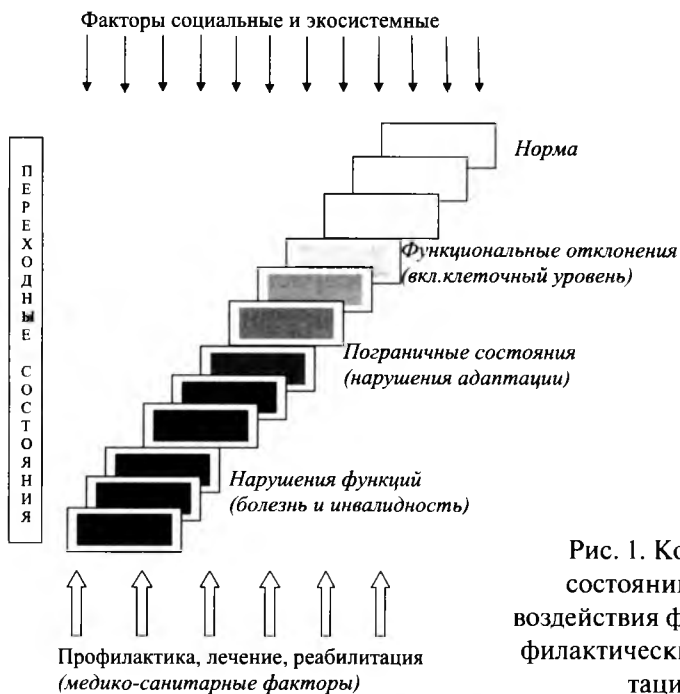


Рис. 1. Континуум переходных состояний здоровья в условиях воздействия факторов риска и профилактических (лечебно-реабилитационных) мероприятий



Рис. 2. «Кривые» переходных состояний здоровья в различные периоды жизни

ствиями окружающей микро- и макросреды в анте-, интра- и постнатальном периодах жизни, это должно учитываться при решении вопроса о критериях биологического созревания детей, в проблеме адаптации организма к условиям окружающей среды. Из этого следует также необходимость динамического прогноза или репрогноза формирования хронических заболеваний, являющихся по своей природе мультифакториальными, то есть реализующимися при сочетании наследственной и средовой компонент. Не случайно, наряду с взаимодействием генов внутри локальных сетей (ген-генные взаимодействия) и между генными сетями, представляющими собой сочетания аллельных вариантов различных генов (интегральные взаимодействия), под понятием адаптивного взаимодействия предлагается понимать связи между генными сетями и факторами внешней среды [2].

Многие патологические процессы характеризуются метаболическими нарушениями на различных уровнях, среди которых в последнее время особое внимание уделяется клеточному энергообмену. Так, энергодефицитный диатез отмечается при различных слабо выраженных проявлениях задержки психического и физического развития, а пониженные адаптационные возможности при скрытом энергодефиците могут способствовать рецидивам хронических заболеваний [27]. То есть энергодефицитный диатез, являющийся скрытой формой относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма, видоизменяет характер течения различных заболеваний.

В целом, многообразные варианты конституционального предрасположения или диатезы [5] проявляются разнообразными функциональными состояниями. В рамках общей концепции переходных состояний организма диатезы можно определить как варианты нормы реакции организма с размытым переходом к функциональным изменениям (метаболическим, как следствие электрофизиологическим) и пограничным

состояниям. При этом следует иметь в виду, что речь идет об унаследованной норме реагирования организма, то есть о пределах модификационной изменчивости признака или о специфических типах реакций в ответ на меняющиеся условия среды. Поэтому, хотя среда и определяет направление изменений, однако только в рамках конституции конкретного индивидуума. Соответственно этому, понятие здоровья должно включать состояние функциональных резервов, степени функциональной адаптации и компенсации. Дети, у которых имеется большее разнообразие генетических вариантов белков, ферментов, других биополимеров, будут более адаптированы и, соответственно, менее восприимчивы к заболеваниям, тогда как другие, наоборот, могут составлять группу риска по хронизации патологического процесса.

Наряду с общей концепцией континуума переходных состояний организма существуют частные концепции по отдельным состояниям и классам болезней, некоторые из которых рассмотрены ниже.

Генетическая основа континуальности реакций организма.

Выяснение функций генов человека в процессе реализации международной программы «Геном человека», привело к появлению нового понятия и термина – функциональная геномика. Функциональная активность генома увеличивается в онтогенезе по мере развития гностических функций и страдает при их нарушении (например, при наследственно обусловленной умственной отсталости). Тот факт, что в процессе онтогенеза в клетках мозга увеличивается количество белков – маркеров активно работающих генов, усложняется набор белков хроматина, повышается уровень энзиматической модификации ДНК и транскрипционное разнообразие РНК, указывает на увеличение экспрессии генома в ходе индивидуального развития. РНК и комплексы РНК-пептид строго специфичны для каждого органа, каждого вида клеток на каждой стадии развития организма [8]. Это характеризует переходные состояния в развитии мозга.

В основе аллергических, аутоиммунных и онкологических болезней лежит конституциональная иммунная недостаточность. Дети с лимфатико-гипопластическим диатезом, являющиеся носителями аллеля TNFA2 (в отличие от носителей аллеля TNFA1) более устойчивы к инфекционным заболеваниям, как это было отмечено В.В. Трошиной в Открытой дискуссии по актуальным проблемам педиатрии в 2007 году. Определенные наследственные вариации локусов антигенов тканевой совместимости HLA DR, DQ определяют предрасположенность к заболеваниям аутоиммунной природы. Несколько мутантных генов выявлено при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Неблагоприятные сочетания аллельных вариантов в одной или нескольких генных сетях лежат в основе проявления атеросклероза (в том числе раннего), ишемической болезни сердца, диабета, бронхиальной астмы, опухолей. Предрасполагают к мультифакториальным заболеваниям функционально неполноценные аллельные варианты генов, к которым относятся как гены-“триггеры”, обеспечивающие биохимические реакции, так и гены клеточных рецепторов, определяющие поступление веществ в клетки [2].

Для атопического дерматита и астмы обнаружены сцепления с одними и теми же регионами на хромосомах 13q12-14 и 5q31-33 [35]. Мутации филагриновых генов идентифицированы как сильный предрасполагающий фактор для атопического дерматита [51, 46]. Филагриновый ген кодирует профилагрин, высокофосфорилированный протеин, найденный в кератогиалиновых гранулах в гранулированном слое наружного эпидермиса, хотя механизмы, через которые филагриновые мутации влияют на формирование аллергического ринита и астмы остаются неизвестны. Однако, учитывая, что генетическая компонента предрасположенности к бронхиальной астме формируется, скорее всего, несколькими основными, возможно кодоминантно действующими генами, эффекты которых в свою очередь ассоциированы с большим числом других генов-модификаторов (подтверждено сцепление с ло-

кусами 5q31-33, 6p23-21, 11q13, 12q15-24.1, 13q12-22, кроме того, геномный скрининг установил еще около 10-15 хромосомных участков, сцепленных с бронхиальной астмой [1]), можно предположить что филагриновые мутации являются одним из модифицирующих эффектов.

Генетическая программа онтогенеза уже в раннем периоде формирует многочисленные «окна чувствительности» для внешних воздействий и в значительной степени модифицируется этими внешними средовыми воздействиями. Показана возможность формирования толерантности к аллергенам при включении в рацион питания белков арахиса на первом году жизни детей [45]. В этом исследовании значение генетических и социальных факторов было практически нивелировано путем сравнения двух групп еврейских детей — из Великобритании и Израиля, что позволило исключить различия в национальном составе при сходном социальном статусе.

Необходимо учитывать, что индивидуумы каждой популяции подразделяются по характеру ответных реакций на гипо-, нормо- и гиперчувствительных в отношении конкретных агентов как на уровне различий конституционального характера (полигенной природы), так и на уровне метаболизма попадающих в организм чужеродных веществ. В настоящее время уже не вызывает сомнения наличие индивидуальной токсико-генетической чувствительности к воздействию факторов внешней среды (в том числе фармакологических препаратов), определяемой большим числом генов и генных семейств, которые контролируют синтез ферментов, ответственных за состояние системы детоксикации ксенобиотиков, поступающих в организм. Длительное воздействие небольших (допороговых) доз ксенобиотиков или радиации увеличивает вероятность развития связанных с ними заболеваний (врожденные пороки, опухоли, гемобластозы и др.), особенно при сочетании с другими факторами риска или вследствие изменения функции «нейтральных» («молчащих») генов. Как следствие воздействия малых доз радиации имеет место нестабильность генома.

С позиций этноэкологии можно видеть, что состояние здоровья населения в конкретном ареале находится в сильной зависимости от биологических особенностей конкретной популяции (субпопуляции) и факторов окружающей среды, что было чётко показано при изучении коренного и мигрировавшего населения Северо-Востока России, где был отмечен генетически обусловленный феномен «отбора на патологию» [24]. Специфическое распределение ряда генетических маркеров в отношении неспецифических хронических заболеваний у коренных жителей обеспечивает их адаптированность к конкретным экологическим условиям. В то же время, закономерные ассоциации изменчивости частот многих генов от перемены климатических характеристик служат подтверждением экогенетических взаимодействий. У коренных народностей Сибири имеет место и специфическое распределение антигенов системы HLA [28]. Ярко выраженным генетическим полиморфизмом и функциональными различиями (нормой реакции) генотипов в пределах каждой отдельной системы характеризуются системы ферментных и других белков. Характерной особенностью эндемичного полиморфизма является наличие особых аллелей или гаплотипов, ограниченных распространением в крупных этноантропологических группах, проживающих в конкретных ареалах [25]. Среди них можно назвать гаплотип митохондриальной ДНК (mtDNA). В связи с этим особое значение приобретает изучение групп детей с различными конституциональными особенностями, мигрирующих в регионы с резко отличающимися (контрастными) климатическими условиями (не только крайнего севера, но и юга), где только определенная часть из них может относительно легко адаптироваться с учётом их генетического полиморфизма.

Клеточный уровень.

Между здоровьем и болезнью существует бесконечное число промежуточных ступеней, что особенно заметно, если рассматривать происходящие в организме проявления на клеточном и молекулярном уровне. Обмен веществ и энергии, являющийся

основой жизнедеятельности организмов, носит индивидуальный характер и определяется степенью зрелости детского организма, его энергетическим своеобразием. Возрастные аспекты энергетического обмена, изменения митохондрий, которые способны вызвать сложную цепь патологических процессов на уровне клетки, играют важную роль в функционировании организма ребенка в целом. При оценке обмена веществ и энергии необходимо учитывать основные биохимические процессы, связанные с митохондриями: окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, регуляция внутриклеточного распределения кальция, образование стероидов. В митохондриях интегрированы пути катаболизма белков, жиров и углеводов, осуществляются основные энергетические процессы.

Разные органы и ткани в различной степени зависят от митохондриальной активности. Наиболее «энергезависимой» является центральная нервная система, затем сердечная и скелетная мышечная ткань, почки, эндокринные железы и печень [58]. В процессе онтогенеза метаболическая чувствительность может варьировать в одной и той же ткани [42]. С возрастом чувствительность тканей к действию митохондриальных ингибиторов значительно повышается, что можно наблюдать в отношении некоторых отделов мозга [38]. При биологическом старении происходит снижение тканевого потребления кислорода и базальных уровней метаболизма, в частности, окислительного фосфорилирования [54, 37].

«Фенотип» клетки предопределяется соотношением нормальных и мутантных mtДНК. При превышении порога (минимальном критическом числе изменений mtДНК) происходит нарушение энергетики и возникают определенные клинические изменения. На пороговый эффект влияют возраст пациентов и различные факторы, наиболее значимыми из которых являются энергетические потребности конкретных тканей и органов, а также их чувствительность к нарушениям окислительных процессов. Пороговый эффект «митохондриальной недостаточности» мышц и мозга наиболее низкий.

Изменения показателей «энергетического фона» метаболизма, в сравнении со среднестатистическими показателями, можно наблюдать и у относительно здоровых лиц. В работе А.Д. Царегородцева и В.С. Сухорукова [31] было выдвинуто положение о наличии различных типов индивидуального энергетического статуса организма и о существовании скрытой формы относительной недостаточности цитоэнергетического статуса организма — «энергодефицитного диатеза», что можно рассматривать как энергодефицитный континуум переходных состояний.

При энергодефицитном диатезе у детей наблюдаются вегетативные дисфункции, изменения со стороны соединительной ткани, нарушения заживления ран (склонность к келоидному типу рубцевания), повышенная частота ОРВИ. Часть из них может быть обусловлена скрытыми нарушениями клеточной энергетики в раннем периоде развития с последующим прогрессированием на фоне различных заболеваний (вариант переходных состояний). Для пациентов с энергодефицитным диатезом характерно своеобразное клиническое течение многих заболеваний.

Р.П. Нарциссовым и соавт. [20] предложена шкала “здоровья”, основанная на оценке функциональной активности митохондриальных клеток. Морфометрическими методами было показано, что функциональная активность митохондрий лимфоцитов у детей с митохондриальными болезнями достоверно снижена по сравнению со здоровыми детьми. Индекс “здоровья” у больных детей ниже на 11 – 23% по сравнению со здоровыми детьми.

Различные идентифицируемые изменения митохондрий, которые можно рассматривать как клеточный переходный уровень, проявляются по разному в различных тканях, в различные сроки и в разных условиях окружения (митохондрий или организма в целом). Нарушения клеточного энергообмена, в основе которого лежит митохондриальная недостаточность, сопровождаются широким спектром клинических проявлений, зависящих от степени вовлеченности органов и тканей в патологический процесс, — от

умеренного повышения утомляемости до тяжелых энцефалопатий и полиневропатий при поражении нервной системы [7].

Определение скрытых изменений цитоэнергетики имеет важнейшее значение для доклинической диагностики многих патологических состояний. В то же время обнаруживаются все новые клинически проявляющиеся формы митохондриальной патологии. Как можно видеть, картины патоморфологических изменений мышц в группе с различными митохондриальными синдромами (MERRF, MELAS, Кернса-Сейра, клинически недифференцированными миоэнцефалопатиями) демонстрируют циклически сменяющиеся этапы структурно-функциональных нарушений: “деструктивно-дистрофические”, “регенераторно-дистрофические” и “стромальные” [26]. Выраженность патоморфологических изменений коррелирует с возрастом больных. Эти данные служат ещё одним подтверждением непрерывности переходных состояний организма.

Морфологический уровень.

Данная ступень переходных состояний может быть прослежена для различных органов и систем организма. Малые аномалии развития, выявляемые при эхокардиографии [11], занимают в континууме переходных состояний промежуточное положение от здоровья, через функциональные отклонения и пограничные состояния, к заболеваниям и порокам развития. Такие малые аномалии сердца, имеющие мультифакториальный генез с высоким вкладом средовой компоненты, являются морфологической основой функциональных изменений сердечной деятельности. Как показано [12], дети с более высоким уровнем кардиальной стигматизации имеют более низкие показатели физического развития и функционального состояния, чем дети с минимальным и пороговым уровнями. Выраженность изменений нарастает с увеличением числа сердечных микроаномалий.

Многие нарушения сердечно-сосудистой системы формируются в раннем детстве на фоне перинатальной патологии и при последующем прогрессировании могут приводить к тяжелым из-

менениям со стороны миокарда и проводящей системы сердца. На основе клинических и экспериментальных данных выдвинуто предположение о связи перинатальной патологии с изменением темпов созревания организма ребенка, что неизбежно затрагивает процессы морфофункциональной дифференцировки вегетативных центров, ответственных за регуляцию метаболизма миокарда и сердечного ритма [17].

Морфологический континуум кортикальных дисплазий включает переходы от микродисгенезий, совместимых с нормальным интеллектуальным и двигательным развитием, до тяжелых пороков развития коры головного мозга, определяющих резистентность эпилепсии к антиконвульсантам при детском церебральном параличе [3].

Для оценки митохондриальной недостаточности одной из основных проблем является сочетание полисистемности поражения и выраженного тканевого полиморфизма [48]. Возможна и компенсация недостаточности клеточного энергообмена, до практически полной, при значительном увеличении количества митохондрий (своего рода аутокомпенсация). В этих случаях, при проведении морфологической диагностики биоптатов скелетной мышцы, выявляется феномен «рваных красных волокон» (ragged red fibers – RRF), представляющих собой структурно сохраненные мышечные волокна, имеющие аномальные скопления митохондрий.

Функционально-нозологический уровень.

Последовательный «переход» одних заболеваний в другие наблюдается при различной патологии. Скрытые или слабовыраженные нарушения метаболизма могут проявляться клиническими признаками различных патологических состояний. Прежде всего это наблюдается в периоды критического развития систем метаболизма ребенка. Поэтому большое значение имеет разработка прогностических маркеров таких нарушений [31]. В качестве примера можно привести изучение диагностической ценности определения уровня лептина и его рецепторов [49]. Со-

держание этих веществ в крови коррелирует с возрастом и является одним из факторов, влияющих на половую дифференцировку, половое созревание, регуляцию энергообмена и отягчающих критическое состояние соматического развития.

Обратимся теперь к некоторым последовательно сменяющим друг друга заболеваниям, имеющим общую природу.

Рассмотрим вначале проблему атопии. Прогрессирование от атопического дерматита к аллергическому риниту и к астме известно как атопический марш. Генетические и средовые данные внушают мысль, что дефект целостности в эпителиальном барьере может способствовать началу атопического дерматита и продвижению атопического марша [56]. Как правило, именно атопические дерматиты являются клинической манифестацией аллергических болезней. Дальнейшая типичная последовательность — это пищевая аллергия, риниты и астма, которые развиваются в определенные возрастные периоды; некоторые сохраняются на протяжении лет, в то время как другие могут стихать с возрастом. Возможно, генетические факторы детерминируют меру связи IgE в пуповинной крови с другими биомаркерами, которые могут быть предикторами аллергических болезней в последующем при воздействии факторов загрязнения окружающей воздушной среды во время беременности [47]. На рис.3 представлено движение атопического марша [34]. Исходя из этого, можно, по-видимому, говорить о бронхиальной астме как «конечном пункте» различных аллергических состояний и заболеваний в условиях воздействия на ребенка множества алергизирующих факторов окружающей среды.

Компьютерный мониторинг мультифакториальных заболеваний позволяет осуществлять оценку многообразных негативных воздействий, которые могут проявляться в разное время и в разных формах [30]. «Маркерами» экологического неблагополучия для оценки ближайшего эффекта негативного воздействия химических факторов окружающей среды, могут быть, например, аллергические заболевания. Следует иметь в виду и то, что

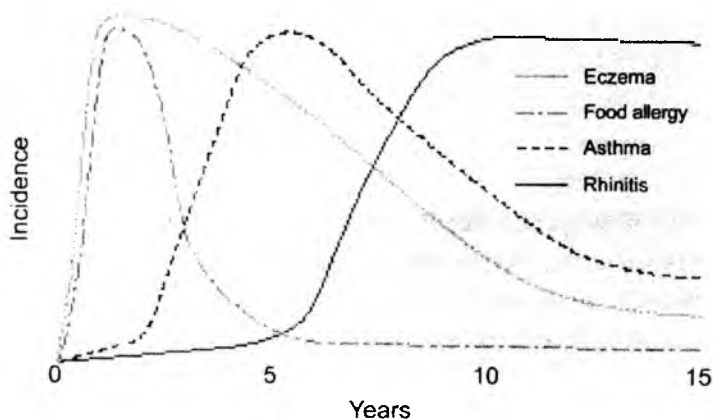


Рис. 3. Атопический марш (по Barnetson R.S., Rogers M., 2002)

ряд химических веществ может способствовать сенсibilизации организма, создавая специфически «благоприятный иммунологический фон» для действия аллергенов. В терминах концепции континуума это переходные формы — от сенсibilизированности, являющейся пограничным состоянием, через кожный аллергоз, к респираторным формам аллергии.

Такое развитие событий определяет повышенное внимание к детям с атопией, клиническое многообразие которой может быть объяснено различной степенью наследственного предрасположения, индивидуальными особенностями нервной системы и биохимических процессов, протекающих в организме ребенка, а также отличиями в характере и сроках воздействия средовых факторов. По мнению И.М. Воронцова и О.А. Маталыгиной [9] как состояние «стартовой» сенсibilизации у детей раннего возраста следует рассматривать пищевую аллергию, являющуюся возрастзависимой аномалией конституции, на фоне которой повышается чувствительность к действию аллергенов других групп, тем более, что она может формироваться еще в период внутриутробного развития [10]. Имеются доказательства, что приблизительно у 75% маленьких детей с тяжелым атопическим дерматитом в дальнейшем развивается аллергический ринит и у более 50% астма [50]. Риск развития астмы повышается в случае, если атопиче-

ский дерматит в раннем возрасте был тяжелый и сопровождался многократной IgE-зависимой сенсибилизацией [44]. Хотя предрасположенность к IgE-опосредованному ответу на антигены может и не вызывать особых реакций, а бронхиальная гиперреактивность на воздействия некоторых факторов внешней среды может быть и конституциональным признаком, не связанным с патологией [36, 55]. Наиболее адекватно объясняет наследование бронхиальной астмы мультифакториальная модель, в которой генный комплекс обеспечивает передачу предрасположенности к развитию болезни, реализация которой возможна лишь при воздействии неспецифических экзогенных или эндогенных факторов. Известны группы генов, ответственные за контроль аллергической сенсибилизации и общий уровень IgE (гены атопии), за лабильность бронхов (гены бронхиальной гиперреактивности) и гены эозинофильного воспаления [19].

Континуальный подход нашёл широкое отражение в изучении нервно-психической сферы. Учитывая, что многие формы психопатологии связаны с девиациями формирования нервной системы на ранних этапах онтогенеза, детекция изменений в репертуарах циркулирующих антител может быть особенно важна у детей раннего возраста. Оценка содержания некоторых молекулярных факторов, регулирующих постнатальное развитие нервных клеток, их отростков и установление синаптических контактов свидетельствует, что по крайней мере у 40% новорожденных, имевших существенные отклонения в содержании изучаемых молекул, признаки неблагополучия со стороны ЦНС обнаруживались в первые месяцы или годы жизни. Это может служить основой для выявления детей группы повышенного риска развития нервно-психических заболеваний, имеющих функционально скомпенсированные изменения, не достигшие стадии клинических проявлений, то есть детей в состоянии предболезни [21]. И.А. Марценковским описан континуум состояний от психического и физического истощения до хронической слабости и астенической несостоятельности. В группе детей с высоким (43,3%)

уровнем психоневрологических расстройств было обнаружено, что около 20% пограничных психических нарушений, проявляющихся у подростков 13-14 лет, впоследствии приобретают хронический характер [18]. Среди генетически детерминированных нарушений нервно-психического развития удельный вес болезней клеточной биоэнергетики составляет 8% [29].

Конституциональное предрасположение, на которое обращали внимание П.Б. Ганнушкин, Э. Кречмер и другие психиатры, позволяет использовать такое понятие как психопатический диатез. В отношении шизофрении А.В. Снежневским [23] были введены понятия *posos* (континуум процесса развития) и *pathos* (переходные состояния, отражающие различные уровни изменения), включая диатезы, характеризующиеся своеобразными реакциями на физиологические раздражения – предрасположенностью к некоторым заболеваниям, проявляющейся более или менее выраженными патологическими изменениями. С. Берковичем в 1987 г. была выдвинута гипотеза нейробиологического континуума, согласно которой генерализованные идиопатические эпилепсии представляют собой патологический процесс, характеризующийся переходом одной формы в другую. Однако в предложенной гипотезе рассматривался ограниченный круг эволюционирующих нозологических форм: детская абсансная эпилепсия, ювенильная абсансная эпилепсия, ювенильная миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с приступами *grand mal* пробуждения. В то время как континуум эпилепсий должен рассматриваться более широко, учитывая генные дефекты, детерминирующие развитие ряда картированных форм (ювенильная миоклоническая эпилепсия, аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами и др.), и включать как состояния, предшествующие развитию эпилепсии (неонатальные судороги, фебрильные судороги), так и возрастную эволюцию заболевания [14], что соответствует общей концепции континуума переходных состояний здоровья. Возможность развития у индивидуума различных эпилептических синдромов в разные возраст-

ные периоды обусловлена возраст-зависимой экспрессивностью генетической предрасположенности к судорогам, которая определяется взаимодействием факторов риска, структурными и биохимическими особенностями развивающегося мозга, процессов его созревания [43]. Анализ литературы и исследования, проведенные сотрудниками Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, позволили сформулировать концепцию континуума судорожных состояний и эпилепсий [14], включающую следующие переходные стадии: функциональные изменения (эпилептические паттерны на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений) и «немые» структурные изменения мозга – пограничные судорожные состояния (неонатальные и фебрильные судороги) – эпилепсия в стадии компенсации (полный контроль приступов при отсутствии нервно-психических и интеллектуальных нарушений) – эпилепсия в стадии декомпенсации (невозможность полного контроля приступов). Наличие паттернов судорожной активности на ЭЭГ повышает риск возникновения эпилепсии под влиянием физических или инфекционных факторов (черепно-мозговая травма, нейроинфекция). Широкий спектр изменений характерен для эпилепсии при детском церебральном параличе – от доброкачественных форм с поздним началом, редкими приступами и нормальным интеллектом до «катастрофических» форм синдрома Веста с ранним началом, частыми приступами и умственной отсталостью [3]. Исходя из этого, подход к эпилепсии с позиции континуума переходных состояний позволяет определить стадии эпилептического процесса и обосновать последовательность лечебно-профилактических мероприятий, ориентированных на предупреждение инвалидности ребенка.

“Цепочка” истерических состояний представлена следующим образом: “здоровый истерик” – акцентуированная – невротическая – препсихопатическая – психопатическая личность (рис.4). В клиническом плане истерия как самостоятельная нозологическая единица представляет собой плавный переход от непатологических (“аклинических”) и малодифференцирован-



Рис.4. Классификация переходных истерических состояний (по Семке В.Я., Белокрыловой М.Ф., 2006)

ных, слабо выраженных форм патологии (психогенные, характерологические реакции) к стойким, конституционально обусловленным состояниям [22].

Разнообразные функциональные изменения проводящих путей сердца отмечаются уже в самые ранние периоды жизни детей. М.А. Школьникова [32] отмечает, что нарушения функции синусового узла встречаются у 9% новорожденных и 45% здоровых подростков. При этом далеко не всегда удаётся выявить цепочку нарастающих изменений, тем более, что у детей нарушение сердечного ритма нередко протекает бессимптомно и в 40,5% случаев является случайной находкой.

Количественная оценка здоровья должна строиться на основе определения относительного вклада различных признаков, с учетом переоценки их роли (удельного веса) с возрастом, при совокупном влиянии на формирующийся и развивающийся организм ребенка. Так, при различных видах аритмий и заболеваниях сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста выявлены особенности заболевания и на основе математического анализа выведен критерий, характеризующий аритмогенную активность миокарда. Для прогнозирования возникновения нарушений ритма сердца у этой возрастной группы предложен комплекс информативных признаков, по-

лученный с применением метода искусственной нейронной сети. Выделены показатели, имеющие прогностическое значение для развития и течения нарушений ритма сердца: анатомические (толщина межжелудочковой перегородки, миокардиальный стресс левого желудочка), электрофизиологические (эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, тип проведения через атриовентрикулярный узел, максимальный вектор зубца Т), вегетативного тонуса, особенности жалоб и анамнеза. Их включение в дискриминантную модель позволяет вычислить интегральный прогностический показатель, характеризующий аритмогенную готовность миокарда [16]. Динамическая оценка способствует выявлению функциональных изменений и прогнозированию возможных осложнений с учетом состояния различных органов и систем.

Различными исследователями отмечаются особенности здоровья детей, проживающих в условиях Крайнего Севера, поскольку коренное население и мигранты нередко принципиально отличаются по образу жизни, а также по уровню природных и приобретенных адаптационных способностей к природным условиям. Различия имеют место как внутри “северной” популяции, так, в особенности, при сравнении с детьми, проживающими в других регионах России. По нашим данным, дети Крайнего Севера болеют в 2,5 раза чаще по сравнению с детьми других климато-географических регионов страны. Под влиянием неблагоприятных экологических факторов происходит отставание возрастного развития иммунной системы на 2 – 5 лет. У каждого пятого ребенка отмечается дефицит массы тела.

Континуум переходных состояний развития детского организма.

Континуум переходных состояний развития детского организма (физиологических параметров и степени психологической и социальной зрелости в контексте взаимоотношений ребенка с окружающей средой) включает как варианты нормы, так и пограничные состояния. В целом потенциал здоровья (как совокупность полного физического, душевного и социального бла-

госостояния в трактовке ВОЗ) предполагает оценку развития поведенческих реакций, восприятия моральных, культурных и социальных ценностей семьи [40].

Развитие ребенка — формирование двигательных, речевых, познавательных, эмоциональных, социальных и других навыков, исходно определяемых генетическими факторами, — происходит в результате взросления при каждодневном взаимодействии с окружающей микро- и макросредой. В тех случаях, когда воздействия факторов среды являются неадекватными, дети очень часто не могут реализовать полностью свой генетически обусловленный потенциал по познавательному, социальному и поведенческому развитию.

Концепция переходных состояний развития подразумевает динамику изменения навыков и способности к функционированию. В отличие от роста, характеризующегося количественно выражаемыми показателями, психомоторное и последующее психо-физическое развитие определяется качественными изменениями, которые далеко не всегда можно измерить в каких-либо определенных единицах. Ребенок эволюционирует в направлении от становления умственных способностей к познанию мира и формированию личности в процессе приобретения им конкретных знаний и навыков, являющихся результатом собственного опыта. Фундамент, заложенный в ранние годы, часто предопределяет будущее приспособление человека к жизни.

Задержка физического развития в раннем детском возрасте, связанная с отставанием в познавательном и психомоторном развитии, приводит к недостаточному интеллектуальному развитию в последующие возрастные периоды и плохим результатам в школе. Наиболее уязвимыми являются два периода — внутриутробный и от 6 месяцев до двух лет жизни, когда ребенок перестает зависеть только от грудного молока и переходит на режим питания семьи [39].

В раннем возрасте осуществляется не только физиологическая адаптация к новой окружающей среде, но и формируется

самосознание ребенка, он начинает осознавать себя как зависимое, но отдельное существо. В течение первого года жизни происходит развитие зачаточных форм социального взаимодействия (определение знакомого и незнакомого), формируется чувство привязанности к другим людям посредством исследования окружающей обстановки, появляются навыки понимания и контроля окружающего физического мира.

Последовательность переходных состояний развития ребенка предсказуема, но время появления навыков зависит от индивидуума, его персонального темпа их приобретения.

Как известно, генетический потенциал развития анатомических структур мозга не полностью реализуется при рождении, они продолжают формироваться до 6-летнего возраста. Постнатальное развитие мозга определяется уже не только генами, но и воздействием стимулов внешней среды. Внешняя стимуляция влияет на процессы созревания посредством, по крайней мере, трех механизмов:

- способствуя постепенному формированию сложной системы разветвлений дендритов, обеспечивающих контакт между нервными клетками;
- повышая степень васкуляризации определенных анатомических структур, в частности, центров связанных со зрением;
- ускоряя процесс образования миелинового слоя и непосредственно влияя на проводимость нервных волокон.

Поэтому очень важно присутствие в окружающей ребенка обстановке зрительных и слуховых раздражителей, а оптимальным является сочетание с тактильным контактом, помогающим ребенку освоиться во внешней среде и ощутить ее реальность. Подобные действия являются необходимым условием для нормального развития психических и двигательных навыков.

При оценке развития детей следует ориентироваться на предельно допустимые показатели, ассоциированные с возрастными границами, когда отсутствие признака несомненно указывает на

наличие патологических отклонений. Важным аспектом является поступательный характер формирования навыков. К примеру, все дети начинают переворачиваться, садиться, вставать и ходить в разное время, но все они ползают перед тем, как начать ходить.

Возраст, в котором от ребенка ожидается выполнение определенных навыков развития, предопределяется социальной средой, культурой, и, что очень важно отметить, этническими факторами. Это можно видеть при сравнении средних возрастных показателей формирования двигательных навыков у европейских и арабских детей, относящихся к резко отличающимся этническим группам. Как было установлено, дети-европейцы самостоятельно садятся в возрасте 6,2 месяцев, начинают стоять, держась за опору в 8,5 месяцев и вставать в 9,7 месяцев, в то время как дети арабского происхождения начинают садиться уже в 4,3 месяца, но стоять и вставать начинают только в 12,1 месяцев. В дальнейшем также отмечаются существенные различия в становлении двигательных навыков. Дети арабского происхождения начинают бить по мячу в 17,6 месяцев, балансировать на одной ноге в 42 месяца, а у детей европейского происхождения данные способности развиваются позже – они уверенно бьют ногой по мячу лишь в 23,2 месяцев, стоят на одной ноге в 48 месяцев [33]. Эти данные позволяют говорить о наличии своеобразного «этнического своеобразия возрастных проявлений континуума переходных состояний развития».

Риск и профилактика заболеваний.

Развитие технологий молекулярного анализа и определение уровня здоровья в рамках континуума переходных состояний позволит сочетать групповые и индивидуальные методы профилактической превентивной медицины на ранних этапах развития детей.

Во Франции уже используется в практике система SESAM – System Expert Specialisee aux Analyses Medicale, основанная на интерпретации результатов генетического тестирования, а также биохимических, серологических, иммунологических анализов (всего свыше 80 тестов) при помощи специальной компьютерной

программы РРМА (Predictive and Preventive Medical Assessment). Эта система позволяет, на основе компьютерного анализа результатов многочисленных лабораторных тестов, привычек, образа жизни, данных анамнеза и клинических признаков, получить объективную оценку состояния здоровья с выдачей конкретных рекомендаций по профилактике заболеваний или прогнозировать течение болезни и стратегию лечения (индивидуальную схему медикаментозной терапии).

Превентивные мероприятия должны быть направлены на максимально возможную реализацию резервов физиологических систем ребенка в рамках генотипически обусловленной нормы реакции. Предложенный еще 30 лет назад термин “адаптивная среда” [4] предполагает прогнозирование «индивидуальных маршрутов здоровья» в отношении питания, климатических условий, микросреды обитания, лекарственных воздействий с учетом конституциональной предрасположенности индивидуума. Это трудно реализуемый путь, но любое продвижение по нему будет способствовать понижению если не проявляемости патологии, то хотя бы снижению выраженности клинических проявлений и более позднему началу.

В последнее время все больше внимания уделяется понятию «саногенез» и особенностям становления здорового, адаптивно приспособленного организма. В этом отношении особенно важно уточнение ключевых особенностей физиологии детского организма, что должно влиять на разработку наиболее адекватных диагностических маркеров [31]. Внимание при этом не следует ограничивать количественными вариациями возрастных показателей. Речь должна идти о регулярной корректировке акцентов, учитывающей смену возрастных состояний детского организма, каждое из которых представляет целостно функционирующую систему с динамически изменяющимися соотношениями отдельных компонентов.

В исследованиях, проведенных экспертами ВОЗ, установлена взаимосвязь физического развития, заболеваемости и психологиче-

ского состояния детей. Исходя из этого, в формировании психологического статуса ребенка особого внимания требуют семейные и социальные условия [57]. С возрастом должна осуществляться регулярная переоценка соотносительной роли и влияния различных факторов, что предполагает систему динамической многофакторной оценки, учитывающей интерференцию положительных и отрицательных эффектов в процессе воздействия факторов риска на формирующийся и развивающийся организм ребенка, полномасштабная реализация чего возможна только в условиях компьютерного мониторинга как за состоянием здоровья детей, так и за экосистемными и социальными факторами [15].

Профилактическая направленность медицины предполагает дифференцированный подход к различным категориям детей. В связи с этим были предложены и широко используются в практике здравоохранения группы здоровья, вторая из которых включает группы риска, которые ранжируются по степени угрозы здоровью. Дальнейшее движение в этом направлении должно быть связано с дифференциацией в первую очередь второй группы, где объединены в настоящее время как практически здоровые дети с различными по значимости факторами риска, так и пациенты с функциональными состояниями и заболеваниями. Именно эта группа особенно ярко демонстрирует важность профилактики переходных состояний здоровья при учете характера предрасположенности к хроническим заболеваниям.

Перспективы управляемого изменения предрасположенностью к болезням.

Настоящий период развития науки характеризуется прорывами в области молекулярной медицины, переносом акцентов на прицельные воздействия на конкретные гены, рибонуклеиновые кислоты и белки, отвечающие за ключевые звенья патогенеза различных заболеваний. Наиболее эффективными эти подходы должны быть на ранних этапах развития детей. Современная доклиническая (предболезненная) диагностика должна включать выявление лабораторных маркеров как генетически детермини-

рованных особенностей, свойственных конституционному типу ребенка или определяющих характер адаптивных реакций организма и предрасположенность к какой-либо группе заболеваний (“диатез”), так и вторичных нарушений, произошедших под воздействием факторов внешней среды, которые повышают или реализуют предрасположенность ребенка к заболеваниям [29].

Развитие геномики, связанное с расшифровкой генома человека, открывает перспективу перехода от лечения сформировавшихся мультифакториальных заболеваний «к персонифицированной упреждающей медицине здорового человека» [41]. Международный проект «Гаплоидный геном» (HapMap) позволил получить мощный универсальный навигатор для углубленного анализа генома каждого индивида, картирования генов, аллельные варианты которых предрасполагают к различным мультифакториальным болезням [2].

Следующий возможный шаг представляется связанным с открытым нобелевскими лауреатами Эндрю Файером и Крейгом Мелло (2006 г.) эффектом РНК-интерференции, что предполагает возможность нейтрализации активности генов, вызывающих предрасположенность к заболеваниям, еще на стадии эмбриона. Доказательством этого являются результаты опытов на животных по выключению активности гена, ответственного за высокий уровень холестерина в крови. Кроме того, риску болезней и инвалидизации противостоят резистентность и качество жизни, то есть факторы безопасности для здоровья [6]. Для того же, чтобы формировать оптимальную для организма ребенка среду, нужно учитывать его местоположение в континуальном ряду переходных состояний здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов А.Ю., Намазова Л.С., Пинелис В.Г. и др. Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатрическая фармакология* 2008; 5 (4): 31-37.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С. Баранова. СПб: Изд-во Н-Л, 2009: 528.
3. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с детским церебральным параличом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004: 42.
4. Бочков Н.П. Генетические последствия воздействия факторов окружающей среды. *Вестник АМН СССР* 1981; 3: 13-19.
5. Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей. *Педиатрия* 1984; 12: 3-9.
6. Вельтищев Ю.Е. Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии: Лекция №2*. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 1994: 84.
7. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М: Медицина, 1998: 346-471.
8. Витвицкий В.Н., Витвицкий В.Н., Сидяров Д.П., Апросин Ю.Д. Регулирование генетических процессов в природе и в эксперименте. М.: Спутник +, 2005: 199.
9. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. Л.: Медицина, 1986: 272.
10. Гавалов С.М., Косман И.Д., Батычко О.А. Внутриутробная сенсibilизация плода как прелюдия ранней манифестации бронхиальной астмы и других atopических заболеваний у детей. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. М., 2002: 85.
11. Гнусаев С.Ф. Значение малых аномалий сердца у здоровых детей и при сердечно-сосудистой патологии по данным клинико-эхокардиографических исследований: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996: 48.
12. Иванова О.В. Частота выявления и клинико-функциональная характеристика малых аномалий развития сердца у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тверь, 1996: 18.
13. Кобринский Б.А. Концепция континуума переходных состояний от нормы к патологии и значение компьютерного мониторинга здоровья детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1993; 38 (2): 3-7.
14. Кобринский Б.А., Темин П.А., Никанорова М.Ю. Вопросы организации лечебно-профилактической помощи детям с судорожными синдромами, эпилепсией, риском их развития с позиций эпилептического континуума. *Вестник практической неврологии* 1999; 4: 199-203.

15. Кобринский Б.А. *Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей*. М.: Детстомиздат, 2000: 152.
16. Козырев О.А. *Этиологические, клинико-диагностические и прогностические аспекты нарушений сердечного ритма в молодом возрасте: Автореф. дис... докт. мед. наук*. Смоленск, 2001: 44.
17. Кравцова Л.А., Школьникова М.А., Балан П.В. и др. Сравнительный анализ влияний гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных. *Вестник аритмологии* 2000; 18: 45-48.
18. Лиходед В.С., Клопов Р.В., Лиходед Я.В. *Континуум нарушений здоровья у детей в регионе АЭС. Проблемы фізичного виховання і спорту* 2010; 2: 68-72.
19. Мизерницкий Ю.Л. *Современные аспекты бронхиальной астмы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии: Приложение* 6. 2010: 44.
20. Нарциссов Р.П., Петричук С.В., Шищенко В.М. и др. *Цитохимическая диагностика митохондриальной патологии. Матер. 1-ой Всеросс. конф. "Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология)". М., 1999: 39-40.*
21. Полетаев А.Б. *Иммунофизиология и иммунопатология*. М.: МИА, 2008: 208.
22. Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. «Истерическая болезнь»: современные аспекты нозологической специфичности и психосоматических соотношений. *Психические расстройства в общей медицине* 2006; 1 (1): 16-22.
23. Снежневский А.В. *Nosos et pathos schizophreniae. Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование. Под ред. А.В. Снежневского*. М.: Медицина, 1972: 5-15.
24. Соловечук Л.Л. *Биохимические полиморфные системы в популяциях пришлых жителей Северо-Востока СССР: Сообщение IV. Особенности генетической структуры у лиц с хроническими патологическими процессами. Генетика* 1985; 21 (12): 2049-2056.
25. Спицын В.А. *Экологическая генетика человека*. М.: Наука, 2008: 503.
26. Сухоруков В.С. *Проблемы морфологической диагностики митохондриальной недостаточности. Матер. 1-ой Всеросс. конф. "Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология)". М., 1999: 54-55.*
27. Сухоруков В.С. *Энергодефицитный диатез у детей*. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА», 2009: 28.
28. Фелелова В.В., Высоцкая Г.С. *Изучение распределения антигенов системы HLA у коренных народностей Сибири как основа для анализа этногенеза популяций. Препринт ВЦ СО АН СССР. Красноярск, 1987: 16.*
29. Царегородцев А.Д. *Перспективы развития педиатрии на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 55 (6): 6-12.
30. Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. *Информационные технологии в системе контроля здоровья населения. Здравоохранение* 2005; 6: 165-176.
31. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. *Актуальные проблемы и перспективы раз-*

- вития диагностических технологий в педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2006; 1: 3-9.
32. Школьников М.А. Аритмология детского возраста как важнейшее направление педиатрической кардиологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1995; 40 (2): 4-8.
 33. Al-Ansari S.S., Hassan B. Normal developmental milestones: Variations between Denver and Madinah children, Saudi Arabia. *International Pediatrics* 2000; 15:1.
 34. Barnetson R.S.C., Rogers M. Childhood atopic eczema. *Brit Med J* 2002; 324: 1376-1379.
 35. Beyer K., Nickel R., Freidhoff L. et al. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 13q12-14 and 5q31-33 markers. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 906-908.
 36. Bleecker E. R., Meyers D. A. Genetics of allergy and asthma. *Allergy and allergic diseases*. Ed. A.B. Kay. Oxford: Blackwell Science, 1997: 1196-1207.
 37. Boffoli D., Scacco S.C., Vergari R. et al. Ageing is associated in females with a decline in the content and activity on the b-c1 complex in skeletal muscle mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1315 (1): 66-72.
 38. Bossi S.R., Simpson J.R., Isacson O. Age dependence of striatal neuronal death caused by mitochondrial dysfunction. *Neuroreport* 1993; 4: 73-76.
 39. Brown K.H., Begin E. Malnutrition among weanlings of developing countries: still a problem begging for solutions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993; 17:132-138.
 40. Edelman C.L., Mandle C.L. Health promotion throughout the life span. Seventh edition. Elsevier Publishing, 2009: 544.
 41. Collins F.S. Shattuck lecture medical and societal consequences of the human genome project. *New Engl J Med* 1999; 341 (1): 28-37.
 42. Di Mauro S., Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch. Neurol* 1993; 50: 1197-1208.
 43. Doose H., Brigger-Heuer B., Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997; 38: 788-796.
 44. Dutau G., Rance F. Atopic dermatitis and asthma: conclusions and perspectives. From atopic dermatitis to asthma. Eds.: J. Bousquet, G. Dutau, A. Grimfeld, Y. de Prost. Paris: Expansion Scientifique Francaise, 2002: 163.
 45. Du Toit G., Katz Y., Sasieni P. et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (5): 984-991.
 46. Hanifin J.M. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 320-322.
 47. Herr C.E.W., Ghosh R., Dostal M. et al. Exposure to air pollution in critical prenatal time windows and IgE levels in newborns. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22 (1-1): 75-84.

48. Huizing M., Ruitenbeek W., Thinnes F.P. et al. Deficiency of the voltage-dependent anion channel: a novel cause of mitochondriopathy. *Pediatr Res* 1996; 39 (5): 760-765.
49. Kratzsch J., Lammert A., Bottner A. et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87 (10): 4587-4594.
50. Kulig M., Bergmann R., Klettke U. et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 year of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-1179.
51. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics* 2006; 38: 441-446.
52. Sameroff A.J., Chandler M.J. Reproductive risk and the continuum of caretaking casualty. Review of child development research, vol.4. Eds.: F.D. Horowitz, M. Hetherington, S. Scarr-Salapatek, G. Siegel. Chicago: Univ. of Chicago Press, 1975: 187-244.
53. Schnackenberg L.K., Beger R.D. Monitoring the health to disease continuum with global metabolic profiling and systems biology. *Pharmacogenomics* 2006; 7 (7): 1077-1086.
54. Shoffner J.M., Wallace D.C. Oxidative phosphorylation diseases and mitochondrial DNA mutations: diagnosis and treatment. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 535-568.
55. Sibbald B. Familial inheritance of asthma and allergy. *Allergy and allergic diseases*. Ed. A.B. Kay. Oxford: Blackwell Science, 1997: 1177-1186.
56. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010; 105 (2): 99-106.
57. Walker S.P., Chang S.M., Powell C.A. et al. Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. *Journal of Nutrition* 2007; 137: 2464-2469.
58. Wallace D.C. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283: 1482-1488.

Глава 2. ДИАТЕЗЫ

Понятие конституциональных типов (диатезов)

В настоящее время понятие «конституция» включает совокупность гено- и фенотипических свойств и особенностей (морфологических, биохимических, функциональных) индивида, определяющих возможность защитно-приспособительных реакций его организма, направленных на сохранение гомеостаза в широком смысле слова (состояние функциональных резервов, адаптации и компенсации), то есть состояния здоровья [1, 3, 4, 6, 8]. «Конституциональный тип» можно определить как фенотип, сформировавшийся под влиянием генетических и внешнесредовых факторов [6]. На популяционном уровне можно говорить о фенотипических вариантах нормы (иногда имеющих этническую окраску) с нечетким переходом к неспецифическим функциональным и метаболическим изменениям. На уровне индивидуума это нашло отражение в неспецифических дезадаптационных синдромах и состояниях у детей [2]. Следует выделять две стадии функциональных изменений – скрытую и явную (стадию наблюдаемых признаков). На первой стадии эти отклонения (выход за границу адаптивной нормы) характеризуются неспецифическими проявлениями, тогда как на второй явные изменения приобретают «специфический» характер, то есть формируют нозологические единицы.

Совокупность генетически детерминированных аномалий (отклонений), которые обуславливают своеобразие адаптивных реакций организма и предрасположенность к какой-либо группе заболеваний, определяется термином «диатез». Ввиду существующих разногласий в трактовке понятия «диатез» разными авторами, определения некоторых диатезов подвергаются постоянной коррекции [3, 4, 6, 7, 8].

Значительный вклад в учение о диатезах внесли отечественные ученые М.С. Маслов, Ю.Е. Вельтищев, В.А. Таболин, Е.В. Неудахин и др. [1, 3, 5- 7].

Предрасположенность к конкретному заболеванию, обусловленному конституциональным типом (диатезом), определяется особенностями генома, которые фенотипически проявляются в форме специфических структур и функций одной или нескольких систем организма. Нередко предрасположенность отражается в крайних (минимальных, то есть субнормальных, и максимальных, то есть супернормальных) нормативных показателях и компенсированных дефектах метаболизма, что при динамически трансформирующейся совокупности эндо- и экзогенных факторов (обычно именуемых рисковыми) может вызвать дизадаптацию к изменяющимся условиям. Это особенно часто проявляется у детей, оказавшихся в экстремальных условиях (например, Крайнего Севера). В то же время дети, у которых имеется большее разнообразие генетических вариантов белков, ферментов и других биополимеров, будут более адаптированы и, соответственно, менее восприимчивы к заболеваниям, тогда как другие, наоборот, могут составить группу риска по возникновению и хронизации патологического процесса. В таком случае имеющаяся предрасположенность реализуется в форме тех или иных заболеваний [3, 4, 6, 7, 8].

Процесс реализации совокупности предикторов, определяемых конституциональным типом, в ассоциированную с ним болезнь, чрезвычайно сложен для изучения и интерпретации. В 1991 году было сформулировано понятие «континуума переходных состояний организма», в развернутом виде изложенное затем в монографии Б.А. Кобринского (2000) [5]. В общем виде оно включает развитие плода, созревание и становление функциональных систем организма, в том числе иммунной, ферментных и других. Эту концепцию можно рассматривать именно как процесс перехода от диатеза к заболеванию и последующему формированию все более тяжелых клинических форм.

Этот процесс протекает во времени и проявляется на различных уровнях (генном, клеточном, тканевом, органном, организменном, популяционном), не всегда доступных наблюдению, и

включает последовательность нарастающих по тяжести клинических проявлений (нозологических форм). Примером может служить так называемый атопический марш [12].

В настоящее время различают следующие виды диатезов [1, 4, 6, 7, 11]:

I. Иммунопатологические:

- Атопический (аллергический)
- Аутоиммунный (аутоаллергический)
- Лимфатический (лимфатико-гиперпластический)

II. Дисметаболические:

- Экссудативно-катаральный
- Мочекислый (нервно-артритический)
- Оксалатно-кальциевый (калькулезный)
- Диабетический
- Адипозодиатез
- Атеросклеротический
- Фибропластический
- Энергодефицитный

III. Органотопические:

- Нефротический
- Интестинальный (эрозивно-язвенный)
- Гипертензивный (гипертонический)
- Вегето-дистонический (сомато-вегетативный)
- Нейродиатезы
- Онкодиатез

Указанная классификация является рабочей и постоянно корректируется. Так, экссудативно-катаральный диатез по данным последних исследований был отнесен не к аллергическим, а к дисметаболическим диатезам [6].

В приведенный выше перечень не вошли инфекционно-аллергический и геморрагический диатезы, еще недавно включавшиеся в классификацию. Так, «геморрагический диатез», по сути, отражает не предрасположенность к заболеванию, а клинический синдром [6].

Различные диатезы могут реализоваться в виде одного и того же заболевания посредством различных патогенетических механизмов. Так, в последние годы доказана патогенетическая роль нарушений клеточного энергообмена в развитии целого ряда патологических процессов, реализующихся в детском возрасте. Поэтому целесообразно дополнить перечень диатезов понятием «энергодефицитный диатез». Генетически детерминированные (первичные) аномалии клеточного энергообмена обусловлены митохондриальной недостаточностью, которая может реализоваться в виде широкого спектра клинических проявлений – от умеренного повышения утомляемости до тяжелых поражений нервной, мышечной и других систем [9, 10].

Выявление генетически детерминированных метаболических нарушений именно в доклиническом периоде необходимо для формирования групп риска, основанных на особенностях конституционального типа ребенка, и, что является непосредственной задачей медицины, предупреждения их реализации в виде патологического процесса.

Врачам-педиатрам и специалистам важно помнить, что при обследовании клинически здоровых детей, как правило, не показано использование инвазивных методов диагностики, несмотря на высокую информативность этих методов для выявления «ранних» маркеров предрасположенности к ряду заболеваний, в частности, забор биопсии, для последующего морфологического исследования.

Выявление (диагностика) диатезов

Иммунотопические (иммунопатологические) диатезы

Иммунотопические (иммунопатологические) диатезы связаны с наследственно-обусловленными, иногда минорными, нарушениями защитных механизмов, в том числе, иммунной системы. В настоящее время в таких случаях принято использовать термин «иммуноскомпрометированность».

Аллергический (атопический) диатез характеризуется совокупностью наследственно-обусловленных признаков, которые могут

реализоваться атопическими заболеваниями. В основе патогенеза последних лежит реагиновый, или IgE-зависимый тип иммунопатологических реакций (тип I по классификации Gell & Coombs).

Принципы обоснования доклинического обследования детей с аллергическим (атопическим) диатезом:

- Наличие у ребенка родственников, страдающих аллергическими заболеваниями, реализующимися по I типу иммунопатологических реакций (классификация Gell & Coombs).
- Эпизоды в анамнезе, указывающие на гиперчувствительность к каким-либо антигенам.
- Риниты и дерматиты неясного генеза в детском возрасте.

Аутоаллергический (аутоиммунный) диатез характеризуется совокупностью наследственно-обусловленных признаков, которые могут реализоваться аутоиммунными заболеваниями. Механизм развития аутоиммунных процессов имеет ряд особенностей в зависимости от органа-мишени. Нередко аутоиммунные заболевания развиваются вторично, вследствие индукции экзогенными факторами – термическими, инфекционными, радиационными, травматическими и пр.

Обоснование доклинического обследования:

Достоверных факторов высокого риска не выявлено. Условно к факторам риска относятся:

- Наличие у ребенка родственников, страдающих аутоиммунными заболеваниями, хроническими инфекционными заболеваниями, родителей, подвергавшихся в течение репродуктивного периода (до рождения ребенка) неблагоприятным экологическим воздействиям, в частности, токсическим, радиационным.
- Экстремальные воздействия (термические, токсические, радиоактивные) на организм ребенка в анамнезе.
- Нарушение в анамнезе целостности оболочек так называемых «забарьерных» органов.

Лимфатический (лимфатико-гиперпластический, лимфатико-гипопластический) диатез относится к одной из наиболее

известных, но в той же степени спорных категорий диатезов. Наличие лимфатико-гиперпластического диатеза определяется аномалией конституции, которая характеризуется постоянным генерализованным увеличением лимфоузлов и тимуса, а также неявными проявлениями транзиторной иммунологической недостаточности, дисфункции органов эндокринной системы (надпочечников и симпатико-адреналовой системы) и сниженной адаптацией к воздействиям окружающей среды. В целом эта форма диатеза чревата развитием генерализованной (клеточной и гуморальной) иммунопатии с дисфункцией эндокринной системы. Таким образом, лимфатический диатез можно рассматривать как латентное сочетание тенденции к иммунодефициту и эндокринопатии. В широком смысле эта форма диатеза включает любые количественные, функциональные, миграционные и другие компенсированные нарушения иммуноцитов.

Обоснование доклинического обследования:

- Характерный внешний вид ребенка (бледная кожа, чрезмерно развитая подкожная клетчатка, короткие шея и туловище, узкие крыловидные лопатки, длинные конечности), сниженный тургор тканей, тенденция к мышечной гипотонии и снижению сухожильных рефлексов.
- Характерное поведение: вялость, адинамия, быстрая утомляемость.
- Частые воспалительные и «простудные» заболевания.
- Хронизация воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Следует отметить, что представления о вышеуказанном диатезе в настоящее время спорны и, по-видимому, нуждаются в пересмотре.

Дисметаболические диатезы

Дисметаболические диатезы характеризуются совокупностью наследственно-обусловленных признаков, фенотипически проявляющихся доклиническим изменением биохимических показателей или их маргинальным смещением.

Экссудативно-катаральный диатез характеризуется склонностью к локальным отекам, повышенной проницаемостью сосудов, нарушениями обменных процессов. До недавнего времени экссудативный диатез относили к аллергическим диатезам, хотя в последнее время приводятся аргументы в пользу того, чтобы эту форму диатеза отнести к дисметаболическим.

Обоснование доклинического обследования:

Характерный внешний вид ребенка (избыточная масса тела, пастозность, сухость и бледность кожи, гнейс, молочный струп, часто зуд, расчесы, «географический язык»).

- Увеличение лимфатических узлов.
- Частые опрелости в раннем возрасте.
- Частые расстройства стула, аллергические реакции.
- Частые проявления анемии, рахита.

Склонность к затяжному течению воспалительных заболеваний.

По-видимому, необходимо дополнительное исследование клинических и метаболических особенностей этого диатеза и дальнейший пересмотр его определения и сущности.

Мочекислый (нервно-артритический) диатез — наследственно-обусловленная совокупность дисметаболических признаков, свидетельствующих об изменениях пуринового обмена, медиаторных функций нервной системы, функций некоторых органов. Характеризуется повышенным уровнем мочевой кислоты и ее солей в биологических жидкостях (урикемия и урикурия) вследствие нарушения пуринового обмена, обусловленного первичным дефектом фермента гипоксантинфосфорибозилтрансферазы. Часто встречается в педиатрической практике, может реализоваться желче- и мочекаменной болезнью, подагрой, сердечно-сосудистой патологией. Факторами, способствующими клинической реализации диатеза, являются высокое кровяное давление, диабет, гиперлипидемия, семейный уролитиаз, нарушения мочеиспускания, изменение рН мочи, содержания Fe, Na, уровень уратов, железа в моче, индекс рН/FeUrate.

Обоснование доклинического обследования:

- Наличие у ребенка родственников, страдающих мочекаменной болезнью, подагрой и другими заболеваниями, вызванными отложением в органах и тканях солей мочевой кислоты, а также не проявляющейся клинически урикурией, урикемией или кристаллурией (мочевая кислота, мочекислый аммоний, другие мочекислые соли).
- Наличие в семейном анамнезе мочекислового инфаркта новорожденных, ацетонемической рвоты у детей раннего возраста.
- Выделение ребенком (транзиторно или постоянно) мутной мочи, которая при отстаивании дает рыхлый осадок беловатого, желтоватого, оранжевого или розового цвета.

Оксалатный диатез проявляется наличием в биологических жидкостях повышенного или пограничного с нормальным уровня щавелевой кислоты и ее солей (оксалемиа и оксалурия) вследствие либо нарушения метаболизма глиоксиловой кислоты (первичная гипероксалурия), либо повышения синтеза оксалата в процессе обмена аминокислот серина, глицина, оксипролина, аскорбиновой кислоты. Гипероксалурия может быть связана с избыточным поступлением в организм оксалатов с пищей, при окислении порфиринов, дефиците пиридоксина. Показана возможность локального образования оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего образуются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли. Оксалатный диатез часто встречается в педиатрической практике. Как и мочекислый диатез, он может реализоваться мочекаменной болезнью, заболеваниями почек (гидронефроз, пиелонефрит). Факторами, способствующими распаду фосфолипидов мембран при оксалатном диатезе, являются ишемия почек, активация эндогенных и экзогенных (бактериальных) фосфолипаз, воздействие мембранотоксических соединений, усиление перекисного окисления липидов, эндокринные изменения, ассоциированные со стрессом.

Обоснование доклинического обследования:

- Наличие у ребенка родственников, страдающих желче- и мочекаменной болезнью, почечной и сосудистой патологией, отложением кальцинатов в мягких тканях, а также не проявляющейся клинически гипероксалиемией, оксалурией или кристаллурией с выделением солей щавелевой кислоты.
- Эпизоды незначительного помутнения мочи, образование при отстаивании небольшого количества мелкокристаллического блестящего осадка.
- Эпизоды ишемии почек, стрессов, хронических воспалительных процессов, бактериурии.

Диабетический диатез характеризуется компенсированной дисфункцией инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы, приводящей к субклиническим нарушениям обмена углеводов, белков и жиров. Данные состояния часто встречаются в педиатрической практике, но диагностику, как правило, проводят уже после реализации диатеза (у детей чаще в форме сахарного диабета типа I, инсулинзависимого). Реже у ребенка реализуется сахарный диабет типа II (инсулиннезависимый), обусловленный резистентностью к инсулину и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы.

Учитывая тяжелые последствия клинической реализации именно этой формы диатеза, а также тот факт, что в последние годы отмечается тенденция к росту числа больных и омоложению заболевания сахарным диабетом, внедрение его доклинической диагностики крайне необходимо. Факторами, влияющими на реализацию диатеза в виде сахарного диабета I типа, являются генетическая предрасположенность к заболеванию, особенности спектра аутоантител, вирусные инфекции, химические агенты и токсины, факторы питания, стресс.

Обоснование доклинического обследования:

- Наличие у ребенка родственников с сахарным диабетом типа I и II, с нарушенной толерантностью к глюкозе, с глюкозурией, ожирением, эндокринными нарушениями.

- Частая заболеваемость ребенка вирусными инфекциями (краснухой, гриппом, паротитом, ветряной оспой, цитомегалией).
- Соматические особенности: утомляемость, снижение успеваемости в школе, избыточный вес или нарушенный индекс соотношения роста и веса (преобладание процессов роста с дефицитом массы тела), склонность ребенка к полидипсии, полифагии, полиурии.
- Особенности питания (чрезмерное употребление субпродуктов, содержащих красители, нитрозамины и др.; раннее употребление коровьего молока).
- Прием фармакологических препаратов с контринсулиновым действием.

Клинико-патогенетическая характеристика следующей группы диатезов полностью не определена и до настоящего времени вызывает дискуссии специалистов, однако, мы сочли необходимым представить схемы их диагностики, включив только те научные данные, которые не вызывают сомнений.

Адипозодиатез. Характеристика адипозодиатеза сходна с характеристикой лимфатико-гиперпластического диатеза и, частично, диабетического диатеза. Изучен недостаточно. Полного и четкого описания адипозодиатеза в научной литературе не найдено.

При обосновании доклинического обследования учитываются признаки, аналогичные тем, которые учитываются при диабетическом диатезе, так как характеристики этих диатезов имеют значительное сходство [4].

Атеросклеротический диатез. Изучен недостаточно. Полного и четкого описания не найдено. Обоснование доклинического обследования недостаточно и в настоящее время сводится только к наличию в анамнезе раннего атеросклероза у родственников.

Фибропластический диатез. Изучен недостаточно. Полного и четкого описания не найдено. Обоснование доклинического обследования в настоящее время недостаточно: известно, что имеет значение наличие у родственников фиброзных изменений орга-

нов и тканей, спаечной болезни, грубых рубцовых изменений после травм и ожогов.

*Энергодефицитный диатез (недостаточность энергообмена клеток)** представляет собой скрытую форму относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма. Не будучи, как и все диатезы, самостоятельным заболеванием, он сказывается на характере течения других болезней, что требует коррекции применяемого лечения, а также профилактики рецидивов и осложнений. Индивидуальные особенности энергообмена на клеточном уровне определяются различными генетическими факторами и характеризуются индивидуальными различиями полисистемных изменений митохондриальной активности в ответ на действующие факторы. Последнее может оказывать существенное влияние на физиологические процессы детского организма, на его адаптационный потенциал, а значит и на течение разнообразных заболеваний [1, 2, 4, 9, 10].

Обоснование доклинического обследования:

- Повышенная утомляемость при физической нагрузке, вялость, эмоциональная лабильность, нарушения успеваемости, различные (в том числе слабовыраженные) варианты задержки психического или физического развития.
- Клинические проявления иммунологической недостаточности неясного генеза (вторичные иммунодефицитные состояния), повышенная частота инфекционных заболеваний («часто болеющие дети»), часто рецидивирующие хронические заболевания, в первую очередь неврологические, сердечно-сосудистые, нефроурологические, гастроэнтерологические.
- Хронические заболевания различных органов и систем, резистентные к проводимой терапии.
- Признаки патологического рубцевания при заживлении ожоговых и других ран.

* Подробнее об энергодефицитном диатезе см. в главе 3 данного издания

Органотопические диатезы.

Как указывалось выше, значительное место в доклинической диагностике органотопических и, особенно, нейротопических диатезов занимают как клинические, инструментальные и функциональные методы обследования, так и лабораторные методы диагностики. Поэтому в данной главе представляется целесообразным перечислить лишь стабильно выявляемые маркеры, учитывая, что их совокупность будет в дальнейшем подвергаться дополнениям и уточнениям.

Нефротический диатез характеризуется наследственно-обусловленной предрасположенностью к заболеваниям почек и мочевыводящих путей. Изучен недостаточно. Полного и четкого описания не найдено. Обоснование доклинического обследования недостаточно и в настоящее время включает только наличие у близких родственников ребенка заболеваний органов мочеполовой системы.

Эрозивно-язвенный (интестинальный) диатез характеризуется наследственно-обусловленной предрасположенностью к заболеваниям органов пищеварения. Полного и четкого описания не найдено. Обоснование доклинического обследования недостаточно и в настоящее время включает только наличие у близких родственников ребенка заболеваний органов пищеварения.

Гипертензивный диатез характеризуется наследственно-обусловленной предрасположенностью к сосудистой гипертензии. Полного и четкого описания не найдено. Обоснование доклинического обследования недостаточно и в настоящее время включает только наличие у близких родственников ребенка заболеваний органов сердечно-сосудистой системы.

Геморрагический диатез. Как было указано выше, отнесение предрасположенности к кровотечениям в перечень диатезов вызывает сомнения, однако выявление лабораторных предикторов повышенной кровоточивости, безусловно, необходимо. Термин «диатез» в данном случае, по-видимому, следует считать условным, так как в большинстве случаев речь идет уже о развивающемся заболевании, а не о предрасположенности в буквальном смысле слова.

Геморрагический диатез (диатезы) характеризуется совокупностью наследственно-обусловленных признаков, которые могут привести к развитию заболеваний, связанных с нарушением системы свертывания. Эта форма диатеза, в частности, характерна для доклинического периода таких заболеваний, как болезнь Виллебранда, Верльгофа, Шейнлейн-Геноха. В клинической практике под геморрагическими диатезами понимают клинико-гематологические синдромы, характеризующиеся кровоточивостью. Типы геморрагических диатезов определяются клинически скрытой недостаточностью одного из звеньев гемостаза:

1. коагуляционного (реализуются в коагулопатии);
2. тромбоцитарного (реализуются в тромбоцитопении и тромбоцитопатии);
3. сосудистого (реализуются в вазопатии);
4. диспластического (реализуются геморрагическим синдромом, обусловленным наследственной неполноценностью структуры коллагена сосудов и производных соединительной ткани).

Выделяют диатезы, реализующиеся следующими клиническими геморрагическими синдромами, различающимися тяжестью, характером и источником кровотечений:

- гематомным;
- петехиально-пятнистым;
- смешанным микроциркуляторно-гематомным;
- васкулитно-пурпурным;
- ангиоматозным.

В подавляющем большинстве случаев диагностика нарушений системы свертывания крови у детей проводится после реализации клинических синдромов.

Обоснование доклинического обследования:

- повышенная кровоточивость, которая может проявляться учащенными носовыми, десневыми, маточными кровотечениями;

- склонность к образованию гематом, подкожных кровоизлияний (синяков), петехий, наличие «отсроченных» кровотечений, спровоцированных травмами, оперативными вмешательствами;
- транзиторное появление геморрагической сыпи неясного генеза;
- наличие факторов, повышающих риск клинической реализации геморрагических диатезов: травм, приемов медикаментов, влияющих на систему свертывания, инфекционных заболеваний.

Клинико-патогенетическая характеристика *онкодиатеза* полностью не определена и до настоящего времени вызывает дискуссии специалистов.

Выделение в самостоятельные формы таких нейродиатезов как *психо-астенический, шизофренический и вегето-дистонический* в настоящее время требует существенного пересмотра как с точки зрения критериев самих диатезов, так и с точки зрения описания критериев выявления.

Таким образом, в данной главе дано понятие об основных конституциональных типах, иммунотопических, метаболических и органотопических диатезах, определены признаки скрытого риска развития заболеваний, ассоциированных с различными конституциональными типами, приведены принципы диагностики конкретного диатеза, дан подробный алгоритм выявления энергодифицитного диатеза.

Все это перспективно для дальнейшей разработки мер предупреждения клинической реализации латентных патогенных факторов, а если это необходимо и возможно, то и превентивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. *Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей.* Педиатрия 1984;12: 3-9.
2. Воронцов И.М. *К обоснованию некоторых общеметодологических и частных подходов для формирования валеологических концепций в педиатрии и педологии.* Методология и социология педиатрии. СПб, 1991: 5-27.
3. *Детские болезни.* Ред. А.Ф.Тура, О.Ф. Тарасова, Н. П. Шабалова. 2-е изд. М.: «Медицина». 1985; 608.
4. *Диатезы и предрасположенность к различным заболеваниям (открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии).* Ред. Кобринский Б.А., Неудахин Е.В., Сухоруков В.С. Росс. Вест. перинатологии и педиатрии. 2007;4: 90-100.
5. Кобринский Б.А. *Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей.* М.: Детстомиздат, 2000; 155.
6. Неудахин Е.В., Чемоданов В.В. *К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах./* Педиатрия 2005;5: 60-71.
7. *Патология новорожденных и детей раннего возраста. Лекции по педиатрии.* Ред. В.Д. Демина и С.О. Ключникова. М. 2001; 1: 267.
8. *Справочник по лечению детских болезней.* Ред. М.В.Чичко. 2-е изд. Минск: «Беларусь». 1999; 704.
9. Сухоруков В.С. и соавт. *Нарушение клеточного энергообмена у детей.* М. 2004;79.
10. Сухоруков В.С. и соавт. *Лабораторная диагностика митохондриальной недостаточности у детей (Методические рекомендации).* М. 2005; 40.
11. Хрисанфова Е.Н. *Конституция и биохимическая индивидуальность человека.* М.: «Издательство Московского университета). 1990; 154.
12. Barnetson R.S.C., Rogers M. *Childhood atopic eczema.* Brit Med J 2002; 324: 1376-1379.

Глава 3. ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫЙ ДИАТЕЗ И ТКАНЕВАЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ

Актуальность оценки индивидуальных особенностей реактивности организма для более глубокого понимания развития болезни не вызывает сомнений. В педиатрии, особенно отечественной, это всегда ясно осознавалось, примером чему, в первую очередь, служит учение Маслова о диатезах. Нужно сразу отметить, что нельзя ограничивать понимание этого вопроса необходимостью выявления тех или иных признаков функциональной недостаточности организма ребенка. Индивидуальные особенности могут иметь различный характер и обуславливать не только снижение, но и повышение устойчивости организма к патологическому процессу.

Вышесказанное имеет безусловное значение, когда мы обращаем внимание на характеристики тканевого энергообмена, во многом определяющие резистентность организма ребенка или его подверженность заболеванию. Вряд ли можно сомневаться в том, что существенную роль в тканевой энергореактивности должен играть индивидуальный статус митохондрий, имеющий, как нам представляется, широкую количественную и качественную вариабельность.

Уже первые исследования митохондрий в тканевых культурах в 20-ые годы выявили значительный динамизм в их морфологии: имеющие вид коротких палочек или тонких нитей, при изменении внешних условий они могли быстро менять свою форму, кроме того, они были способны к медленным флуктуирующим движениям по цитоплазме. В начале 1960-х годов в митохондриях были обнаружены молекулы ДНК. С этого момента к изучению этих органелл подключились генетики, благодаря чему отмечился значительный прогресс. Достаточно отметить, что именно с успехами митохондриальной генетики связано описание нового класса наследственных болезней и рождение «медицинской митохондриологии». Наличие в митохондриях внегеномного наследственного материала

(похожего на бактериальную хромосому), подкрепленное картинками почкования этих удивительных органелл, произвело в свое время почти шоковое впечатление на биологов. С тех пор сознательной и подсознательной дефиницией митохондрий стала их автономность. Обоснованная биологами эта идея стала одним из краеугольных камней митохондриальной медицины и была решительно обречена на успех, объединяя в себе вирховские черты и раннегенетические представления типа «один ген – один фермент». Выдающиеся достижения, связанные с изучением митохондриального генома у многих видов, с многочисленными открытиями новых нозологических форм, этиологически определяемыми строго определенными мутациями митохондриальной ДНК, к середине 90-ых годов прошедшего века, казалось, расставили все точки над «i» в создании митохондриальной, в том числе медицинской, генетики. И ощущение автономности митохондрий практически на подсознательном уровне было повсеместным.

Однако последнее десятилетие поколебало убежденность в абсолютности вышеописанных представлений. Появление новых фактов привело к формированию представления о митохондриях как участниках грандиозного, объединяющего многих участников, интеграционного процесса ремоделирования цитоплазмы. Соответственно, уже с этих позиций их автономность весьма относительна. А если принять во внимание, что гены митохондрий кодируют лишь два процента митохондриальных белков, становится ясно, что изучение этих органелл возможно лишь в контексте своего рода «интеграционной цитологии».

Учитывая функциональное многообразие, свойственное митохондриям, можно без особых сомнений постулировать, что индивидуальная варибельность этих органелл в организме связана с потенциально адаптивными вариациями множества метаболических процессов: тканевого дыхания, синтеза стероидов и некоторых аминокислот, орнитинового цикла, регуляции распределения минеральных веществ и даже запуска апоптоза. Логично

предположить, что концентрация этих процессов в одних и тех же цитоплазматических образованиях является морфологической основой их функциональной координированности. Последняя, в свою очередь, может определять адаптивные возможности клеток в условиях тканевой гипоксии и энергодефицита.

Энергодефицитный диатез

Понимание необходимости феноменологического и семантического определения представления об относительном снижении функционального потенциала митохондриального пула организма привело нас несколько лет назад к формулировке понятия «энергодефицитного диатеза» [9,10,13]. Базой для этого послужили исследования в области митохондриальных болезней у детей, которые убедили нас в том, что тканевые нарушения, связанные с дисбалансом клеточного энергообмена, чрезвычайно полиморфны, гораздо более распространены, чем об этом принято думать, и должны привлекать к себе внимание широкого круга клиницистов.

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, приводят к обширному спектру клинических проявлений от умеренного повышения утомляемости до тяжелых поражений нервной, мышечной и других систем. Впервые случай нарушенного обмена веществ с доказанным нарушением функций митохондрий был описан в 1962 году [22]. Последние годы ознаменованы описанием множества нозологических форм, связанных с дефектами митохондриального генома, что и послужило основанием для выделения самостоятельной группы митохондриальных болезней, появления термина «митохондриальная медицина». Распространенность патологических состояний, связанных с митохондриальной недостаточностью, не ограничивается наследственными синдромами, вызываемыми мутациями генов митохондриальной ДНК. Широчайший круг других заболеваний включает в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза. Возможность

патогенетически обоснованной терапии митохондриальных заболеваний, как и возможность эффективной коррекции традиционного лечения многих болезней при снижении «энергетического фона», делает особо актуальными задачи совершенствования такой коррекции, а также разработки методов лабораторной диагностики указанных нарушений.

В тоже время практически не исследованы возможности разработки профилактических подходов к коррекции нарушений энергообмена. Актуальность такой возможной задачи не вызывает сомнений, хотя ее трудности, особенно методологические, очевидны. Главная из них – определение возможности предикции развития дизэнергетического состояния. Известно, что одной из важнейших предпосылок в этом отношении является выделение критериев риска. То есть, необходим ответ на вопрос: возможно ли формирование групп риска в отношении развития энергодефицита? Наши исследования показывают, что возможно. Вне зависимости от типа заболевания группы больных детей различаются по степени выраженности полисистемной недостаточности митохондрий. Это свидетельствует об изначально различном генетическом уровне активности клеточного энергообмена и индивидуальных различиях его изменений в ответ на действующие факторы. Мы считаем, что существуют индивидуальные особенности энергообмена на клеточном уровне, которые могут оказывать существенное влияние на физиологические процессы детского организма, на его адаптационный потенциал, а значит и на течение разнообразных заболеваний. А, следовательно, учет различий в индивидуальном уровне энергетических процессов может быть существенной основой как повышения эффективности лечения, так и проведения профилактических мероприятий.

Для характеристики риска энергодефицита мы предложили понятие *«энергодефицитного диатеза»* – скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма.

Учение о диатезах, введенное в отечественную педиатрию Михаилом Степановичем Масловым и развитое впоследствии в трудах Ю.Е. Вельтищева, В.А. Таболина, И.М. Воронцова, А.В. Чебуркина, Е.В. Неудахина, Л.Г. Кузьменко, Б.А. Кобринского и других [1,2,3,5], является одной из важнейших методологических основ профилактического направления педиатрии. Энергодефицитный диатез по нашим представлениям должен относиться к разряду дисметаболических диатезов по классификации Ю.Е. Вельтищева.

У представлений о диатезах трудная история. Сформулированные академиком М.С. Масловым, они многократно подвергались критике и пересмотрам. Часто эти пересмотры были вполне обоснованы. Накопление и углубление знаний позволяло определять многие патологические состояния как скрытые проявления того или иного заболевания, и в этих случаях термин «диатез» оказывался не корректным. Так, исчезли понятия «ревматический диатез» и «рахитический диатез»; появление новых представлений о капилляротоксикозе и гемофилии заставили пересмотреть понятие «геморрагического диатеза». Порой кажется, что прогресс знаний о нозологических формах заболеваний должен постепенно вытеснить само понятие «диатез», определяя все большее количество скрытых патологических состояний.

И, все-таки, принципы, сформированные М.С. Масловым, остаются актуальными и по сей день. Бурные дискуссии, не сходящие со страниц педиатрических журналов [см., например, 2], лишнее тому подтверждение.

Еще раз подчеркнем главную характеристику понятия «*диатез*» – это состояние является вариантом «*нормы*». Это типовая особенность индивидуальной реакции организма, проявляющаяся, в первую очередь, (и это акцентировал уже М.С. Маслов) в особенностях энзимных реакций. Сказанное не значит, что индивидуальная вариабельность, откладывающая свой отпечаток на течение болезней, носит чисто биохимический характер. Так, например, фундаментальные работы В.Г.

Штефко показали, что индивидуальная реакция на заболевание может оцениваться и на морфологическом уровне. Однако методически именно биохимические методы в настоящее время наиболее перспективны в отношении выявления тестовых характеристик диатезов, хотя, по нашему убеждению, цитохимические и гистохимические подходы с одной стороны и физиологические (функционально-диагностические) с другой, могут существенно их дополнять, формируя, таким образом, полноценное основание для обозначения диагностической методологии в этой области как морфофункциональной.

Типовая особенность комплекса физиологических реакций, по сути дела, является одной из характеристик биологической системы, подчиняющейся в своем существовании законам, разработанным Эрвином Бауэром и Конрадом Уоддингтоном. Этот комплекс реакций находится в состоянии устойчивого неравновесия и, фактически, формирует собой то, что Уоддингтон называл «креодом». А значит, сам по себе переходить в патологическое состояние, даже представляемое как типовой патологический процесс, он не может.

Таким образом, типовая физиологическая реакция (точнее их комплекс) не может быть вариантом дебюта частного патологического процесса по определению. Поэтому идеология «диатезов» действительно актуальна. Не может не быть актуальным исследование состояний, накладывающих индивидуальный отпечаток на течение многочисленных заболеваний, отпечаток, требующий изменения подходов к лечению и профилактике.

Терминологические неясности и следующие за ними неясности в понятиях, конечно, требуют уточнения и совершенствования. Как нам кажется, каждый «диатез» может быть определен таковым при строгом соблюдении следующих условий, или, если угодно, обладать следующими характеристиками:

1. представлять собой вариант нормы;
2. должен влиять каким-то образом на течение этиологически независимых от него болезней;

3. должен иметь по возможности строгие критерии выявления;
4. определение его наличия должно диктовать необходимость изменения тактики врача, определять рекомендации по профилактике тех или иных заболеваний или вариантов их течения. Эти четыре позиции должны быть учтены для каждого диатеза.

В этом отношении, как нам кажется, предлагаемая концепция энергодефицитного диатеза также актуальна. Сам по себе, не представляя заболевания, он лишь является генетически обусловленным типовым вариантом индивидуальности клеточного энергообмена достаточно большого, по нашим представлениям, числа людей (не менее 15-20%).

Клинические признаки энергодефицитного диатеза. Как подчеркивалось выше, любой диатез по определению является вариантом нормы. Так как проведение углубленных исследований для выявления диатеза (в том числе энергодефицитного) у всех условно здоровых детей хотя и актуально, но практически невозможно, то необходимо определить косвенные признаки его наличия, которые помогут выявить показания для проведения уточняющих исследований.

Снижение интенсивности тканевого энергообмена может особенно сказываться на онтогенезе активно развивающихся систем, что клинически в свою очередь может проявляться тенденциями к задержке или нарушениями развития [14]. В связи с этим, актуальным представляется определение признаков энергодефицитного диатеза при различных, в том числе слабовыраженных проявлениях задержки психического или физического развития.

Так как нарушение энергозависимых этапов защитных реакций организма может явиться одной из основ нарушения иммунологической резистентности [11], наличие энергодефицитного диатеза необходимо исключить у детей с повышенной частотой инфекционных заболеваний («часто болеющих детей») и у

детей с предполагаемым наличием вторичных иммунодефицитных состояний.

Пониженные адаптационные возможности при скрытом энергодефиците могут также способствовать частым рецидивам хронических заболеваний, в первую очередь психоневрологических, нервно-мышечных, сердечнососудистых, нефроурологических, гастроэнтерологических (т.е. затрагивающих наиболее энергозависимые системы). Поэтому выявление признаков энергодефицитного диатеза актуально при хронических заболеваниях различных органов и систем, резистентных к проводимой терапии.

По нашим наблюдениям энергодефицит часто бывает связан с различными вариантами соединительнотканых нарушений [6,7,8], в связи, с чем определение характеристик тканевого энергообмена является актуальным в случаях патологического рубцевания при заживлении ожоговых и других ран, а также при клинических признаках соединительнотканной дисплазии.

Следует отметить, что методы оценки дизэнергетических состояний могут быть полезны при проведении динамических наблюдений и подборе энерготропной терапии при болезнях и синдромах, этиопатогенетически ассоциированных с митохондриальной недостаточностью.

Обобщая вышесказанное, предлагаем список показаний для выявления энергодефицитного диатеза у детей в целях последующей коррекции лечения основных заболеваний энерготропными препаратами:

- различные (в том числе слабовыраженные) варианты задержки психического или физического развития;
- повышенная частота инфекционных заболеваний («часто болеющие дети»);
- часто рецидивирующие хронические заболевания, в первую очередь неврологические, сердечнососудистые, нефроурологические, гастроэнтерологические;

- хронические заболевания различных органов и систем, резистентные к проводимой терапии;
- вторичные иммунодефицитные состояния;
- признаки патологического рубцевания при заживлении ожоговых и других ран;
- болезни и синдромы, ассоциированные с митохондриальной недостаточностью.

Цитохимическое выявление признаков энергодефицитного диатеза. Опираясь на большой опыт, полученный профессором Р.П.Нарциссовым и его школой, и на результаты своих исследований и возможности применения указанного опыта в области изучения митохондриальных заболеваний, мы давно пришли к заключению, что одним из наиболее эффективных и, в тоже время, малоинвазивных методов диагностики полисистемных митохондриальных нарушений является способ цитохимического определения активности ферментов внутриклеточного энергообмена [12]. Именно активное применение этого метода при различных заболеваниях и в контрольных группах помогло нам поначалу предложить понятие «энергодефицитный диатез», а затем и сформулировать его критерии. Позднее нами были исследованы в этом отношении и другие методы диагностики, мы изучаем и стараемся внедрить новые технологии, однако роль цитохимического метода в выявлении скрытых особенностей энергообмена была и остается ключевой.

Нормативы показателей активности митохондриальных ферментов для лимфоцитов по данным, полученным совместно с Н.В. Клейменовой, Е.В. Тозлиян и Е.И. Шабельниковой, представлены в таблицах 3.1 и 3.2. Умеренное отклонение какого-либо из цитохимических показателей (в том числе их коэффициентов) от представленных референтных пределов может расцениваться как доказательство наличия энергодефицитного диатеза. Отклонение показателей за пределы 2-х сигмальных отклонений более вероятно представляет собой лабораторное проявление митохондриальной недостаточности.

Неинвазивное выявление признаков энергодефицитного диатеза с помощью чрескожного мониторинга газообмена. Необходимость обследования широкого круга условно здоровых лиц с особой остротой ставит на повестку дня вопрос о минимизации инвазивности при проведении медицинских исследований. В связи с этим нами для изучения индивидуальных особенностей энергообмена была сделана попытка использовать чрескожное мониторирование газообмена с помощью транскутанного монитора. В качестве нагрузочной пробы мы предложили использовать лекарственный препарат Элькар производства ООО «ПИК-ФАРМА», представляющий собой 20% раствор левокарнитина, в дозе 1 чайная ложка перорально после определения базовых уровней газообмена.

При нормальных показателях энергообмена кривая pO_2 в период со 2-ой по 6-ую минуты после нагрузки умеренно повышается, а затем возвращается к базовому уровню.

Отсутствие такого повышения или снижение кривой свидетельствует об энергодефиците. Для уточнения его степени возможно продолжение мониторинга до 30 минут. Степень понижения значения pO_2 в период мониторинга коррелирует, по нашим наблюдениям, с выраженностью энергодефицитного состояния.

Таблица 3.1. Показатели активности митохондриальных ферментов и лактатдегидрогеназы (у.е.; $M \pm m$) в лимфоцитах периферической крови (визуальная оценка) у здоровых детей

Ферменты	Возраст детей				
	Новорожденные	До 1 года	1-4 года	5-12 лет	13-18 лет
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ)	12,7±0,86	15,9±0,88	16,7±0,72	20,6±0,83	20,1±0,56
α-глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ)	4,67±0,84	7,8±0,72	8,5±0,38	12,5±0,56	12,4±0,48
Глутаматдегидрогеназа (ГДГ)	4,92±0,75	8,0±0,70	8,7±0,53	12,4±0,83	12,6±0,80
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	12,8±0,86	15,2±1,67	13,1±1,56	13,5±1,14	13,4±1,59

Таблица 3.2. Пределы показателей активности митохондриальных ферментов и лактатдегидрогеназы (у.е.) и их соотношений в лимфоцитах периферической крови (визуальная оценка), выход за которые позволяет предполагать наличие энергодефицита детей

Ферменты и коэффициенты	Возраст детей				
	Новорожденные	До 1 года	1-4 года	5-12 лет	13-18 лет
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ)	10,1-15,3	13,3-18,6	14,5-18,8	18,0-23,0	18,5-21,5
α -глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ)	2,2-7,2	5,6-9,9	7,5-9,5	11,0-14,0	11,0-14,0
Глутаматдегидрогеназа (ГДГ)	2,7-7,2	7,5-11,7	7-10	10,0-15,0	10,0-15,0
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	10,1-15,3	10,0-20,0	8,0-18,0	10,0-17,0	10,0-17,0
Коэффициент ГФДГ/СДГ (К1)	0,14-0,7	0,4-0,7	0,4-0,55	0,5-0,7	0,5-0,7
Коэффициент ГДГ/СДГ (К2)	0,18-0,7	0,4-0,75	0,4-0,65	0,6-0,8	0,6-0,8
Коэффициент ГФДГ/ГДГ (К3)	0,3-2,7	0,55-1,2	0,8-1,35	0,7-1,2	0,7-1,2
Коэффициент ЛДГ/СДГ (К4)	0,66-1,0	0,9-1,2	0,6-0,9	0,5-0,8	0,6-0,8

Применение энерготропных препаратов в профилактических и лечебных целях. Выявление признаков энергодефицитного диатеза диктует необходимость коррекции используемых лечебных подходов и разработки профилактических. При этом предлагается использование низкодозовых кратковременных схем применения энерготропных препаратов, представленных в Методических указаниях №99/160 МЗ РФ от 01.03.2000 [см. 4].

Спектр потенциальных индивидуальных изменений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (изменения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.). И хотя спектр энерготропных препаратов также достаточно широк, далеко не всегда имеется возможность выявить конкретное точечное повреждение митохондрий и точно подобрать подходящий лекарственный препарат. В связи с этим наиболее эффектив-

ными в широкой клинической практике могут быть комплексы энерготропных препаратов, обладающих способностью воздействовать сразу на несколько ключевых этапов клеточного энергообмена. При этом на первое место по значимости выдвигается комплексное применение таких препаратов, как *L-карнитин*, *коэнзим Q10*, витамины группы В.

Для оптимизации подбора индивидуальной лечебно-профилактической схемы возможно использование методов оценки энергообмена, указанные в предыдущих разделах.

Повышение числа митохондрий и энергетическая резистентность. Исторически сложилось так, что повышение числа митохондрий легло в основу главного морфологического критерия митохондриальных болезней – наличия RRF («ragged-red fibers» – «рваные» или «шероховатые красные волокна») в скелетных мышцах. Это привело к распространённой точке зрения о том, что наличие RRF – это признак мутации митохондриального генома, или признак первичной (в этиопатогенетическом смысле) митохондриальной патологии [25,26]. В одной из ключевых работ в этой области [15] были постулированы представления, ставшие базисными во многих отношениях:

1. На основании фактов, свидетельствующих о наличии большого количества мутаций митохондриальной ДНК в RRF-волокнах, по сравнению с другими, их не содержащими, и снижении активности цитохром С-оксидазы в RRF, RRF можно расценивать как визуальный коррелят порогового эффекта митохондриальных мутаций.
2. Общий белковый синтез в RRF снижен.
3. Триггер пролиферации митохондрий и образования RRF неизвестен.
4. Повреждение митохондриального генома с развитием феномена RRF может быть как врожденным, так и приобретенным.

Общее отношение к этим постулатам, по-видимому, с тех пор мало изменилось, даже, несмотря на накопление новых фактов

в этой области, в частности в отношении возможных триггеров пролиферации митохондрий.

Таким образом, увеличение числа митохондрий в клетках, будучи признаком генетических (митохондриальных или ядерных) нарушений, несомненно, носит негативный характер, причем патологические аспекты этого феномена этим не исчерпываются. Само по себе такое увеличение грозит клетке дискоординацией окислительных процессов, развитием нарушений многих функций, в регуляции которых митохондрии играют существенную роль, в первую очередь, речь идет о повышении уровня свободных радикалов (reactive oxygen species (ROS)), к переизбытку митохондриальных белков теплового шока, окислительному стрессу, снижению защиты против кальция. Хорошо известны внутриклеточные последствия этого эффекта, включающие повреждения различных биомолекул (в том числе нуклеиновых кислот и компонентов мембран), и чреватые гибелью клетки.

Однако естественное предположение о том, что число митохондрий увеличивается для того, чтобы повысить энергетический потенциал ткани давно высказывается в разных работах на спекулятивном уровне, а иногда преподносится как само собой разумеющийся факт. В тоже время строгих доказательств этого не так много. Wiesner et al. [32] получили одно из них, показав, что при снижении энергообеспечения кардиомиоцитов количество митохондрий в них увеличивается на 75%. Другими доказательствами этого положения служат: указание на то, что контрактильная активность индуцирует биогенез митохондрий в скелетных мышцах [16], и обнаружение повышенных скоплений митохондрий в диафрагме при хронических обструктивных заболеваниях легких [21].

По нашим данным [27,29], как RRF, так и другие морфологические признаки дисфункции митохондрий, встречаются при заболеваниях, первичный митохондриальный генез которых малоили даже невероятен. К ним относятся: туберозный склероз, синдром Леннокса-Гасто, синдром Коффина-Лоури, синдром

кольцевой хромосомы 14 и некоторые другие. Кроме того, аналогичные внутримышечным повышения количества митохондрий широко распространены и в других тканях.

Приведем и другие выводы, полученные на основании наших наблюдений:

- В семьях детей, страдающих митохондриальными заболеваниями, часто обнаруживаются их близкие родственники с большим количеством RRF в биоптате скелетных мышц, но без выраженных клинических признаков заболевания.
- У нескольких пациентов с дебютом миопатического симптомокомплекса в возрасте 40 лет и старше мы обнаружили в мышечных биоптатах признаки врожденных структурных миопатий и, кроме того, значительные аномальные скопления митохондрий.

Можно предположить, что увеличение числа этих органелл и интенсификация энергообмена сыграли компенсаторную роль, благодаря чему признаки мышечных дисфункций клинически проявились значительно позже обычного.

Что же может служить причиной повышения пролиферативного уровня митохондрий? Как выше указывалось, еще в 1993 году патриархи митохондриологии решительно постулировали тезис о том, что триггер пролиферации митохондрий неизвестен [15]. Однако вскоре стали появляться различные работы на эту тему. Появились данные о том, что на количество митохондрий может влиять уровень свободных жирных кислот [20]. В качестве кандидата на роль регулятора митохондриальной пролиферации был назван ядерный респираторный фактор 1 (NRF-1) [33].

Последние годы ознаменовались значительным продвижением в изучении механизмов митохондриального деления. Выявлена система молекулярных комплексов, регулирующих слияние и деление митохондрий. Так, важную роль в первом из этих процессов играют внутримитохондриальные ГТФ-азы (митофузин) [18,24]. Делением же митохондрий, по-видимому, занимается группа белков, связанных в первую очередь с наружной

мембраной митохондрий [см. 27,31]. К другим регуляторам, видимо, относятся: АМФ-активируемая протеинкиназа [23], Е3-убиквитинлигаза [19], фактор деления митохондрий – MFF [17] и другие.

Важнейшее значение в рассматриваемом контексте имеют работы Тондеры и соавторов [23,30], которые выявили еще одного участника процессов митохондриального деления – митохондриальный белок человека MTP18. Последний представляет собой интегральный белок внутренней мембраны митохондрий, очевидно заякоренный также и в наружной мембране, который координирует процессы митохондриального деления. Причем без него физиологическая активность других регуляторов и деление митохондрий вообще невозможно.

Выше мы говорили, в основном, о возможных механизмах непосредственной активации митохондриального размножения. Однако, учитывая основную идею данной статьи, попытаемся оценить процессы митохондриальной пролиферации с точки зрения их целесообразности.

Само собой разумеется, что процессы биогенеза митохондрий должны быть строго скоординированы с одной стороны с активностью энергетического метаболизма в клетке, а с другой – с базисными процессами, определяющими существование клетки в тот или иной момент времени, то есть характерными для разных этапов клеточного цикла. Учитывая, что прохождение тех или иных стадий клеточного цикла характеризуется энергозависимостью, мы приходим к интегрированной картине всеобщей взаимозависимости главных клеточных событий. Так, недостаточное обеспечение энергией приводит к активации АМФ-активируемой протеинкиназы, которая удачно названа метаболическим сенсором энергообеспеченности в эукариотических клетках [19].

Таким образом, по нашему мнению наличие RRF в мышцах, также как и повышение количества митохондрий в других тканях - не есть однозначное свидетельство о мутации митохондри-

альной ДНК. Проплиферация митохондрий может быть компенсаторной реакцией на функциональную недостаточность ткани или органа. Кроме того, по всей видимости, способность к повышенной пролиферации митохондрий, а значит и способность к компенсаторному усилению энергетического метаболизма в тканях, генетически, то есть индивидуально вариабельна. Эти индивидуальные особенности могут сказываться на способности организма противостоять болезни.

Для проверки этого предположения мы провели оценку компенсаторного потенциала митохондриальной пролиферации в группе из 36 пациентов (5 взрослых и 31 ребенка разного возраста) с врожденной структурной миопатией «центрального стержня» [28]. При этом заболевании, не относящимся к группе «митохондриальных», в мышечных биоптатах помимо патогномоничных признаков часто обнаруживаются субсарколеммальные скопления митохондрий. Так, в исследованной группе у 23 пациентов имелись эти скопления, а у 13 — нет. Многие клинические и лабораторные показатели у этих больных существенно различались в зависимости от наличия или отсутствия добавочных скоплений митохондрий. В частности большая разница была отмечена в отношении среднего возраста дебюта (а, соответственно, и тяжести заболевания): у больных без митохондриальных скоплений он составил 21 месяц, а у больных с признаками повышенной митохондриальной пролиферации — 145 месяцев. Кардиомиопатия — наиболее грозное осложнение — у первых из них встречалась в 71% случаев, а у вторых — в 23%. Достоверно различались и другие показатели.

Таким образом, полученные данные убедительно подтверждают предположение о том, что пациенты, индивидуальной особенностью которых является склонность к компенсаторной пролиферации митохондрий, более устойчивы к отрицательным воздействиям патологических факторов, то есть можно сказать, что их ткани обладают относительно большей «энергетической резистентностью».

Конечно, представления об энергодефицитном диатезе и об энергетической резистентности нуждаются в дальнейшем уточнении, также как и спектр применяемых для их оценки методов - в расширении. Так, в частности, нами были определены различные варианты того, что мы назвали «цитохимическим реагированием» - варианты цитохимических характеристик митохондрий в клетках периферической крови, связанные с особенностями статуса вегетативной нервной системы. При этом был сделан вывод, что у детей с симпатикотонией более вероятной адаптационной реакцией митохондрий является склонность к увеличению их количества («цитохимическое реагирование» I типа), тогда как при склонности к ваготонии эта реакция заключается в укрупнении и, возможно, кластеризации органелл («цитохимическое реагирование» II типа).

В связи с этим, в дальнейшей работе критерии выявления энергодефицитного диатеза и энергетической резистентности должны быть уточнены в этом отношении и дифференцированы для детей с различными вариантами вегетативной реактивности. Следует подчеркнуть, что уже имеющийся и описанный выше диагностический инструментарий (относительно недорогой и несложный) позволяет достаточно широко проводить оценку индивидуальных особенностей реактивности тканевого энергообмена у детей.

Выявление этих особенностей имеет большое значения для определения тактики индивидуальных лечебных и профилактических процедур. Многочисленные энерготропные препараты на основе левокарнитина, коэнзима Q10, витаминов группы В и некоторые другие должны быть максимально использованы в этом отношении. Если врач заранее знает, что защитные силы ребенка не позволяют ему в полной мере сопротивляться инфекции из-за особенностей энергообмена иммунцитов, назначение энерготропных препаратов в качестве профилактического средства в эпидемически неблагоприятный период может существенно снизить вероятность за-

болевания (в том числе, у часто болеющих детей). Если врач в максимально ранние сроки получает информацию о наличии энергодифицитного диатеза у ребенка, получившего травму (в частности, ожоговую), заблаговременное назначение таких средств может снизить риск келоидного рубцевания. По всей видимости, подобные примеры могут быть и многочисленны, и разнообразны. Объединяет их общий принцип – раннее знание об особенностях клеточного энергообмена ребенка может оказать большую помощь в лечении и предотвращении осложнений заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей. *Педиатрия* 1984; 12: 3-9.
2. Из материалов V Российского конгресса “Современные технологии в педиатрии и детской хирургии”. Открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии. Диатезы и предрасположенность к различным заболеваниям. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2007; 4: 90-100.
3. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. Москва, Детстомиздат 2000; 152.
4. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Ред В.С. Сухорукова и Е.А. Николаевой. – Москва: Атез, 2004; 79.
5. Неудахин Е.В., Чемоданов В.В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах. *Педиатрия* 2005; 5: 60-67.
6. Николаева Е.А., Сухоруков В.С., Семячкина А.Н. и соавт. Эффективность медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей с генетически детерминированными заболеваниями соединительной ткани. *Вестн Педиатр фармакол Нутрициол* 2005; 2(3):16-20.
7. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и соавт. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса) и методы их терапевтической коррекции. *Медицинская генетика* 2002; 4: 186-190.
8. Семячкина А.Н., Сухоруков В.С., Семячкина С.В. и соавт. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики и методы их терапевтической коррекции у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 8-12 апреля 2002 г., Изд. ООФ «Здоровье человека», 2002; 403.

9. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез и болезни клеточного энергообмена у детей. Всеукраинский научный форум «Здоровье женщины и ребенка», Киев, 25 май 2006, сборник тезисов, 2006; 18-19.
10. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2009;28.
11. Сухоруков В.С., Виноградова Т.В., Клейменова Н.В. и соавт. Роль митохондриальной цитопатии в нарушении функций иммунокомпетентных клеток при хронических заболеваниях у детей. Пособие для врачей. МЗ РФ, МНИИПуДХ 2004;24.
12. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В. и соавт. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях. Архив патологии 2000; 62(2):19-21.
13. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 1: 3-9.
14. Чугунова О.Л., Сухоруков В.С., Казанцева И.А. и соавт. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 2: 13-18.
15. DiMauro S., Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. Arch Neurol 1993; 50: 1197-1208.
16. Essig D.A. Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev 1996; 24: 289-319.
17. Gandre-Babbe S, van der Blik AM The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells. Mol Biol Cell 2008; 19:2402-2412.
18. Hales, K. G. and Fuller, M. T. Developmentally regulated mitochondrial fusion mediated by a conserved, novel, predicted GTPase. Cell 1997; 90: 121-129.
19. Karbowski, M., Neutzner, A., and Youle, R. J. The mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 is required for Drp1 dependent mitochondrial division. J Cell Biol 2007; 178: 71-84.
20. Levak-Frank S, Radner H, Walsh A, Stollberger R, Knipping G, Hoefler G, Sattler W, Weinstock PH, Breslow JL, Zechner K Muscle-specific Overexpression of Lipoprotein Lipase Causes a Severe Myopathy Characterized by Proliferation of Mitochondria and Peroxisomes in Transgenic Mice. J. Clin. Invest. Volume 96, August 1995; 976-986.
21. Lloreta J., Orozco M., Gea J. et al. Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in a patient with marked air flow obstruction. Ultrastruct Pathol 1996 Jan-Feb; 20(1): 67-71.
22. Luft R., Ikkos D., Palmieri G. et al. A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a

- correlated clinical, biochemical, and morphological study. Journal Clin Investigation* 1962; 41:1776-1804.
23. Martinez-Diez M, Santamaria G, Ortega AD, Cuezva JM *Biogenesis and Dynamics of Mitochondria during the Cell Cycle: Significance of 39UTRs. PLoS ONE* 2006; 1(1): e107.
 24. Mozdy, A. D. and Shaw, J. M. *A fuzzy mitochondrial fusion apparatus comes into focus. Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 468-478.
 25. Sengers R.C., Stadhouders A.M., Trijbels J.M. *Mitochondrial myopathies. Clinical, morphological and biochemical aspects. Eur J Pediatr* 1984; 141: 192-207.
 26. Stadhouders A.M., Sengers R.C.A. *Morphological observations in skeletal muscle from patients with a mitochondrial myopathy. J. Inher. Metab. Dis.* 1987; 10(1):62-80.
 27. Sukhorukov V.S. *Quantitative Alterations in Mitochondria: Adaptation Contra Violation In: Adaptation Biology and Medicine (Volume 6: Cell Adaptations and Challenges). Editors: P. Wang, C.-H. Kuo, N. Takeda and P.K. Singal. Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, India, 2011; 77-89.*
 28. Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., Vlodavets D.V. *Mitochondrial proliferation as adaptation mechanism: new proofs. Adaptive Medicine* 2009; 1(1): 78.
 29. Sukhorukov VS *Mitochondrial Proliferation as Adaptation Mechanism in Various Diseases. In: Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. Eds. Lukyanova, L., Takeda, N. and Singal, P.K., Narosa Publishers, New Delhi, India, 2008;5: 295-305.*
 30. Tondera D, Czauderna F, Paulick K, Schwarzer R, Kaufmann J, Santel A *The mitochondrial protein MTP18 contributes to mitochondrial fission in mammalian cells. Journal of Cell Science* 2005; 118: 3049-3059.
 31. Tondera D, Santel A, Schwarzer R, Dames S, Giese K, Klippel A, Kaufmann J *Knockdown of MTP18, a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent protein, affects mitochondrial morphology and induces apoptosis. J Biol Chem* 2004; 279, 31544-31555.
 32. Wiesner R.J., Hornung T.V., Garman J.D., e.a. *Stimulation of Mitochondrial Gene Expression and Proliferation of Mitochondria Following Impairment of Cellular Energy Transfer by Inhibition of the Phosphocreatine Circuit in Rat Hearts. J Bioenergetics Biomembranes* 1999; 31: 6(9): 559-567.
 33. Xia Y, Buja LM, Scarpulla RC, McMillin JB *Electrical stimulation of neonatal cardiomyocytes results in the sequential activation of nuclear genes governing mitochondrial proliferation and differentiation. Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Oct 14;94(21):11399-11404.

Глава 4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Прогресс педиатрической науки и практики в XXI столетии будет в значительной степени определяться широким использованием методов молекулярной, клеточной, биохимической генетики в области охраны здоровья детского и взрослого населения. Уже к настоящему времени использование в медицине таких методов, как исследования ДНК с идентификацией мутантных генов, молекулярно-цитогенетический анализ, хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная хроматография и многих других, позволило установить генетическую природу множества болезней человека, этиология которых оставалась неизвестной. Внедрение современных методов диагностики сугубо наследственных болезней (основные методы диагностики хромосомных болезней (цитогенетический анализ), методы диагностики генных болезней (молекулярно-генетический анализ), а в последние годы все более широкое использование специальных методов молекулярно-цитогенетического анализа (различные варианты методов гибридизации *in situ*, сравнительная геномная гибридизация (CGH) и методов микрочип-технологий для диагностики субмикроскопических вариаций и повторов, ПЦР в реальном времени, методов спектрального анализа хромосом и их фрагментов, молекулярно-цитогенетических методов диагностики (FISH), новых методов секвенирования ДНК (метод нанопор) дало возможность выявления новых, неизвестных мутаций и идентификации известных мутаций.

На основе достижений в исследовании генома человека удалось идентифицировать гены, вызывающих наследственные болезни (НБ), но и мутации, которые приводят к наиболее частым, т.н. мультифакториальным заболеваниям. Впервые открывается возможность проводить не только точную молекулярную диагностику, но и определять предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. Исследование генетических механизмов широко распространенных болезней особенно важно, так

как эта патология вносит основной вклад в структуру заболеваемости и смертности взрослых и детей.

Доказана существенная роль генетических факторов в возникновении эссенциальной гипертензии, сахарного диабета, бронхиальной астмы, атеросклероза, некоторых форм рака, многих врожденных пороков развития и др. Большинство этих заболеваний имеют мультифакториальную природу, т.е. проявления клинических симптомов возникают только в результате совместного действия некоторого числа генетических и средовых факторов. Такие болезни получили название мультифакториальных (другие их названия: мультифакторные; полигенные), или болезни с наследственной предрасположенностью. Термин «мультифакториальные» болезни ввел L.S.Penrose в 1947 году [18]. Гены, аллельные варианты которых предрасполагают к определенным заболеваниям, получили название генов предрасположенности [16].

Эта патология в последние годы приобретает все большее значение для медико-генетического консультирования и практического здравоохранения, так как около 10% населения страдает мультифакториальными болезнями, т.е. связанными с генетической предрасположенностью. При этом мультифакториальные заболевания (МФЗ) составляют почти 90% всех случаев наследственной патологии.

Педиатру, как никакому другому врачу, необходимы знания в области диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней, ибо подавляющее большинство из них проявляется именно в детском возрасте.

Внимание к изучению генетических механизмов широко распространенных болезней, вносящих основной вклад в структуру заболеваемости смертности человека, особенно усилилось после завершения масштабной программы «Геном человека».

Биологи продолжают пополнять перечень генов, определенные формы которых делают людей восприимчивыми к разным болезням. Но на практике этих данных оказывается недостаточно для того, чтобы сделать даже простой медицинский прогноз.

За последний год появилось много научных работ, доказывающих это наглядно. Предугадывать возможную историю болезни пациента по его генотипу медики смогут еще не скоро. Но генетические методы сейчас можно использовать для решения других задач – прогнозирования реакции организма на лекарства.

Как никогда актуальны слова французского ученого Жана Доссе – лауреата Нобелевской премии за открытие главного локуса гистосовместимости человека (HLA) о том, что «чтобы предупредить болезнь, ее нужно предвидеть». Это высказывание лежит в основе «превентивной» медицины – термин, который им был предложен. Если предиктивная (упреждающая) роль тестирования генов HLA-системы оказалась весьма скромной, то после расшифровки генома человека открылись широкие перспективы предиктивного генетического тестирования (predictive genetic testing), в частности в изучении мультифакториальных заболеваний (МФЗ). В этом направлении важное значение имеет исследование природы и фенотипических проявлений генетического полиморфизма – индивидуальных особенностей генотипа. Тестирование полиморфизмов (аллельных вариантов) генов предрасположения составляет методическую основу предиктивной медицины.

Для того чтобы оценить важность и необходимость изучения генетической предрасположенности к широко распространенным заболеваниям необходимо иметь представление об отягощенности популяций врожденными и наследственными заболеваниями.

Генетический груз популяции

Вся наследственная патология определяется грузом мутаций, вновь возникающих и унаследованных из предыдущих поколений. **Под генетическим грузом популяции понимается частота и распространенность среди населения наследственных и, отчасти, – врожденных хронических болезней.**

Генетический груз до рождения ребенка проявляется, как бесплодие и спонтанные аборт, выкидыши и мертворождения, врожденные пороки или как последствия сенсбилизации мате-

ринского организма антигенами плода (резус-конфликт, внутричерепные кровоизлияния у плода и др.).

Генетический груз в постнатальном периоде в значительной мере определяет распространенность хронических нервно-психических, соматических, костно-мышечных болезней, глухоту, слепоту и инвалидность с детства.

По данным многих авторов величина генетического груза в целом составляет среди новорожденных 5-6,5%, из них на долю врожденных пороков развития (ВПР) приходится 2-5%, наследственных болезней 1,5% (хромосомные 0,5% и генные 1%), болезни с выраженным наследственным предрасположением 3-3,5% [5,7].

Медицинские последствия мутационного груза – повышенная потребность в медицинской помощи и снижение продолжительности жизни.

Генетические основы болезней с выраженным наследственным предрасположением остаются во многом не исследованными, неясны их этиология и патогенез, тем не менее, уже сейчас очевидно, что механизмы их формирования сложны и многообразны. Единодушно всеми признается, что в основе наследственной предрасположенности к болезням лежит широкий генетический балансированный полиморфизм популяций человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам. В популяциях человека не менее 25-30% локусов (из 40 000) представлено двумя и более аллелями [5]. Они обеспечивают генетическую уникальность каждого человека.

Без провоцирующей роли среды не возникают и МФЗ. **Наследственная предрасположенность к болезни** может иметь полигенную или моногенную основу.

Моногенная предрасположенность определяется одним геном (мутацией), но для патологического проявления мутации необходимо обязательное, провоцирующее действие факторов внешней среды.

Полигенная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов, их определенной комбинацией при

провоцирующем влиянии внешнесредовых факторов. Идентификация этих генов и их аллелей весьма затруднительна. Но они определяют и формируют мультифакториальные болезни.

Каждая нозологическая форма болезни с наследственным предрасположением на самом деле генетически гетерогенная группа. Отдельные болезни (например, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, сахарный диабет и др.) представляют собой не одну болезнь, а группу болезней с одинаковым конечным проявлением. Для проявления болезней с наследственным предрасположением необходимо конкретное сочетание наследственных и средовых факторов. Чем выше наследственная предрасположенность и больше вредных воздействий среды, тем выше вероятность заболеть тем или иным заболеванием.

Болезни с наследственным предрасположением отличаются от других форм наследственной патологии (генных и хромосомных болезней) характером клинической картины. В отличие от генных болезней, при которых всех членов семьи пробанда можно разделить на больных и здоровых, клиническая картина болезней с наследственным предрасположением имеет непрерывные клинические переходы (*клинический континуум*) в пределах одной и той же нозологической формы. Для МФЗ характерно различие в их проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста. Механизмы популяционной распространенности таких болезней во времени достаточно сложны, поскольку в популяциях могут изменяться в ту или иную сторону и генетические характеристики предрасположенности, и факторы среды.

Одна из характерных особенностей рассматриваемых болезней — их повышенная частота в определенных семьях (накопление), которая обусловлена генетической конституцией семьи.

Основные методы и генетические тесты наследственной предрасположенности к заболеваниям

Исследования генома человека сделали реальной раннюю, досимптоматическую диагностику не только генных, но и

многих мультифакториальных заболеваний. Практически это достигается путем молекулярного тестирования генов, генов «предрасположенности» *Гены предрасположенности* можно определить как гены, наследственные варианты (полиморфизмы) которых совместимы с жизнью, но при воздействии неблагоприятных факторов среды могут стать причиной различных заболеваний — бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, остеопороз, опухоли, тромбофилии и др.

Для многих МФЗ уже известны такие гены. Предлагается сочетание генов для каждой конкретной нозологии называть *генной сетью* [10]. В каждой из таких сетей выделяют главные (центральные) гены, обеспечивающие координацию функций остальных элементов, и дополнительные (вспомогательные) гены, называемые иногда «гены-модификаторы», которые ускоряют и усугубляют патологический процесс.

Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляет стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления — *предиктивной (предсказательной) медицины* [3].

В большинстве случаев генетическая предрасположенность формируется специфической комбинацией аллелей нескольких генов, вносящих вклад в развитие или модификацию клинических проявлений болезни. Участие нескольких генов в генетическом контроле может иметь форму их аддитивного действия, либо вклад одного из генов настолько велик, что можно говорить об эффекте «главного гена», который наиболее важен для формирования наследственной предрасположенности, а остальные будут иметь модифицирующее влияние. Однако, наличие этого гена хотя и необходимо, но недостаточно для развития заболева-

ния. Предположение о наличии главного гена может быть высказано только в том случае, если у пациентов обнаружены мутации в этом гене, не встречающиеся у здоровых людей. В большинстве случаев продукт главного гена играет ключевую роль в патогенетических механизмах формирования патологических симптомов заболевания. В качестве примера можно привести значительный вклад двух генов BRCA1 и BRCA2 в предрасположенность к семейным формам рака молочной железы. Существование «эффекта главного гена» позволяет использовать классический параметрический подход для анализа сцепления выбранных генов-кандидатов при картировании генов предрасположенности к заболеваниям.

Гены предрасположенности условно разделяют на гены «внешней среды», гены-«триггеры» и гены клеточных рецепторов [2].

Гены «внешней среды» – гены, ответственные за метаболизм, деградацию, детоксикацию и выведение ксенобиотиков. Эти гены, а точнее их полиморфные варианты, определяют индивидуальные реакции организма на различные вредные факторы внешней среды (токсины, лекарства, канцерогены, экзотоксины и др.) и уровень их биотрансформации. Гены, кодирующие ферменты детоксикации, характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры и обнаруживают существенные популяционные и расовые вариации, связанные с историческими сложившимися традициями, различиями в потреблении продуктов питания, географической среды обитания, с эпидемиями инфекционных болезней и пр. Риск заболевания или патологического состояния возрастает при неблагоприятных сочетаниях функционально неполноценных вариантов нескольких генов, обеспечивающих разные фазы детоксикации. Это позволило объединить их в группы, наиболее полно характеризующие патогенез того или иного заболевания. Типичными представителями фазы 1 являются гены системы цитохромов, фазы 2 – гены семейства трансфераз.

Гены-«триггеры» и гены рецепторов – обширная и пестрая по составу и механизмам действия группа генов, кодирующих специфические белки рецепторов клеточных мембран или ферментов, играющих ключевую роль (биохимические шунты) во многих метаболических процессах. Полиморфные варианты этих генов вызывают образование белков (ферментов), нарушающих внутриклеточный транспорт метаболитов либо приводящих к накоплению токсических продуктов. Наиболее универсальными среди них являются гены детоксикации, вовлеченные в патогенез практически всех заболеваний, спровоцированных экзогенными токсинами и повреждающими агентами. Поэтому тестирование неблагоприятных вариантов (аллелей) этих генов имеет существенное значение для всех мультифакториальных заболеваний, включая аутоиммунные процессы, лекарственную непереносимость, болезнь Паркинсона, патологию легких, различные опухоли, спровоцированные действием канцерогенов и др. Примерами важности функционально измененных аллелей генов рецепторов и генов триггеров может служить термолабильный вариант ключевого фермента нуклеинового обмена – метиленте-рагидрофолатредуктаза (MTHFR), ассоциированный с предрасположенностью к атеросклерозу и ишемической болезни сердца, врожденным дефектам нервной трубки, нерасхождению хромосом в мейозе, приводящим к синдрому Дауна и др.

Дефектный ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE) ассоциирован с развитием гипертрофии миокарда и гладкой мускулатуры сосудов, а также состоянием инсулинорезистентности, что имеет существенное значение в генезе эссенциальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсулиннезависимого сахарного диабета, диабетической нефропатии и другой сосудистой патологии.

Один из аллелей (4-й) гена аполипопротеина E (ApoE) ассоциирован не только с предрасположенностью к атеросклерозу, но и с болезнью Альцгеймера, хореей Гентингтона, другими нейродегенеративными заболеваниями.

Таким образом, тестирование аллельных вариантов практически любого гена предрасположенности дает в распоряжение врача-клинициста богатую информацию о состоянии многих систем организма и позволяет оценить предрасположенность пациента сразу к нескольким различным, зачастую патогенетически далеко отстоящим друг от друга, заболеваниям. В последние годы, в результате интенсивного развития молекулярно-генетических методов удается идентифицировать гены, мутации которых вносят существенный вклад в предрасположенность к развитию различных МФЗ.

Идентификация генов, вносящих вклад в генетическую предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям достаточно сложная задача. Основные причины этого связаны со следующими факторами:

1. отсутствие менделевского типа наследования у большинства заболеваний,
2. наличие у них выраженной генетической гетерогенности (каждая клиническая форма представляет собой группу наследственных дефектов с одинаковым проявлением),
3. недостаточная изученность патогенетических механизмов заболеваний.

С помощью модели главного гена в группе мультифакториальных заболеваний удалось выделить формы, имеющие моногенное наследование. Так, из обширной группы гиперлипидемий, приводящих к ишемической болезни сердца была выделена семейная гиперхолестеринемия, обусловленная мутацией в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, в группе эссенциальной гипертензии идентифицировано 4 моногенных варианта, а при инсулиннезависимом сахарном диабете обнаружено 6 генетических вариантов взрослой формы заболевания у молодых (MODY – 1-6 типов). Клинико-генетические характеристики ряда моногенных форм этих групп широко распространенных заболеваний представлены в таблице 4.1

Таблица 4.1 Ряд моногенных форм некоторых широко распространенных мультифакториальных заболеваний

Заболевания	Редкая форма	Гены	ОММ
Эссенциальная артериальная гипертензия	Гипертензия, купируемая глюкокортикоидами	Неравный кроссинговер между генами альдостерон-синтазы и 11-β-гидроксилазы Гены эпителиального Na ⁺ канала (SCNN2, SCNN3)	103900
	Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм) Псевдоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона)	Ген почечной 11-β-гидрокси-стероид-дегидрогеназы	177200
	Синдром избытка минералкортикоидов		218030
Гиперлипидемия	Семейная гиперхолестеринемия	LDLR, 19p13.2-p13.1	143890
	Семейный дефект Apo-B-100	Apo-B, 2p23-p24	107730
Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД)	MODY1	HNF4A (хромосома 20)	125850
	MODY2	Ген глюкокиназы (GCK) (хромосома 7)	125851
	MODY3	Ген ядерного фактора гепатоцитов (HNF1a) (хромосома 7)	600496
	MODY4	Ген фактора-1 промотора инсулина (IPF1) (хромосома 13)	606392
	MODY5	Ген печеночного фактора транскрипции 2	605284
	MODY6	Ген NEURODY	606394

Методы идентификации генов предрасположенности

В настоящее время для идентификации генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям используют три основных метода:

1. анализ ассоциации заболевания с полиморфными маркерами,
2. анализ сцепления заболевания с полиморфными маркерными генами,
3. экспериментальные скрещивания животных.

Анализ ассоциации болезней с наследственной предрасположенностью с полиморфными маркерами. В основе этого метода лежит

сравнительный анализ частоты встречаемости определенного полиморфного маркера у больных и в контрольной выборке здоровых индивидов из той же популяции. В качестве полиморфных маркеров при их изучении с мультифакториальными заболеваниями используются генетические маркеры (определенные аллели гена) и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA-комплекса).

HLA-комплекс представлен поверхностными антигенами, локализованными на мембране всех ядродержащих клеток, кроме эритроцитов. Его нормальное функционирование имеет решающее значение в формировании иммунного ответа организма на введение чужеродных агентов и контроле клеточных взаимодействий. Компоненты этого комплекса кодируются супергенным семейством, расположенным на хромосоме 6p21.3 внутри 4.2 Mb региона, и поделены на три класса. Наибольшее значение для формирования иммунного ответа имеют 15 генов 1-го класса и 23 гена 2-го класса, представленные в свою очередь несколькими сотнями аллелей. Существует три изоформы HLA 1-го и 2-го классов. В 1-м классе выделяют HLA-A, HLA-B, HLA-C, во втором – HLA-DR, HLA-DQ.

Наиболее четкие ассоциации с антигенами различных классов HLA-комплекса были выявлены для аутоиммунных и инфекционных заболеваний, в патогенезе которых ведущее место занимают иммунологические реакции. Возможно, что гены комплекса HLA могут быть одним из генов (даже главными генами), формирующими генетическую компоненту этих мультифакторальных заболеваний. В некоторых случаях (например, при ревматоидном артрите) ассоциации настолько достоверны, что часто рассматриваются как маркеры заболевания и имеют диагностическое и дифференциально-диагностическое значение.

Изучение ассоциации МФЗ с определенными генами основано на предположении о том, что если тот или иной ген участвует в формировании предрасположенности к МФЗ, какой-то из его аллелей должен обнаруживаться у больных значительно чаще, чем в популяции. Частота встречаемости других аллелей этого гена у больных должна быть ниже, чем в популяции. В большинстве случаев в каче-

стве тестируемого маркера выбирают аллели таких генов, продукты которых могут участвовать в патогенезе заболевания. При обнаружении увеличенной частоты встречаемости исследуемого маркера у больных по сравнению с контролем можно сделать заключение о существовании его ассоциации с заболеванием. Такая ассоциация может иметь две основные причины:

1. исследуемый генетический маркер может быть одним из генов, определяющих предрасположенность к заболеванию, а его продукт - существенным звеном патогенеза заболевания,
2. существует неравновесие по сцеплению между геном, мутации в котором приводят к развитию заболевания, и маркерным геном.

Наибольшей эффективности при изучении ассоциаций и выявлении генов предрасположенности к МФЗ можно добиться при исследовании ядерных семей с различными типами браков родителей. Исследование проводится в парах родитель-больной ребенок. В этом случае формируются две выборки семей (первую выборку составляют семьи, где оба родителя здоровы, а ребенок болен, во вторую – семьи, где болен один из родителей и ребенок). Дальнейший анализ направлен на сравнение частот встречаемости двух групп аллелей: 1) аллели здоровых родителей, не передавшихся больным детям и 2) аллелей, обнаруженных у больных. Если существует несколько различных аллелей гена, то при использовании этого метода можно выявить предпочтительную передачу одного из них от больного и/или гетерозиготного родителя больному ребенку. Контрольную группу (выборку) будут составлять аллели здоровых родителей, которые не встречаются у больных детей. Так как данный метод поиска ассоциаций предполагает использование ядерных семей, родительские аллели, не сцепленные с геном или генами болезни, будут всегда сегрегировать независимо от аллелей гена предрасположенности к болезни, т.е. при применении данного метода выявляются ассоциации только для маркеров, физически сцепленных с локусом болезни. Изучение ассоциации полиморфных маркеров с заболеванием очень перспективно в популяциях с высоким

уровнем имбридинга. В таких популяциях все члены являются в той или иной степени родственниками, т.е. имеют определенную долю общих генов (унаследованную от общего предка).

Анализ сцепления МФЗ с полиморфными маркерами. Этот метод в настоящее время считается одним из наиболее перспективных подходов к идентификации генов предрасположенности к МФЗ. Это подход основан на анализе сцепления заболевания с полиморфными ДНК-маркерами. Для анализа используют от 300 до 500 таких маркеров, распределенных по всему геному. В последние годы для выявления сцепления МФЗ с определенным геном все чаще используют метод полногеномного скрининга. Однако до настоящего времени ни для одного МФЗ не удалось идентифицировать все гены.

Метод экспериментального скрещивания модельных животных. Полезная информация о локализации генов МФЗ может быть получена при скрещивании модельных животных, принадлежащих к одной генетической линии. Использование этого метода позволяет исключить влияние генетической гетерогенности изучаемого заболевания и контролировать действие внешнесредовых факторов. Благодаря большому количеству потомков и высокой скорости размножения экспериментальных животных при их скрещивании удастся картировать локусы количественных признаков, связанных с определенными видами наследственной патологии. К ограничениям этого метода следует отнести невозможность прямой экстраполяции результатов, полученных на животных к человеку. В этом случае проводится анализ сходства генетических механизмов гомологичных участков генома человека и экспериментального животного.

Однако, несмотря на успехи в поиске ассоциаций и сцепления с определенными локусами генов, в настоящее время ни для одного заболевания с наследственным предрасположением невозможно выделить спектр генов для скрининга на предрасположенность. Это обусловлено рядом причин: выраженной генетической гетерогенностью болезней с наследственным предрасположением, разли-

чиями механизмов генетической предрасположенности при семейных и спорадических случаях, различиями в частоте встречаемости аллелей генов предрасположенности между популяциями, а также сравнительно небольшим вкладом в патогенез заболевания продуктов ассоциированных с заболеванием генов. Таким образом, ни использование математических моделей наследования мультифакториальных заболеваний, ни методы ДНК-анализа пока не позволяют получить адекватные цифры повторного риска возникновения заболевания у родственников пораженных пробандов, которые можно было бы использовать для всех семей из различных популяций.

Генетическое тестирование должно проводиться в хорошо оснащенной лаборатории с соблюдением всех норм и стандартов молекулярных исследований. В Великобритании генетическое тестирование проводится в соответствии с рекомендациями Со-гласительного Комитета по Генетическому Тестированию (UK Advisory Committee on Genetic Testing). Доступ к результатам генетического тестирования закрыт для страховых компаний [24].

Генетические технологии выявления генных болезней и наследственной предрасположенности могут быть рекомендованы для супружеских пар, вступающих в брак по следующим направлениям:

1. Медико-генетическое консультирование всех супружеских пар, вступающих в брак. Цель: выявление семей, отягощенных наследственными заболеваниями и информация о риске наследственного заболевания в вновь создаваемой супружеской паре.
2. Исследование кариотипа и высокотехнологичный компьютерный хромосомный анализ (выявление носительства транслокаций и других аномалий хромосом).
3. Генетическое тестирование и выявление гетерозигот по муковисцидозу (F508. +) (семейный риск муковисцидоза).
4. Досимптоматическая диагностика:
 - генетическое тестирование и выявление ряда нейродегенеративных заболеваний (гены HD +/+; SCA1 +/+; DRPLA+/+;AR +/+; SCA2+/+; Mpl+/+);

- наследственная предрасположенность супружеских пар к дефектам нервной трубки у их будущих детей - MTHFR 677 C>T;
 - семейный аденоматозный полипоз (FAP)(гены APC+/+);
 - болезнь Альцгеймера (гены PS+/+; PS2+/+).
5. Геномная дактилоскопия (например: vWF 4/4; ApoB 12/7; AR 13/19; HPRT 3/7; STRX1 4/8; HLA).

В настоящее время известно более 1500 генов, составляющих различные генные сети, для которых показана ассоциация с мультифакториальными заболеваниями. Количество исследуемых генов и их полиморфизмов растет с каждым годом, поэтому ниже приводится лишь краткая информация о функциональных особенностях аллельных вариантов генов и их связи с рядом наиболее известных заболеваний этой группы.

Более подробную информацию о маркерах генного тестирования можно получить на сайте <http://www.genome.gov/GWastudies>.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание дыхательных путей с участием иммунных клеток, медиаторов воспаления, сопровождающееся гиперреактивностью и вариабельной обструкцией бронхов. В генезе БА усматривается наличие как генетического, так и экзогенного компонентов [2]. Согласно определению Международного консенсуса (GINA, 2007) в основе формирования БА лежит хроническое воспаление дыхательных путей, возникающее у лиц с наследственной предрасположенностью.

Накопленный опыт свидетельствует, что генная сеть бронхиальной астмы, безусловно, имеет мультикомпонентную основу. В настоящее время установлена ассоциация БА, по крайней мере, с 35 различными генами. Наиболее перспективными генами-кандидатами на сегодняшний день являются GSTT1(0/0), GSTM1 (0/0), TNFA (-308 G>A), IL4 (-590 C>T), ILR4 (Q576R), NOS1(повтор AAT в 20 интроне).

Однако в развитии БА установлены ассоциации и по другим маркерам, в частности наиболее вероятным кандидатом на роль главного гена БА рассматривается ген интерлейки-

на-9 (IL-9) [19], но на эту роль предлагается также ген CC16 и в какой-то мере гены альфа-1-антитрипсина. У индивидуумов с дефицитом α -1 *антитрипсина (ААТ)* в гене NOS1 обычно наблюдается хронические обструктивные заболевания легких, которые на фоне курения нередко ведут к астме, осложняющейся бронхоэктатической болезнью. Молекулярные механизмы ААТ-дефицита включают ошибки экспрессии, трансляции и внутриклеточного процессинга. В настоящее время известно более 50 структурных и более 100 генных аллельных вариантов ААТ.

В качестве других кандидатов рассматривается ген интерлейкина-4, а также ген трансформирующего ростового фактора бета – TGF- β 1. Активный поиск полиморфизмов этих и других генов, вовлеченных в генезе БА, продолжается. Показано, что генами-модификаторами могут выступать гены системы детоксикации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP1A1, NAT2 [3,4,5,9,11].

Наиболее распространенные ассоциативные связи генов (генетических полиморфизмов) представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 Ассоциации полиморфизмов генов и бронхиальной астмы (обобщенные данные)

Полиморфизмы/ мутации	Гены	Локусы	Белковые продукты
I. Гены антигенного распознавания и иммунного ответа			
	IL-9, IL-4, IL-5, IL-13	5q31-5q33	Интерлейкины
Ile50 val Gln551Arg C589T			Интерлейкин-4
	HLA-B, HLA-DR	6p23-p21	Антигены гистосовместимости
	MGF	12q22	Фактор роста тучных клеток
	TNF α	6p21.3	Фактор некроза опухолей α
II. Гены медиаторов воспаления и сопутствующих факторов			
	LTC4S	5q35	Лейкотриен C4-синтаза
	PAFAN	6p21.2-p12	Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов
	ALOX5	10q11.2	Арахидонат 5-липоксигеназа
	HRF	13q12-q14	Фактор высвобождения гистамина

**ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ**

III. Гены рецепторов медиаторов и факторов гуморального иммунитета			
	IL5RA	3p26-p24	α-цепь рецептора ИЛ-5
	GRL	5q31.1-q33	Рецептор глюкокортикоидов
	ADRB2	5q32-q34	b2-адренергический рецептор
	FCER1B	11q12-q13	b-цепь высокоаффинного рецептора IgE
	HTR2A	13q14-q21	Рецептор серотонина
	IL 4RA	16p12.1-p11.2	α-цепь рецептора ИЛ-4
IV. Гены внутриклеточных сигнальных молекул			
	STAT6	12q14.3-q23	Трансмиссер сигнала и активатор транскрипции 6
	NFYB	12q22-q23	b-субъединица ядерного фактора транскрипции
	NFKB1	14q11.2-q13	Субъединица 1 ядерного фактора транскрипции
	YAK1	1p31.3	Тирозинкиназа-1 семейства YAK
	YAK3	19p13.1	Тирозинкиназа-3 семейства YAK
V. Гены метаболизма и детоксикации			
C-T 10	TGF- β1	19q13.2	Фактор роста фибробластов β1
A38G	CC16	11q12-q13	Белок секреторных клеток бронхов (Clara cells) утероглобин
	BCL6	3q27	Протеин лимфомы В-клеток 6
	CYP1A1	15q22-q24	Цитохром-p450
	NAT2	8p13.1-p21.3	N-ацетил трансфераза 2
	ADAM33	20p13	Дезинтегрин и металлопротеиназа 33
AAT RFLP TaqI RFLP HindIII	Альфа-1 антитрипсин (AAT)	14q32.1	Ингибитор белка С (семейство ингибиторов сериновой протеазы)
RFLP TaqI RFLP KpnI RFLP Bam HI		8p21-p23	Фермент фазы 2 детоксикации
GSTT1 0/0	GSTT1	22q11.2	Глутатион S- трансфераза THETA-1
Iie105Val	GSTP1	11q13	Фермент фазы 2 детоксикации
GSTM1 0/0	GSTM1	1q13.3	Глутатион S- трансфераза MU-1

На основании приведенных фактов можно сделать вывод, что тестирование полиморфных вариантов генов IL-9, IL-4, CC16, AAT, дополненное анализом генов детоксикации GSTM1 и GSTT1 позволяют уже сегодня достаточно объективно оценить индивидуальный риск БА и, таким образом, внести серьезный вклад в предиктивное тестирование этого тяжелого распространенного заболевания.

Первичная гиперхолестеринемия

Первичная гиперхолестеринемия (ПГ) – одно из типичных, наиболее распространенных тяжелых мультифакториальных заболеваний. Причиной ПГ являются не только мутации компонентов весьма обширной геновой сети, но и многочисленные провоцирующие экзогенные факторы. Поэтому предиктивное тестирование с целью выявления индивидуумов высокого риска ПГ может иметь большое практическое значение.

Первичная гиперхолестеринемия условно может быть подразделена на моногенные формы (мутации единичных «главных генов») и полигенные формы. Примером моногенной формы может быть семейная ПГ, вызванная либо мутациями в гене LDLR – рецептора липопротеина низкой плотности (основной компонент атеросклероза), либо в гене ApoB-100. Гомозиготы по мутациям гена LDLR обнаруживают признаки нарастающего атеросклероза уже с детства. К счастью их частота в европейских популяциях редка, составляет 1: 1 000 000. Однако, число гетерозиготных носителей оценивается приблизительно 1:500 новорожденных (WHO, 1997).

Преобладающая часть ПГ имеет полигенное, точнее, мультифакториальное происхождение. Хотя генетическая сеть ПГ полностью не расшифрована, уже известно, что в развитии ПГ могут быть задействованы аллельные варианты таких генов как MTHFR и ACE, некоторые «легкие» мутации генов LDLR или генов семейства ApoB. В настоящее время с целью профилактики атеросклероза, точнее раннего выявления лиц с предрасположенностью к ПГ и атеросклерозу, рекомендуется

проводить анализ точковых мутаций в гене LDLR, скрининг мутации R3500Q гена ApoB-100. Скрининг дополняют анализом мутации 677 С-Т гена MTHFR и D мутации гена ACE, а также обязательным биохимическим анализом липидов плазмы крови.

Прогностическая ценность тестирования полиморфизмов других компонентов генной сети ПГ и атеросклероза активно изучается.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – гетерогенная группа заболеваний, основным клиническим проявлением которых является повышение уровня артериального давления и связанные с этим осложнения (инфаркты, инсульты, почечная недостаточность). К настоящему времени известно более 100 генов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в сложном патогенезе различных форм АГ. Прежде всего, это компоненты ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем; продукты, обеспечивающие поддержание сосудистого тонуса (эндотелины, синтазы закиси азота, компоненты кальциевых каналов) и структуры сосудов (эластин, фибриллин, коллаген-связывающий белок); рецепторы адренергической системы (например, дофамина); продукты метаболизма стероидных гормонов (11- β -гидроксилазы, 17- α -гидроксислазы и др.) и водно-солевого гомеостаза (аквапорины, рецепторы вазопрессинов, ионные каналы) [4,12]. Однако изучение полиморфизма соответствующих генов, не выявило особенно значимых ассоциаций некоторых из них с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента влияет на риск гипертонической болезни, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца [14]. При изучении влияния генома ядерного и митохондриального на наследуемость гипертонической болезни было установлено значение материнского компонента в наследуемости гипер-

тонической болезни. Поэтому при обследовании больных с артериальной гипертензией необходимо уделять большое внимание анамнезу матери [15]. Таким образом, артериальная гипертензия может быть не только полигенным, но и полигенным заболеванием.

Основные гены-кандидаты, участвующие в предрасположенности к артериальной гипертензии, представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 Гены-кандидаты и полиморфизмы наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии

№	Гены-кандидаты	Локусы	Полиморфизм	OMIM
1	SCNN 1B (1-β-субъединица эпителиального Na ⁺ канала)	16p13-p12		600760
2	SCNN 1G (1-γ-субъединица эпителиального Na ⁺ канала)	16p13-p12		600761
3	APNH (Na ⁺ /H ⁺ -антипортер)	1p36.1-p35		107310
4	REN (ренин)	1q25-q32	19-83G>A	179820
5	AGT (ангиотензин I)	1q42-q43	M235T	106150
6	AGE (ангиотензин I конвертирующий фермент)	17q22-q24	I/D	106180
7	AGTR1 (рецептор 1-го типа к ангиотензину II)		1166A >C	
8	AGTR2 (рецептор 2-го типа к ангиотензину II)		3123C >A	
9	PLA2 (панкреатическая фосфолипаза A2)	12q23-q24.1		172410
10	SAH (гипертензия, обусловленная геном, экспрессирующимся в почке)	16p13.11		145505
11	NOS 3 (эндотелиальная синтаза окиси азота)	7q35-q36	4a/b (повтор в 27 п.н.)	163729
12	BKR2 (рецептор 2-го типа к брадикинину)		-58T >C, I/D	
13	ADRA1A – адренорецептор A1a		T1441C	
14	ADRA1B – адренорецептор A1b		I/D	
15	ADRA2A – адренорецептор A2a		C780G	
16	ADRB1 – адренорецептор B1		S49G	
17	ADRB2 – адренорецептор B2		48A > G, 81C > G	
18	EDNRA – рецептор к эндотелину A		T89G	
19	EDNRB – рецептор к эндотелину B		G40A	
20	EDN1 – эндотелин 1		L198A	

Следует отметить, что для ряда генов (ACE, AGTR1) ассоциация с АГ остается сомнительной, в то время как для других (REN, AGT, AGTR2, BKR2) установлена несколькими лабораториями. Важным подходом к пониманию молекулярных основ АГ является широкомасштабный скрининг генов кандидатов и полиморфизмов и оценка их роли в развитии АГ, особенно с использованием современных технологий (биочипы) и одновременного комплексного анализа сразу нескольких генов.

Остеопороз

Остеопороз (ОП) — широко распространенное мультифакториальное заболевание с выраженным генетическим компонентом. Заболевание характеризуется прогрессирующим снижением минеральной плотности кости и костной массы и нарушением архитектоники трабекул, что ведет к их повышенной ломкости [17,22]. ОП представляет большую социальную и медицинскую проблему.

По данным Ray et.al. (1997) [21] более 10% населения США имеют ту или иную стадию ОП. Отмечена значительная географическая и этнографическая вариабельность этого заболевания. Существующие методы оценки минеральной плотности костей широко используются для диагностики ОП. Они, однако, не позволяют выявлять лиц групп повышенного риска до начала заболевания [23].

Считается, что развитие ОП на 15-25% обусловлено неблагоприятными внешними воздействиями и на 75-85% связано с генетической предрасположенностью [16]. Остеогенез и процессы костного ремоделирования костей являются результатом согласованной работы многих генов, среди которых можно выделить: кальций регулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин и активный метаболит витамина D — кальцитриол); другие системные гормоны (глюкокортикоиды, инсулин, соматотропный гормон, тиреоидные и половые гормоны); локальные факторы (интерлейкины, простагландины и др.) [2]. В ходе исследований, посвященных выяснению наследственных причин

ОП, был идентифицирован ряд генов-кандидатов, участвующих в регуляции содержания кальция и в метаболизме костной ткани.

Основные гены и их полиморфизмы (генная сеть) представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 Гены и генные сети, ассоциированные с остеопорозом и ремоделированием костной ткани (обобщенные данные)

Гены	Название генов	Локализация генов	Полиморфизмы/ мутации генов
I. Гены регулирующие гомеостаз кальция			
VDR	Рецептор витамина D	12q12-q14	RFLP Bsm I RFLP Apa I RFLP Taq I RFLP Fok I
CALCA	Кальцитонин	11p15.2-p15.1	
CALCR	Рецептор кальцитонина	7q21.3	RFLP Alu I T→C RFLP Taq I
CASR	Ca-кальмодулин зависимая серин протеинкиназа (рецептор)	Xp11.4	
PTH	Паратиреоидный гормон	11p15.1-p15.2	RFLP Bst B1
II. Гены, регулирующие функции и метаболизм остеобластов и остеокластов			
TGFB1	Фактор роста фибробластов бета-1	19q13.2	C→T
IGF1	Инсулинзависимый фактор роста 1	12q22-q24.1	(CA) _n повтор
IL-6	Интерлейкин 6	7p21	(CA) _n повтор (TA) _n повтор G→C
IL1RN	Рецептор антагониста интерлейкина 1	2q14.2	
AHSG	α-2-HS-гликопротеин	3q27	
III. Гены рецепторов и гормонов			
ER1	Рецептор α-эстрогена	6q25.1	RFLP Pvu II RFLP Xba I (TA) _n повтор
AR	Андрогеновый рецептор	Xq11.2-q12	(CAG) _n повтор
CYP19	Ароматаза (цитохром P450)	15q21.1	
IV. Гены, регулирующие метаболизм белков костной ткани			
COL1A1	Коллаген I типа 1	17q21.3-q22	GT (CA) _n повтор

ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ

COL1A2	Коллаген 1 типа 2	7q2.1-7q2.2	
COL2A1	Коллаген 2 типа 1	12q1.31-q1.32	
MMP1	Коллагеназа	11q22-q23	
BGLAP	Остеокальцин	1q25-q31	
CTSK	Катепсин К	1q21	
V. Гены, участвующие в обмене липопротеинов			
APOE	Аполипопротеин E	19q13.2	

Минимальный набор генов для тестирования наследственной предрасположенности включает: 1) определение гена матрикса костной ткани COL1A1 и 2) исследование генов гомеостаза кальция и минерального обмена VDR, CALCR.

Тестирование аллельных вариантов генов открывает возможности для профилактики остеопороза, так как позволяет выявлять лиц с высоким риском заболевания до появления остеопении, т.е. до начала снижения минеральной плотности костной ткани.

Наследственная тромбофилия и фактор 5

Тромбофилия (ТФ) – означает предрасположенность к повышенной свертываемости крови и тромбозам – частым и тяжелым послеоперационным осложнениям [8]. ТФ относится к полигенным заболеваниям. Генная сеть ТФ включает аллельные варианты генов, ответственных за дефицит антитромбина, дефицит активированного белка С (APC-дефицит), дефицит витамин-К-зависимого гликопротеина, а также мутации в гене 5 фактора свертывания крови [1]. Для каждого из перечисленных факторов известен свой специфический генный полиморфизм.

Лейденовская мутация фактора V, которая обнаружена у большинства индивидуумов, страдающих тромбофилией, является исключением [13]. Она представляет собой замену гуанина (G) на аденин (A) в 1691 положении экзона 10 фактора V. Именно эта мутация, как оказалось, ответственна за высокий риск спонтанных тромбозов. Она обнаружена у 20% пациентов с ТФ и у 50% семей с наследственными формами ТФ. Частота мутации составляет около 6% у европеоидов, однако, она встречается значитель-

но реже у японцев и у других восточных народов, у некоторых из них она пока вообще не обнаружена.

В среднем 1 из 4600 европейцев является гомозиготной (L\L) по Лейденовской мутации. У них риск ТФ в 10 раз выше, чем у гетерозигот (L/+). Тромбоз особенно часто развивается у субъектов, которые помимо Лейденовской мутации имеют «быстрый» аллель (R) гена APC. Таким образом, сочетание Лейденовской мутации (R506Q) с быстрым аллелем APC особенно неблагоприятно в плане прогноза инфаркта миокарда.

Ожирение

Ожирение – хроническое заболевание, которое стало одной из основных проблем здравоохранения в большинстве промышленно развитых стран. Болезненное (морбидное) ожирение приобретает поистине угрожающие масштабы из-за неизбежного развития тяжелейших сопутствующих заболеваний, находящихся в прямой причинно-следственной связи с избыточной массой тела. В Соединенных Штатах, ожирение является причиной приблизительно 300 000 смертных случаев в год. Россия вместе с высокими темпами экономического развития приобретает и «болезни развитого общества», среди которых ожирение занимает не последнее место. Очень незначительное, но постоянное избыточное потребление энергии приводит к выраженному накоплению жировой ткани. Так, употребление всего лишь 5% «лишних» калорий может способствовать накоплению около 5 кг жировой ткани в год. Научные публикации показывают, что количество детей с избыточным весом в США за последние десятилетия увеличилось на две трети, и теперь их общее количество составляет около 10% от общего количества детей.

Огромное значение в развитии ожирения принадлежит *генетической предрасположенности*. Существуют несколько генных мутаций (изменений), которые могут вызывать ожирение. Наиболее часто это связано с мутациями в генах, кодирующих белки сигнальной системы, ответственной за регуляцию количества энергии, запасаемой в виде жира в организме. Начинается этот

сигнальный путь с белка *лептина*, который вырабатывается жировой тканью. Причем его количество пропорционально объему жировой ткани. Лептин активизирует через специфический рецептор в гипоталамусе выработку меланокортина, который снижает потребление пищи человеком. Наличие мутаций практически в любом из генов этой цепочки ведет к развитию синдрома ожирения.

Врожденный дефицит лептина – редкий синдром, связанный с мутацией гена, сдвигающей рамку считывания генной информации находящейся в положении $\Delta G133$. При этом появляется измененная форма лептина, которая не выделяется жировыми клетками. На сегодняшний день в мире насчитывается несколько сотен семей, где есть люди с ожирением, вызванным данной мутацией. Коррекция достигается введением в организм недостающего лептина.

Врожденный дефицит рецептора лептина – редкий синдром, связанный с мутацией гена рецептора лептина в гипоталамусе. При этом появляется форма измененного рецептора, который не связывает лептин. На сегодняшний день в мире насчитывается несколько десятков семей, несущих данную мутацию. Коррекция неизвестна.

Мутация в гене проопиометалокортина (POMC). При этом появляется форма измененного белка, в которой аминокислота аргинин заменена на глицин в позиции 236 (Arg236Gly). Встречается примерно в 1% всех случаев наследственной формы ожирения. Кроме синдрома ожирения у носителей данного гена отмечают дефицит АКТГ и окраска волос красного цвета.

Мутация в гене PC-1. В норме функция белка, кодируемого данным геном, в том, что он формирует гормоны АКТГ и меланокортин. При этом развиваются симптомы подобные мутации в гене *POMC*, с той лишь разницей, что еще добавляется гиперпроинсулинемия, так как PC-1 также необходим для перехода проинсулина в активный инсулин в клетках поджелудочной железы.

Мутация в гене рецептора 4 типа меланокортина (MC4R). Наиболее часто наблюдаемая генетически обусловленная фор-

ма ожирения. Встречается в 6% всех случаев ожирения. Описано около 15 различных мутаций в этом гене. Одна из них встречается в 95-99% случаев и поражает около 1,3% всей человеческой популяции.

Ожирение у носителей всех вышеуказанных мутаций связано с перееданием, так как отсутствует реакция на достаточное накопления энергии в виде жира в жировых клетках. Но если мутация в самом гормоне лептина корректируется с помощью инъекций отсутствующего белка, то при наличии мутаций во всех остальных генах требуется коррекция потребления пищи всеми известными способами, в том числе и с использованием оперативных методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на идентификацию всех генов предрасположенности, формирующих сложную патогенетическую цепь заболевания. Риск развития заболевания у носителей определенных генотипов, даже после выявления достаточно тесных ассоциаций с определенным аллелем того или иного гена, не является стопроцентным и зависит от ряда других генетических и средовых факторов.

Все новые тестовые системы, которые используются в таких исследованиях, хорошо работают в научных лабораториях. В большинстве медицинских учреждений с ними возникнут проблемы. Дело в том, что для проведения генетического анализа требуются специалисты-биологи, а не медицинские работники. В ближайшее время ситуация может измениться. Сделать генетический анализ массовым могут автоматические системы.

Генетические методы служат инструментом не только для изучения патологии человека. Все большее внимание привлекает к себе физиологическая генетика или генетика нормального развития человека, а также генетика старения. Педиатру необходимы знания в области генетики нормального нервно-психического и физического развития ребенка, с тем чтобы выявлять ранние

признаки отклонений от генетической программы развития ребенка, принимая при этом во внимание модифицирующие воздействия на эту программу факторов внешней среды – прежде всего питания и воспитания. Такие отклонения отчетливо выявляются в так называемые «критические возрастные интервалы развития», и они служат основанием для предположений о возможном развитии наследственного заболевания.

Развитие протеомики даст возможность рассмотреть предиктивную ценность генетического тестирования, основанного на изучении полиморфизма уже известных генов-кандидатов с этими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии: руководство для врачей. СПб: Гиппократ, 2004: 608.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: «Медицина», 2003: 320.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е., Асеев М.В. Генотип человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину. СПб.: «Интермедика», 2000: 272.
4. Благодатских К.А., Евдокимов М.А., Агапкина Ю.В. и соавт. Полиморфные маркеры G(-174) C гена IL6 и G(-1082)A гена IL10 и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших острый коронарный синдром. Мол биология. 2010; 44(5): 839-846.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Гэотар-Мед. 2001; 448.
6. Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и соавт. Полиморфизм генов CYP1E1, CYP2C19, GSTT1, GSTM1, GSTP1 в развитии атопической бронхиальной астмы и туберкулеза. «Генетика народонаселения и патология»: сб. науч. трудов вып.8, Томск, 2007:55-57.
7. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: «Медицина». 2003: 448.
8. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭК. 2000: 367.
9. Иващенко Т.Э., Сиделова О.Г., Петрова М.А., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. Генетика, 2000; 36(9):1-5.
10. Колчанов Н.А., Ананенко Е.А., Колпаков Ф.А. и соавт. Генные сети. Мол биология, 2000; 34 (4): 449-460.

11. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. Соровский образовательный журнал. 1999; 1: 8-12.
12. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). Клин. Медицина. 2003;1: 12-18.
13. Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369: 64-67.
14. Carluccio M., Soccio M., De Caterina R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease; the renin-angiotensin system. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31 (6): 476-488.
15. De Stefano A.L., Gavras H., Heard N. et al. Maternal influence on the inheritance of hypertension. *Hypertension*. 2000; 36(4): 718.
16. Jouanny P., Guillemin F., Kuntz C. et al. Environmental and genetic factors affecting bone mass. Similarity of bone density among members of healthy families. *Arthrit Rh*. 1995; 38(1): 61-67.
17. Melton L.J. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine*. 1997; 22(24 Suppl):2-11.
18. Nebert DW Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet*. 1997; 60: 265-271.
19. Nicolaidis N.C., Holroyd K.J., Ewart S.L. et al. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94(24):13175-13180.
20. Penrose L.S A further note on the sib-pair method. *Ann Eugen*. 1947; 13: 120.
21. Ray N.F., Chan J.K., Thamer M. et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the US in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*. 1997;12(1): 24-35.
22. Rosen C.J. Beyond one gene – one disease: Alternative strategies for deciphering genetic determinants of osteoporosis. *Calcify Tissue Int*. 1997; 60(3): 225-228.
23. Spector T.D., Keen RW., Arden N.K. et al. Influence of vitamin receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women; a twin study in Britain. *BMJ*. 1995; 310(6991):1357-1360.
24. Thomson G., Esposito M.S. The genetics of complex diseases. *Trends genet*. 1999; 15(12): 17-20.

Глава 5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Функциональные состояния в периоде новорожденности скорее можно рассматривать как функциональные особенности, связанные с адаптацией органов и систем к внеутробной жизни или, другими словами, обусловленные переходом от внутриутробного функционирования к внеутробному.

Особенности органов дыхания у новорожденных детей.

Органы дыхания у новорожденных детей имеют следующие особенности:

- грудная клетка цилиндрической формы;
- грудно-брюшной тип дыхания;
- периодический тип дыхания;
- более высокая, чем в остальные периоды частота дыхания.

У здоровых доношенных детей частота дыхания варьирует от 48 до 60, у недоношенных детей — от 28 до 60 в минуту.

Таким образом, для новорожденных детей тахипноэ — это частота дыхания, превышающая 60 в минуту.

Функциональное состояние органов дыхания у новорожденных определяются их анатомо-физиологическими особенностями: носовые ходы узкие, практически отсутствуют придаточные полости носа и нижний носовой ход; глотка относительно узкая и небольшая; слизистые железы трахеи развиты недостаточно, бифуркация трахеи находится высоко на уровне 3 грудного позвонка (у детей 2-3 лет — на уровне 4-5 грудного позвонка). Вследствие отсутствия на выдохе эластической тяги легкого у новорожденного ребра расположены почти горизонтально, поэтому **грудная клетка** находится в состоянии как бы постоянного вдоха, и в первые дни имеет почти **цилиндрическую форму**. Но уже к 10-му дню жизни грудная клетка приобретает форму усеченного конуса, характерного для детского возраста. Почти горизонтальное расположение ребер ограничивает экскурсию грудной клетки и обуславливает грудно-брюшной тип дыхания. Растяжимость легких мала, а растяжимость стенок грудной клетки велика (выше,

чем легких), количество альвеол в 10-12 раз меньше, чем у взрослого. Размеры терминальных дыхательных пространств у взрослого в 2-3 раза больше, чем у новорожденного, и рост легочных структур происходит преимущественно путем увеличения числа функциональных единиц. Конечный эффект дыхательных усилий проявляется удвоением величин альвеолярной вентиляции и потребления кислорода, в соответствии с потребностями новорожденного ребенка, что происходит путем увеличения частоты дыхания при относительно небольшом мышечном усилии.

Здоровые новорожденные имеют особый **тип дыхания - грудно-брюшной**, т.е. дыхательные движения грудной клетки и живота синхронны. В связи с этим, у новорожденных детей и примерно до 2-х месячного возраста, в отличие от всех остальных периодов детства, в норме отмечаются умеренные втяжения нижних межреберий и эпигастрия.

Новорожденным характерен **периодический тип дыхания** (т.е. паузы во время спонтанного дыхания). Длительность пауз у доношенных детей могут колебаться от 1 до 6 сек., у недоношенных новорожденных до 10 секунд. Паузы не сопровождаются цианозом и урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС), что отличает их от апноэ. Периодический тип дыхания характерен 78% новорожденных до 2 недель жизни и встречается у недоношенных новорожденных, родившихся менее 37 недели гестации в 2 раза чаще. У недоношенных детей, особенно с низкой массой тела при рождении, периодический тип дыхания может сохраняться до 3-х месяцев их скорректированного возраста. Параметры внешнего дыхания у новорожденных детей преимущественно зависят от состояния бодрствования и сна, акта сосания и глотания, крика, температуры окружающего воздуха и т.д.

Таким образом, эти данные являются обоснованием того, что у детей первых месяцев жизни подсчет частоты дыхания (ЧД) должен в обязательном порядке проводиться в покое (желательно во сне) и за 1 минуту (т.е. исключается оценка ЧД за 15 секунд).

Особенности сердечно-сосудистой системы новорожденных.

При рождении происходит перестройка кровообращения. Прекращается кровообращение через плаценту. Легочное сосудистое давление снижается ниже системного. После начала дыхания легкие расправляются и наполняются кровью, фетальные кровеносные пути (аранциев и артериальный протоки, овальное окно и остатки пупочных сосудов) закрываются. Хотя эти шунты функционально закрываются сразу после рождения, полное их структурное закрытие происходит лишь к 1-1,5 годам. Увеличение легочного кровотока приводит к увеличению венозного возврата. Давление в левом предсердии возрастает из-за поступления большого количества крови. Сердце начинает работать последовательно. Таким образом, начинает функционировать малый и большой круг кровообращения.

В норме сердечно-сосудистая система новорожденного ребенка имеет следующие характеристики:

1. ЧСС 120-140 уд/мин.
2. Тоны сердца при аускультации более звучные. Сердечные шумы регистрируются у новорожденных в течение первой недели у 70% и обусловлены постнатальной перестройкой. Однако их наличие и сохранение после 3 суток жизни определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики и инструментального обследования — эхокардиографии (ЭХО-КГ) для исключения врожденного порока сердца (ВПС).
3. Артериальное давление у детей тем ниже, чем младше ребенок. У новорожденного ребенка систолическое давление составляет в среднем около 70 мм рт. ст., к году оно увеличивается до 90 мм рт. ст.

Артериальное давление (АД) у детей измеряется тонометром, размер манжеток зависит от возраста ребенка (ширина манжетки должна составлять примерно 2/3 окружности плеча). У детей первого года жизни давление можно рассчитать по формуле: $76 + 2n$, где 76 - максимальное давление у новорожденного; n - число месяцев жизни

Таким образом, для детей первых месяцев жизни характерны малый систолический объем крови и высокая частота сердцебиений, а минутный объем крови на единицу массы тела относительно велик. Относительно большее количество крови и особенности энергетического обмена у детей заставляют сердце выполнять работу, относительно большую, чем работа сердца взрослого человека. Резервные же возможности сердца новорожденного ребенка мало адаптированы к увеличению пост- и преднагрузки.

Основные особенности ЭКГ у детей:

1. чем ребенок младше, тем в большей степени преобладает электрическая активность правого желудочка;
2. чем младше ребенок, тем короче интервалы ЭКГ;
3. из-за больших размеров предсердий наблюдается высокий зубец P;
4. чем младше ребенок, тем в большем числе грудных отведений имеется отрицательный зубец T;
5. миграция источника ритма в пределах предсердий;
6. альтернация зубцов желудочкового комплекса;
7. неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
8. синусовая и дыхательная аритмии;
9. глубокий зубец Q в III стандартном отведении, грудных отведениях.

Положение сердца в грудной клетке у новорожденного ребенка почти поперечное, что обусловлено высоко стоящей диафрагмой. К передней поверхности грудной клетки прилежит правый желудочек.

Регуляция сердечной деятельности осуществляется по симпатическому и блуждающему нервам. Симпатические сердечные нервы в процессе эмбрионального развития образуются раньше блуждающих, их тонус более высок. Однако при значительном снижении парасимпатического влияния возникает так называемый малоизменчивый (авариабельный) синусовый ритм, при котором отмечаются абсолютно равномерные сердечные удары или «ригидный» ритм. Опасностью ригидного ритма является

снижение порога фибрилляции желудочков, что может привести к внезапной смерти. В связи с этим, врачу необходимо отметить наличие такого ритма в истории развития ребенка и его контролировать. Кроме того, в этом случае необходимо правильно информировать родителей и консультировать их обо всех известных на сегодня мерах профилактики синдрома внезапной смерти (не давать ребенку спать в положении на животе, особенно в ночное время, кормить по требованию, особенно ночью, не курить в непосредственной близости от ребенка).

Основные симптомы, которые позволяют заподозрить заболевание сердечно-сосудистой системы и требуют неотложного обследования ребенка:

1. ЧСС ниже 100 ударов в минуту или выше 160 ударов в минуту в покое.
2. Шум, сохраняющийся после 3-х суток жизни.
3. Бледность ребенка при нормальном уровне гемоглобина или цианоз. Значение имеет появление «центрального» цианоза в покое или при любой нагрузке. «Центральный» цианоз охватывает носогубный треугольник, область шеи и верхнюю часть грудной клетки. Обязательным является изменение окраски слизистой губ и языка. Также возможна разлитая по всему телу «мраморность» кожи. NB! Небольшое изменение окраски носогубного треугольника при сохранении розовости губ и слизистых не является симптомом опасности и указывает лишь на особенности сосудистого тонуса и близости сосудов в этой области. Также не является патологическим симптомом акроцианоз и «мраморность» предплечий и голеней при нагрузке или охлаждении ребенка.
4. Одышка, т.е. частота дыхания выше 60 в минуту в покое при отсутствии у ребенка признаков болезней органов дыхания.
5. Быстрая утомляемость при кормлении. Ребенок ест медленно и с перерывами. Плохо прибавляет в весе.

Пограничные состояния новорожденных.

Сам термин, принятый в медицине – «пограничные состояния», указывает на то, что, описанные изменения, происходящие с ребенком, не являются патологией, требующей специального лечения, а лишь специфическим ответом организма ребенка на роды и непосредственно на «расставание с матерью и «плодовой» жизнью».

К пограничным состояниям относятся:

- Половой криз.
- Мочекислый инфаркт.
- Физиологическая желтуха новорожденных.
- Эритема.
- Транзиторная гипертермия.

Половой криз – это состояния, которые связаны с переходом материнских гормонов и их циркуляцией в крови ребенка. Хотя непосредственно нахождение этих гормонов в организме ребенка исчисляется несколькими днями, однако, каскад процессов ими запущенных определяет клинические особенности состояния ребенка в течение нескольких недель.

Нагрубание молочных желез – это припухлость и увеличение молочных желез. Встречается как у девочек, так и у мальчиков. Длительность сохранения этой припухлости от 10 дней до месяца. В ряде случаев внутри железы у ребенка начинается синтез вещества, напоминающего молоко, так называемое «ведьино молочко». Название это уходит корнями в далекие времена, так как считалось, что появление такого «молочка» является предвестником смерти ребенка от тяжелой инфекции. В связи с этим, в старину бабки-повитухи пытались отсасывать это молоко. По составу «ведьино молочко» очень близко к грудному, но лишено всех защитных факторов, таких как иммуноглобулины и лизоцим. Таким образом, при нарушении целостности защитной пленки молочной железы новорожденного (что происходит при отсутствии мер гигиенического характера, использования жестких тканей распашонок, применении мазей, которые усиливают

пористость защитной пленки) возможно проникновение бактерий патогенного и непатогенного характера (например, непосредственного с кожи ребенка) и их интенсивное размножение на питательной среде молока. Это приводит к развитию мастита новорожденных. С учетом усиленного кровоснабжения отечной молочной железы при «половом кризе», локализованный инфекционный процесс переходит в генерализованный.

С учетом вышеизложенного, при нагрубании молочных желез первым правилом является особое соблюдение гигиенических норм: проглаживание распашонки, использование одежды из мягкого материала, который не оказывает трения. Не целесообразно использование мазей, так как предполагаемый рассасывающий эффект от их применения меньше, чем риск нарушения целостности защитной пленки на молочной железе, а также прикладывание холода, или, напротив, согревающих компрессов. После уменьшения отека молочной железы, который может иметь различную степень выраженности, в зависимости от индивидуального реагирования ребенка, может сохраняться уплотнение и кажущееся увеличение железы в течение нескольких месяцев. При отсутствии каких-либо других симптомов, которые могут указывать на гормональное неблагополучие у ребенка, данные изменения не являются патологическим, проходят самостоятельно и не требуют обращения к эндокринологу и каких-либо лечебных мероприятий.

Клиническая картина мастита. Над припухшей молочной железой появляется покраснение, которое имеет характерный вид, распространяясь от центра железы к периферии по типу «языков пламени». Железа становится горячей на ощупь, возможно появление увеличенного лимфоузла в подмышечной области. Инфекционный процесс у ребенка может сопровождаться подъемом температуры, признаками интоксикации – вялостью, отказом от еды, рвотой. Крик и беспокойство ребенка связаны с болевым синдромом. Появление вышеуказанного симптомокомплекса, при наличии и при отсутствии симптомов общей инток-

сикации, требуют принятия срочных мер: инъекции антибиотика широкого спектра действия, дачи обезболивающего средства и госпитализации в хирургический стационар.

Гидроцеле — тяж у девочек между малыми и большими половыми губами, как бы наполненный белесоватым содержимым. Половые органы кажутся не обычными и даже «не чистыми». Это заставляет некоторых очень старательных мам прикладывать огромные усилия, чтобы удалить эти образования. Однако, сделать это почти не возможно, так как тяжи гидроцеле глубоко и прочно связаны с подлежащей слизистой. В результате раннего и активного снятия тяжей гидроцеле происходит нарушение целостности слизистой, может присоединиться инфекция или развиться **синехии**. В первые месяцы жизни девочки омывать половые органы необходимо очень нежно и аккуратно, убирая только остатки испражнений. Проходит гидроцеле самостоятельно примерно к 3-м месяцам.

Менархе новорожденных — это кровянистые выделения, которые появляются у девочек из влагалища на первой неделе жизни и проходят примерно к 2-ой недели. Эти «кровотечения» абсолютно не опасны и не требуют никаких специальных мер, кроме повышенной чистоты, более частых подмываний. Они не приводят ни к каким неприятным последствиям и не вызывают анемии.

Милии новорожденных — в переводе «просяные зернышки» — это мелкие белые высыпания на лице малыша. Возникают они за счет закупорки сальных желез, по типу подростковых угрей. При попытке их выдавливания или снятия ватой или марлей возможно быстрое инфицирование и разнесение этой инфекции по всему лицу. Часто подобную картину принимают за проявление диатеза, заставляют маму значительно ограничить свой рацион, вместо соблюдения чистоты и лечения инфицированных «угрей». Милии проходят самостоятельно к 3-ему месяцу жизни.

Мочекислый инфаркт — обильное выделение с мочой солей мочевой кислоты. Клинически вокруг бесцветного пятна мочи

появляются розово-красные кристаллы. Многие годы и попытки исследования этого феномена не дали никакого научного объяснения этому факту. В любом случае достоверно установлено, что проявления «мочекислого инфаркта» не требуют лечения, он проходит самостоятельно, не требуют в дальнейшем наблюдения специалиста-нефролога и не определяют риск почечного заболевания, не требуют повторных анализов мочи, так как наличие в них солей мочевой кислоты не будет говорить ни о патологии, ни о неблагоприятном прогнозе.

Физиологическая желтуха новорожденных — пограничное состояние, которое встречается достаточно часто и требует обязательного исключения патологического характера желтухи (иммунный конфликт, внутриутробная инфекция, внутрисосудистый гемолиз неимунного характера).

Физиологическая желтуха связана с разрушением плодовых эритроцитов и фетального гемоглобина, выброс которых в кровотоки плода перед родами обеспечивает уменьшение риска гипоксии, а также некоторой отсроченностью начала функционирования глюкуронилтрансферазы печени или невозможностью ферментации всего объема циркулирующего непрямого билирубина в крови новорожденного. Физиологическая желтуха проявляется не ранее 2-3-х суток жизни и проходит 2 временные фазы. Первая охватывает 5 дней жизни с момента рождения и характеризуется относительно быстрым повышением уровня свободного (неконъюгированного) билирубина до средней пиковой величины, составляющей приблизительно 5 мг% (85 мкмоль/л) на третий день жизни, и резким снижением концентрации билирубина к 5 дню. Вторая фаза характеризуется медленным снижением непрямого билирубина, который достигает нормального уровня к 11-14 дню жизни.

В первую очередь при физиологической желтухе окрашиваются лицо, затем шея, туловище и конечности. При уровне билирубина 68-136 мкмоль/л окрашиваются только лицо и шея. У доношенных новорожденных с физиологической желтухой не-

прямой билирубин варьирует от 85 до 204 мкмоль/л, у недоношенных — до 255 мкмоль/л.

Желтуха у новорожденных не может считаться физиологической, если:

- в первый день жизни концентрация билирубина более 86 мкмоль/л;
- во второй день жизни уровень билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л;
- на третий день жизни и в последующие дни концентрация билирубина более 206 мкмоль/л.

Физиологическая желтуха, являясь пограничным состоянием, не требует лечения. Однако, с учетом того, что патологическая гипербилирубинемия имеет высокий риск развития энцефалопатии и прокрашивания ядер мозга («ядерная желтуха»), то динамика билирубина, состояние ребенка с желтухой любого генеза в раннем неонатальном периоде должно тщательно контролироваться.

С учетом ранней выписки из роддома, участковый педиатр должен представлять себе возможные риски течения гипербилирубинемии и иметь четкий алгоритм наблюдения такого ребенка в амбулаторных условиях.

Наблюдение за ребенком с желтухой новорожденных в амбулаторно-поликлинических условиях.

В случае выписки ребенка на 3 сутки необходимо осмотреть ребенка на дому до достижения ребенком 120 часов (5 суток) и в дальнейшем на 7 и 10 сутки жизни (после 10 дня жизни не встречается билирубиновое прокрашивание мозга, что является наиболее грозным осложнением желтухи новорожденных). Кроме того, именно в этот период проявляются симптомы гепатита, холестаза и другие более редкие проявления гипербилирубинемии, которые требуют специального вмешательства. Осмотры ребенка может проводить обученная медицинская сестра и докладывать результаты своих наблюдений участковому врачу. Это позволит структурировать и сделать более логичным и обоснованным первый период наблюдения за ребенком.

При осмотре новорожденного с желтухой необходимо ответить на следующие вопросы:

- когда появилась желтуха?
- каково общее состояние ребенка?
- каков характер желтухи (оттенки)?
- как меняются размеры печени и селезенки?
- каков цвет мочи и кала?
- есть ли геморрагические проявления?

При каждом посещении (5, 7, 10 день жизни ребенка) в амбулаторной карте медицинской сестрой должна быть отмечена динамика самочувствия ребенка, вид вскармливания, наличие и изменение характера срыгиваний, размеры печени и селезенки, цвет мочи и стула.

При физиологической желтухе оценку уровня билирубина можно проводить, используя модифицированную шкалу Крамера (рис. 5.1, табл. 5.1). Известно, что прокрашивание кожных покровов имеет характерную динамику сверху вниз (угасание желтухи также происходит снизу вверх).

В таблице 5.1 указано примерное соответствие зоны прокрашивания и уровня билирубина в крови. Так, если у ребенка прокрашено только лицо и шея, а остальное тело розовое, то уровень билирубина не превышает 100 мкмоль/л; если степень прокрашивания визуально соответствует 2 зоне – лицо, шея и верхняя часть туловища до пупочной линии, то уровень билирубина соответствует 150 мкмоль/л. При прокрашивании 3 зоны – лицо, шея, все туловища до голеней – примерный уровень билирубина в крови соответствует 200 мкмоль/л. 4 зона – все тело ребенка, не прокрашены только стопы и ладони – уровень в крови соответствует 250 мкмоль/л. 5 зона – прокрашено все тело и стопы и ладони – уровень билирубина выше 250 мкмоль/л. Выявление прокрашивания в 4 и 5 зонах являютсястораживающими, особенно до 10 дня жизни, когда существует риск развития билирубиновой энцефалопатии. Оценку визуальной желтухи по шкале Крамера необходимо проводить при каждом посещении, чтобы следить за динамикой желтухи – ее

уменьшение говорит о правильном течении процесса, а нарастание требует срочной консультации врача и решения вопроса о терапии.

Осмотр ребенка с желтухой для визуальной оценки уровня прокрашивания необходимо делать у полностью раздетого ребенка, при дневном освещении, осуществляя легкое надавливание на кожу (в области лба, живота, голеней, стоп и ладоней).

Таблица 5.1 Модифицированная шкала Крамера

Зона	1	2	3	4	5
Уровень общего билирубина сыворотки (мкмоль/л)	100	150	200	250	Больше 250

Клинический пример описания состояния ребенка в амбулаторной карте при патронаже: Ребенку 6 дней жизни (3 осмотр дома). Желтуха со 2 дня жизни. Общее самочувствие удовлетворительное, ребенок активен, движения в полном объеме, при разворачивании сразу просыпается и потягивается, принимает позу флексии. На исключительно грудном вскармливании, кормится по требованию, приложен к груди правильно, срыгивает редко, за время наблюдения срыгивания не росли. Кожа желтая на розовом фоне, без нарастания, по шкале Крамера – 2 зона. Печень + 0,5 см, край мягкий, селезенка не пальпируется, стул желтый с примесью зелени после каждого кормления, моча светлая.

Подобная запись дает исчерпывающую информацию о ребенке и позволяет определить тактику его ведения и отсутствие необходимости в каком-либо лечении.

Инструментальной альтернативой использования визуальной шкалы Крамера является определение транскутанного билирубина методом определения транскутанного билирубинового индекса (ТБИ), что позволяет объективизировать данные по уровню желтухи у новорожденного.

Транскутанный метод определения уровня билирубина. Способность билирубина изменять цвет кожи при повышении концентрации сделало возможным разработать и внедрить в медицинскую практику неинвазивные приборы транскутанного (чрезкожного) определения билирубина. Транскутанное определение уровня билирубина в крови основано на том, что существует пря-

мая зависимость между концентрацией билирубина в крови и в коже. Билирубин обладает ярко выраженной желтой окраской, цвет кожи меняется в зависимости от содержания билирубина в дерме. Поскольку стандарты концентрации билирубина в коже отсутствуют (и вряд ли могут быть созданы), приборы для транскутанного определения билирубина в коже калиброваны в условных единицах, которые названы в соответствии с международной практикой «транскутанным билирубиновым индексом».

Достоинства метода:

- доступность, легкость применения, портативность прибора;
- возможность проводить многократные замеры в течение суток любым ухаживающим персоналом (медицинской сестрой, родителями);
- неинвазивность и безболезненность для ребенка, независимо от его гестационного возраста, массы тела и дня жизни;
- возможность контролировать течение желтухи, объективно определять ее нарастание и убывание;
- возможность использовать прибор в амбулаторных и домашних условиях для контроля течения желтухи.

Недостатки метода:

- транскутанная билирубинометрия позволяет измерять ТБИ, т.е. уровень билирубина в дерме, а не в сыворотке крови, поэтому значение ТБИ передает лишь динамику течения процесса.

Сохраняющаяся желтушность кожных покровов у новорожденного ребенка (особенно у ребенка на грудном вскармливании) при удовлетворительном состоянии,

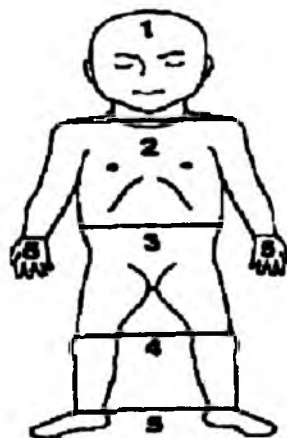


Рисунок 5.1. Динамика прокрашивания кожных покровов при физиологической желтухе новорожденных

отсутствии любыхстораживающих симптомов и при наличии прибавки массы не требует *никаких* лечебных мероприятий ни медикаментозного характера, ни так называемого «выпаивания» (его невозможно выполнить в полном объеме, так как ребенок не пьет в этот период воду), ни госпитализации для обследования. Желтушность постепенно проходит самостоятельно к 3-х месячному возрасту.

Напротив, усиление желтухи или появление хотя бы одного из вышеуказанных патологических симптомов требует принятия мер и обследования в условиях стационара.

Эритема новорожденных — это пограничное состояние, связанное с реакцией кожи малыша на новую окружающую среду в виде сосудистого стаза, что приводит почти к тотальной гиперемии кожи, которая может сопровождаться папулезными высыпаниями — «токсическая эритема». Обычно эти изменения появляются при дополнительном перегреве или раздражении кожи (например, растирание полотенцем после купания) на фоне уже имеющейся эритемы. При эритеме необходимо «охладить» ребенка, раздеть его, сделать воздушную ванну или гигиеническую ванну. Токсическая эритема может привести к развитию пиодермии. В связи с этим необходим особо тщательный контроль за состоянием папул, при появлении пиодермических очагов требуется срочная местная обработка растворами анилиновых красителей. Эритема, также как и токсическая эритема может сохраняться от нескольких часов до нескольких суток.

Транзиторные нарушения терморегуляции. В механизмах теплопродукции у новорожденного на первое место выступает *несократительный термогенез*, т.е. теплообразование преимущественно в бурой жировой ткани.

Бурая жировая ткань составляет 6-8% массы тела доношенного новорожденного (у глубоконедошенных 1% и менее). Наиболее хорошо бурая жировая ткань развита в задней шейной области, вокруг щитовидной и зубной желез, в аксиллярной области, супраилоцекальной зоне и вокруг почек, крупных сосудов и в меньшей степени

развита в межлопаточном пространстве, трапецевидной и дельтовидной областях. Максимальная способность к теплопродукции бурой жировой ткани определяется в первые дни жизни.

Теплопотери у новорожденного ребенка могут осуществляться путем:

- **Конвекции** (потеря тепла в окружающую среду – воздух).
- **Радиации** (потеря тепла новорожденным из-за более холодных предметов в палате).
- **Кондукции** (прямая потеря тепла новорожденным, переходящего на поверхность, с которым он контактирует).
- **Испарения** (тепло теряется с испарением влаги с кожи новорожденного сразу после рождения).

Особенностью терморегуляции новорожденного ребенка является:

- высокая теплоотдача по сравнению с теплопродукцией;
- ограниченная способность увеличивать теплоотдачу при перегревании или способность увеличивать теплопродукцию в ответ на охлаждение;
- неспособность давать типичную лихорадочную реакцию из-за нечувствительности мозга к лейкоцитарному пирогену и большей концентрации в крови аргинин-вазопрессина, снижающего температуру тела.

У новорожденного ребенка вследствие несовершенства процессов терморегуляции, а также неадекватным адаптивным возможностям ребенка на повышения и понижения температуры окружающей среды возможно развитие транзиторного нарушения теплового баланса.

Транзиторная гипотермия – понижение температуры тела. При рождении температура окружающей среды снижается на 12-15°C, в результате чего температура кожных покровов конечностей в первые 30 минут после рождения может снижаться на 0,3°C в 1 минуту, а в прямой кишке – на 0,1°C в 1 минуту. Далее происходит подъем температуры тела, и к 5-6 часам устанавливается гомойтермия.

Для профилактики переохлаждения ребенка после рождения необходимо:

- при нормальных физиологических родах выложить ребенка на живот матери и прикрыть сверху простым одеяльцем (контакт «кожа-к коже» в течение 2 ч);
- при патологических родах выложить ребенка на теплую пеленку под источник лучистого тепла, вытереть ребенка, удалить влажные пеленки;
- необходимо поддерживать оптимальный температурный режим в родильном зале (от 24-25 °С для доношенных детей, не менее 30 °С – для недоношенных).

Транзиторная гипертермия, как правило, возникает на 3-5 день жизни, встречается в 0,3-0,5% случаев и развивается в результате перегревания ребенка. Температура тела может повышаться до 38,5-39,5 °С. Ребенок беспокоен, вплоть до судорожной готовности за счет гипогликемического состояния на фоне компенсаторного разрушения гликогена печени, имеет ярко красную окраску за счет сосудистого стаза, жадно пьет, отмечается сухость слизистых, возможно обезвоживание.

Терапевтическая тактика направлена на снижение температуры тела физическими методами, прикладывания к груди, назначение дополнительного количества жидкости, желательного подслащенной.

Для профилактики данного состояния необходимо соблюдение оптимального температурного режима окружающей среды, соблюдение расстояния от нагревательных приборов, защита от прямых солнечных лучей и свободное пеленание, как можно более ранний переход к использованию ползунков.

Все вышеизложенные функциональные состояния начинаются в первые дни жизни ребенка и купируются к концу первого месяца жизни.

Отдельное значение имеют функциональные особенности адаптации пищеварительной системы. К ним относятся:

1. срыгивания;
2. неустойчивый стул;
3. кишечные колики.

Срыгивание — это непроизвольное выплескивание наружу части полученного питания. Практически все дети в первые месяцы жизни срыгивают и, в большинстве случаев, это абсолютно не опасно. Ребенок может срыгнуть сразу после кормления (это чаще всего связано с излишним объемом съеденного, заглатыванием воздуха) или через некоторое время после кормления (это связано с незрелостью пищеводного сфинктера, спазмом пилорического отдела или кишечной коликой). Возможны срыгивания при слишком тугом пеленании ребенка, употреблении тугого бандажа в связи с пупочной грыжей.

Объем срыгивания может быть различным — от небольшого подтекания молока до «большой лужи», когда родителям кажется, что ребенок срыгнул весь объем.

Если ребенок срыгивает изредка, не более 2-3-х раз в день, при этом хорошо прибавляет в весе и его общее состояние удовлетворительное, то такие срыгивания не опасны и полностью исчезают к 4-6 месяцам. Симптомами опасности, требующими обследования ребенка, являются: срыгивания после каждого кормления, отсутствие прибавки в весе, появление рвоты.

Основное отличие рвоты от срыгивания — участие всех мышц живота и грудной клетки в акте рвоты, вегетативная реакция — побледнение или покраснение лица перед рвотой и видимое облегчение состояния ребенка после рвоты.

На грудном вскармливании в первые недели жизни **стул** может быть после каждого кормления, а также выделяться с газами. Стул на грудном молоке жидкий с большой зоной обводнения, неомогенный комочкообразный и кашицеобразный. Комочки могут быть более темного цвета, содержать опалесцирующие светлые включения и слизь. При переходе на смесь стул становится иным — более желтым, более гомогенным с меньшим количеством включений. Со второго месяца частота стула начинает постепенно убывать. При грудном вскармливании стул может сохраняться долгое время до 4-5 раз в день, на смеси 1-2 раза в день. После «колик» обычно в стуле должны быть участки зелени. Также «зеленый» стул может быть в

норме у детей с затянувшейся желтухой или при приеме каких-либо средств (например, фенхель) или в связи с питанием матери.

Кроме того, у ребенка в первые месяцы жизни может отмечаться внезапное резкое урежение частоты стула. Эта форма нарушения стула представляет собой расстройство физиологических механизмов акта дефекации. Другими словами это состояние целесообразно классифицировать не как «запор», а как *«нарушение эвакуации стула»*. Т.е. стул остается мягким, но в связи с особенностями нервной регуляции, ребенок не может его вытужить. Особенно такое состояние характерно для детей на грудном вскармливании и при хорошей прибавке массы и быстром росте ребенка. В этом случае единственным решением может быть помощь механическим раздражением ануса. Самостоятельный стул появляется на фоне завершения процесса созревания нервной регуляции кишечника – к 3-6 месяцам жизни.

Таким образом, при опросе матери и анализе жалоб необходимо определять не количество испражнений в день, а их изменение по частоте (*вопрос: изменилась ли частота стула у ребенка?*).

Кишечные колики у младенцев считаются самой частой причиной обращения к педиатрам во всем мире на первом году жизни ребенка. Исследовательский поиск причин младенческих колик насчитывает более 40 лет, и все же на сегодня эти причины остаются до конца не выясненными. Актуальность данной проблемы находит отражение во множестве современных публикаций, посвященных как факторам риска и этиопатогенезу кишечных колик, остающимися спорными до настоящего момента, так и терапевтической стратегии у детей с коликами.

Термин «колика» – происходит от греческого «коликос», что означает «боль в толстой кишке». Под ним понимают приступообразные боли в животе, в основе которого лежат нарушение двигательной функции кишечника и повышенное газообразование. Применительно к детям раннего возраста в западной литературе «кишечная колика» определяется как чрезмерный плач у практически здорового ребенка в первые месяцы жизни при достаточном питании.

Согласно М.А. Wessel (1954), впервые давшему определение, которое и на сегодня остается общепризнанным в качестве основного диагностического критерия: кишечная колика представляет собой пароксизмы раздражительности, плача или двигательного беспокойства, длящиеся более трех часов в день, более трех дней в неделю на протяжении трех месяцев («правило трех» или «правило троек»).

Принципиальными характеристиками кишечных колик являются возраст ребенка (первые месяцы жизни), периодичность симптомов и связь их с приемом пищи, а также хорошее общее состояние ребенка (в период между приступами он спокоен, нормально прибавляет в весе, у него хороший аппетит).

Данные по эпидемиологии кишечных колик, согласно иностранным публикациям, значительно разнятся и свидетельствуют о встречаемости у 3-40% детей в первые месяцы жизни. Вместе с тем, данные опроса родителей говорят о значительно более высоких цифрах распространенности кишечных колик, достигая 80% и даже 90% .

В основе болевого кишечного синдрома лежат возникающие в процессе пищеварения болезненные сокращения кишечной стенки, а также ее перерастяжение газами, причем характерно чередование спазмированных и перерастянутых участков кишечной трубки. Поскольку перистальтическая волна охватывает не всю кишечную трубку, а лишь ее участки, это приводит к тому, что в определенных отделах тонкого кишечника возникает резкий спазм кишки и, соответственно, боль в виде колики. При этом в других отделах из-за затруднения перистальтической волны спазмированными участками возникает застой кишечного содержимого, что создает условия для избыточного газообразования. Последнему способствуют также незрелость ферментативной системы и становление микробиоценоза, что определяет неполное расщепление жиров и, особенно, углеводов, перерастяжению тонкой кишки и, соответственно, возникновению колики.

Приступ, как правило, начинается внезапно, ребенок громко и пронзительно кричит. Так называемые пароксизмы могут продолжаться долго, может отмечаться покраснение лица или бледность носогубного треугольника. Живот вздут и напряжен (явления метеоризма), ноги подтянуты к животу и могут мгновенно выпрямляться, стопы часто холодные на ощупь, руки прижаты к туловищу. В тяжелых случаях приступ иногда заканчивается только после того, как ребенок полностью изнурен. Часто заметное облегчение наступает сразу после дефекации, очистительной клизмы или газоотводной трубочки. Кроме того, на фоне кишечных колик, при повышенном беспокойстве может нарушаться сон: часто наблюдается уменьшение продолжительности сна и увеличение периода бодрствования.

По мере нарастания метеоризма могут усиливаться срыгивания створоженным молоком (из-за повышения давления в брюшной полости); эти явления более выражены во второй половине дня, варьируя по объему и частоте.

На сегодня нет ни одного средства, эффективность и безопасность которого была бы доказана в мультицентровых крупных исследованиях. Приводим суммированную таблицу доказательности эффективности различных терапевтических и диетических средств, используемых для купирования кишечных колик у детей первых трех месяцев жизни (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Клинические рекомендации и уровень их доказательности, основываясь на данных научных исследований (Roberts D.M. et al., 2004)

Клинические рекомендации	Уровень доказательности	Количество проведенных исследований, на 2004 г.
Исключение из диеты кормящей матери молочных продуктов, яиц, пшеницы, орехов может облегчить симптомы колики у младенца	B*	17
Применение антихолинэргических и спазмолитических препаратов может облегчить симптомы колики у младенца	B*	17
Применение фермента лактазы может облегчить симптомы колики у младенца с транзиторной лактазной недостаточностью	B*	17

**ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ**

Обогащенные пробиотиками смеси и терапия биопрепаратами не оказывают значительного эффекта на выраженность колик, в сравнении со стандартными формулами	В*	17
Применение симптоматических средств ветрогонного и спазмолитического действия, в том числе препаратов растительного происхождения и симетикона, не оказывают значительного эффекта на выраженность колик	В*	17
Консультирование родителей по поводу различных физических способов облегчения колик не обладает преимуществами в сравнении с рутинными мерами: моральной поддержкой родителей, утешением, советами	В*	26
Проведение ребенку массажа не оказывает существенного эффекта на колики и поэтому не является обязательной рекомендацией	В*	26

** Данные единичных рандомизированных или нерандомизированных исследований*

Исходя из приведенных данных, единственным «доказанным средством» в облегчении младенческих колик как транзиторного явления служит время, поскольку в абсолютном большинстве (около 94%) случаев к 3-4 месяцам жизни колики проходят самостоятельно.

Отсутствие эффективной и безопасной фармакотерапии наряду с транзиторным характером младенческих колик диктуют необходимость немедикаментозной помощи ребенку с коликами – в частности, физических мер (телесный контакт, укачивание и т.д.) и особенностей ухода (вскармливание, прогулки и т.д.). Однако в последние годы изменилось понимание самой концепции детского плача как проявления чисто соматического дискомфорта.

Возросшее внимание к психологическому портрету семьи с беспокойными младенцами и полученные в ходе многих исследований данные о роли психологических, социальных и иных факторах, влияющих на поведение грудных детей, обязывают педиатра учитывать их в своей врачебной практике для столь необходимой поддержки семьи и для выбора наиболее эффективной, целенаправленной и безопасной помощи ребенку.

Весьма значимым в практической педиатрии является то, что дети, родители которых обращаются с жалобами на кишечные колики вплоть до необходимости госпитализации, ничем не отличаются от других своих сверстников, не страдающих тяжелыми коликами, что доказывает субъективность оценки родителями тяжести колик у их младенцев.

Алгоритм ведения детей с кишечными коликами, так называемая «пошаговая» или «степовая» коррекция, отражает системный подход и профессионализм педиатра при консультировании семьи с тяжелыми коликами у ребенка и позволяет предотвратить потенциальные последствия (длительные и неэффективные обследования, полипрагмазию, терапевтическую и даже поведенческую агрессию родителей по отношению к ребенку) при столь благоприятном в прогнозе состоянии, каким является младенческая кишечная колика.

В идеологию «степовой» коррекции заложен путь от простых мероприятий к более сложным, что позволяет с наименьшей медикаментозной нагрузкой и диагностическими исследованиями купировать функциональные кишечные колики, или выявить наличие патологического процесса у ребенка.

Алгоритм действий построен по принципу действия-оценки действия-действия. То есть родителям предлагается определенный объем действий, направленный на улучшение самочувствия ребенка с последующей оценкой предлагаемых действий. Следующий шаг увеличение объема коррекционных мероприятий или сохранение предыдущих.

Что необходимо знать о ребенке врачу:

- Оценить анамнез (срок гестации, течение родов, наличие осложнений во время беременности и родов, массо-ростовое соотношение, оценка по шкале Апгар, состояние в роддоме, срок выписки домой).
- Оценить общее состояние ребенка (движение, поза, контактность, психомоторное развитие), прибавки массы тела и роста за истекший период, соматический и неврологический статусы.

- Оценить питание (чем вскармливается ребенок, как часто в течение суток, что получает кроме основного питания), когда наступают приступы беспокойства (до, во время, после кормления).
- Исключить заболевания: острую хирургическую патологию, инфекционные заболевания (отит, пиелонефрит и т.д.), острую неврологическую патологию.

При общем удовлетворительном состоянии ребенка, нормальных показателях физического развития, отсутствии соматических и неврологических нарушений – **дополнительное обследование ребенку не назначается** – проводится «степовая» терапия.

Идея степовой терапии заключается в том, чтобы постепенно, шаг за шагом пытаться облегчить болевой синдром последовательно используя средства от наиболее естественных к более сложным с постепенным подключением лекарственных средств лишь при отсутствии эффекта от предыдущих шагов.

Отмечено, что эффективность этапной терапии кишечных колик одинакова у всех детей и может использоваться как у доношенных, так и у недоношенных.

1 этап.

Консультирование семьи для снятия психологической напряженности, влияющей на интенсивность и частоту крика у ребенка (беседа с родителями с акцентом на физиологию возникновения дисфункции кишечника у младенца, крика, особенности детского сна).

Коррекция питания: при грудном вскармливании – поддержка грудного вскармливания; оценка правильности проведения грудного вскармливания, коррекция рациона питания матери при сохранении его разнообразия и полноценности, нос ограничением продуктов, которые потенциально могут усиливать метеоризм, исключение коровьего молока при наличии у мамы на него соответствующей реакции метеоризма. При смешанном и искусственном вскармливании акцентировать внимание на наклоне бутылочки, заполнением соски

молоком, размером и количеством отверстий для того, чтобы кормление занимало не менее 15 минут. Смена смесей хорошей органолептической реакции на нее у ребенка не целесообразна. Категорически исключается замена грудного вскармливания искусственным.

С профилактической целью возможно использование препаратов ветрогонного и мягкого спазмолитического действия на основе растительного сырья: капель и чаев, содержащих настойку фенхеля, кориандра, цветков ромашки.

II этап.

Физические методы: положение, облегчающее боль, сухое тепло на живот, массаж живота и т.д. При усиленном метеоризме и вздутии живота, применение растительных ветрогонных средств и\или препаратов на основе симетикона. Симетикон способствует разрушению газовых пузырьков в питательной взвеси и слизи ЖКТ. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться стенками кишечника или выводятся из организма благодаря перистальтике. Исходя из механизма действия, эти препараты вряд ли могут служить средством профилактики колик.

Необходимо иметь в виду, что эффект от применения препаратов на основе симетикона будет наблюдаться только, если в генезе колики преимущественную роль играет метеоризм. Если в генезе преимущественно играет роль нарушение перистальтики за счет незрелости иннервации кишечника, то эффект будет значительно меньше.

III этап.

При отсутствии эффекта от предыдущих мероприятий предполагается преимущественная роль в генезе кишечной колики спазма участков кишечника: показано применение механических методов (очистительная клизма, газоотводная трубка, слабительные свечи). Родители детей, у которых имеется незрелость или патология со стороны нервной регуляции, будут вынуждены чаще прибегать именно к этому способу купирования колик.

IV этап.

Назначение медикаментозных спазмолитических средств.

Специального углубленного обследования требуют дети, у которых отсутствует эффект от проводимой пошаговой терапии и тяжесть колик не убывает с течением времени (к 2-3 месяцу жизни).

Таким образом, знание физиологических особенностей и их клинических проявлений у детей в период новорожденности, тщательная комплексная оценка их состояния, соблюдения алгоритма наблюдения позволяет с наименьшей медикаментозной нагрузкой и экономическими затратами проводить коррекцию функциональных состояний у подавляющего числа детей, но и своевременно выявлять патологии, требующие специального обследования и лечения.

Глава 6. ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Функциональные пароксизмальные неврологические состояния у детей – группа синдромов, при которых клинические симптомы заболевания существуют во время приступа (атаки), вне приступа они отсутствуют. Кроме того, также нет значительных структурных или биохимических нарушений. Несмотря на отсутствие изменений при лабораторном обследовании, эти состояния могут создавать трудности и для пациента и для его семьи. Большинство из этих состояний возрастзависимы, то есть, проходят спонтанно и без лечения, но иногда в период активного течения требуют медикаментозного вмешательства.

Ниже рассматриваются некоторые из пароксизмальных неэпилептических состояний: аффективно-респираторные приступы, функциональный тремор, детские периодические синдромы – предшественники мигрени (циклическая рвота, доброкачественное пароксизмальное головокружение), функциональное головокружение, доброкачественный тортиколиз младенцев и транзиторные идиопатические тики.

Аффективно-респираторные приступы

Аффективно-респираторные приступы (АРП) представляют собой непроизвольную задержку дыхания на выдохе ребенка. Слово «аффект» означает сильную, плохо контролируемую эмоцию. «Респираторный» – это то, что имеет отношение к дыхательной системе. Таким образом, подчеркивается значение эмоции как фактора, вызывающего апноэ.

Первое описание аффективно-респираторного приступа было сделано Cuپرperg N. в 1737 году «... существует болезнь... у детей, происходящая от гнева или печали, когда душа стеснена и насильственно смещается от сердца к диафрагме, вызывая остановку или прекращение дыхания... когда всплеск эмоций прекращается, исчезают и симптомы» [27]. Клинические характеристики аффективно-респираторных приступов были подробно описаны в 19 веке и в начале 20 века.

Распространенность. Аффективно-респираторные приступы встречаются у 4,6–4,7% детей [27].

Классификация аффективно-респираторных приступов основана на цвете кожных покровов ребенка в момент приступа. Выделяют аффективно-респираторные приступы с цианозом (они встречаются наиболее часто и их иногда называют «синими»), с бледностью («бледные») и смешанные варианты [27].

Этиология. Генетическая предрасположенность. Наследственность по аналогичным приступам отягощена у 20–30% пациентов. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Х-сцепленное наследование исключено, так как описаны семьи, в которых именно отец и сын в детстве страдали АРП. Также существуют семьи, в которых у одних членов семьи отмечались приступы с цианозом, а у других членов семьи – «бледные» АРП [27].

Особенности эмоционального статуса ребенка. Связь аффективно-респираторных приступов и эмоций обсуждается достаточно давно. Еще в 1918 году Abt I.A. писал о том, что эти приступы наблюдаются у «невротических детей невротических родителей» [27]. Предполагалось также, что приступы возникают при нарушениях взаимоотношений между детьми и родителями. В середине 20 века писали о том, что у трети детей с аффективно-респираторными пароксизмами отмечаются изменения поведения, включая вспышки ярости и гиперактивность, упрямство. A. Subbarayan и соавт. (2008), сравнив детей с АРП и здоровых детей, показали, что у первых статистически чаще встречается более высокий уровень реагирования на раздражители, эмоциональности, активности, интенсивности эмоций, отвлекаемости [34]. Отдельные авторы прямо пишут о том, что «аффективно-респираторные приступы наблюдаются у детей возбудимых, раздражительных, капризных и являются разновидностью истерических приступов» [15]. С другой стороны большинство исследователей все-таки считают, что аффективно-респираторные приступы наблюдаются не только у эмоционально «сложных» детей.

Дефицит железа. Существует достаточно много исследований, предполагающих роль дефицита железа и развивающейся в связи с этим анемии в патогенезе АРП, хотя данные этих исследований во многом противоречивы. В целом считается, что нет статистически достоверной разницы в уровне гемоглобина у детей с АРП и без них [35, 36]. Тем не менее, не исключено что дефицит железа может играть определенную роль в развитии АРП, так как железо необходимо для метаболизма катехоламинов и обеспечения нейротрансмиссии:

Патогенез. Патофизиология АРП с цианозом изучена недостаточно. Считается, что во время выдоха развивается спазм мышц гортани и дыхательной мускулатуры, что приводит к повышению внутригрудного давления. Повышение внутригрудного давления вызывает уменьшение сердечного выброса и снижение мозгового кровотока с развитием гипоксии и/или аноксии. Предполагается, что причиной каскада развивающихся нарушений является дисфункция вегетативной нервной системы.

В патогенезе «бледных» АРП ведущую роль играет преобладание парасимпатической регуляции сердечной деятельности. У детей с «бледными» АРП достоверно ниже средние цифры артериального давления (АД) и больше степень его снижения при вертикализации, чем в группе контроля [27]. В результате тормозящего влияния блуждающего нерва у ребенка развивается брадикардия или асистолия, что и приводит к развитию приступа. Короткая асистолия продолжительностью около 2 секунд встречается у 61-78% детей с «бледными» АРП и у 23-26% детей с «синими» АРП [27]. Если асистолия носит длительный характер, то у ребенка могут развиваться аноксические судороги.

Клинические проявления. Наиболее вероятный возраст начала эпизодов – между 6 и 18 месяцами, хотя они могут начинаться и раньше и позже (у 10% детей приступы появляются после 2-х лет). Частота эпизодов варьирует от одного в год до нескольких в день. Как правило, после начала приступов они нарастают по частоте, а затем их частота уменьшается.

Аффективно-респираторные приступы с цианозом часто провоцируются такими эмоциональными факторами как раздражение, недовольство и чувство неудовлетворенности. Ребенок обычно сильно плачет и через 10-15 секунд наступает остановка дыхания на выдохе. Несмотря на то, что задержка дыхания может показаться преднамеренной, обычно дети не делают этого специально. Это просто рефлекс, возникающий тогда, когда плачущий ребенок с силой выдыхает почти весь воздух из своих легких. В этот момент он замолкает, его рот открыт, но из него не доносится ни единого звука. Апноэ ассоциировано с цианозом. Некоторые эпизоды этими симптомами могут и ограничиться, после апноэ ребенок может продолжать плакать и кричать. При других возникает потеря сознания и короткое «обмякание» с последующей позой опистотонуса. Продолжительность всего приступа около минуты, затем ребенок делает несколько спазматических вдохов, и нормальное дыхание восстанавливается.

«Бледные» аффективно-респираторные приступы обычно провоцируются внезапным страхом или болью. Чаще всего провокацией служит удар головой при внезапном падении. Ребенок может заплакать, но чаще просто затихает, теряет сознание и бледнеет. Характерны слабость и диффузное потоотделение. При попытке пощупать и посчитать пульс во время такого приступа – он на несколько секунд исчезает. При наиболее тяжелых эпизодах возможны клонические сокращения мышц конечностей и недержание мочи. Цианоз может возникать, но, как правило, легкий. Продолжительность приступа около минуты, но после него возможен достаточно длительный сон.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Принципиальное значение имеет правильно собранный анамнез с указанием спровоцированного, а не спонтанного характера эпизодов. Могут возникнуть определенные трудности в диагнозе, так как далеко не всегда родители видят начало приступа. Существенную помощь может оказать просмотр видеозаписи эпизодов. Если сомнений в диагнозе АРП нет, то нет и необходимости в проведе-

нии ЭЭГ-исследования [33]. Оно показано в том случае, когда у ребенка на фоне АРП отмечаются пролонгированные судороги и для исключения эпилепсии. Зато всем пациентам с АРП показано проведение электрокардиограммы [27]. Описана положительная проба с компрессией глазных яблок у пациентов с «бледными» АРП: при выполнении пробы может отмечаться кратковременная асистолия на ЭКГ, на ЭЭГ в тот же момент отмечается замедление или уменьшение вольтажа биоритмов [19]. Имеются отдельные редкие описания, в которых асистолия при АРП была достаточно длительной, то есть, носила жизнеугрожающий характер. Данная ситуация требует имплантации кардиостимулятора [9]. Удлиненный интервал QT и связанные с ним нарушения сознания также должны рассматриваться в дифференциальном диагнозе АРП [27].

Лечение. Как правило, нетяжелые АРП не нуждаются в лечении и проходят сами [27]. Кроме того, не существует препаратов с четко доказанной эффективностью. Наиболее важным аспектом лечения является разъяснительная беседа с родителями, подчеркивающая доброкачественный прогноз состояния. Важно подчеркнуть, что АРП не приводят к умственной отсталости или эпилепсии. Нужно посоветовать родителям во время приступа не держать ребенка вертикально, так как это может способствовать аноксии мозга. Необходимо избегать реанимационных мероприятий (искусственного дыхания). Во время аффективно-респираторного приступа можно какими-либо воздействиями (дунуть на ребенка, похлопать по щекам, пощекотать и др.) способствовать рефлекторному восстановлению дыхания. Иногда раннее вмешательство и отвлечение ребенка от отрицательных эмоций может предотвратить развитие приступа. Маленьких детей часто удается отвлечь, заинтересовать их какой-то игрушкой или другим развлечением. Даже такая бесхитростная попытка, как та же щекотка, иногда приносит результаты [15]. Если приступ затянулся и сопровождается длительным общим расслаблением или судорогами, надо положить ребенка на ровную поверхность

и повернуть его голову в сторону, чтобы он не задохнулся в случае рвоты. После приступа необходимо ободрить и успокоить ребенка, если он не понимает, что произошло.

В формировании и поддержании пароксизмов иногда определенное значение имеет неправильное отношение родителей к ребенку и его реакциям. Если ребенка всячески оберегают от малейшего расстройства – все ему разрешают и выполняют все его требования – только бы ребенок не расстроился – то последствия такого воспитания для характера ребенка способны испортить всю его дальнейшую жизнь. Правильное воспитание во всех случаях предусматривает единое отношение всех членов семьи по отношению к ребенку – чтобы он не использовал семейные разногласия для удовлетворения всех своих желаний. Нежелательно чрезмерно опекавать ребенка. Целесообразно определение ребенка в дошкольные учреждения (ясли, детский сад), где обычно приступы не повторяются. Если появление аффективно-респираторных приступов явилось реакцией на устройство в детские ясли, детский сад, наоборот, необходимо временно взять ребенка из детского коллектива [15].

Нежелание идти «на поводу» у ребенка не исключает использование некоторых «гибких» психологических приемов для предотвращения приступов. Психологи советуют следующее [15]:

1. Дети скорее раздражаются плачем и криком, когда они устали, проголодались или чувствуют, что их торопят. Если родители могут заранее предвидеть такие моменты, им удастся обойти их. Можно, например, избежать утомительного ожидания в очереди к кассиру в магазине, просто не отправляясь за покупками, когда ребенок проголодался. Ребенку, которого охватывает приступ раздражения во время спешки перед отправкой в ясли в утренние часы пик, когда родители также отправляются на работу, а старший брат или сестра собирается в школу, следует вставать на полчаса раньше или, наоборот, позже – когда в доме станет спокойнее.
2. Необходимо переключиться от команды «стоп» к команде «вперед». Маленькие дети более склонны реагировать на

просьбу родителей сделать что-то, так называемые команды «вперед», чем прислушаться к просьбе прекратить делать что-то. Поэтому, если ребенок кричит и плачет, нужно попросить его подойти, вместо того, чтобы требовать прекратить крик. В этом случае он более охотно выполнит просьбу.

3. Назвать ребенку его эмоциональное состояние. Двухлетний ребенок может оказаться неспособным выразить словами (или просто осознать) свое чувство ярости. Рекомендуются выразить словами чувства, испытываемые ребенком, например: «Может быть ты сердисься потому, что не получил пирожного?». Дать четко понять ребенку, что, несмотря на чувства, есть определенные пределы его поведению. Сказать ему: «Хотя ты и рассердился, ты не должен вопить и кричать в магазине». Это поможет ребенку понять, что есть определенные ситуации, в которых такое поведение не допускается.

Назначение препаратов железа у одних детей с АРП дает позитивные результаты, у других является совершенно неэффективным. Тем не менее, считается целесообразным применение препарата железа у любого ребенка с АРП и железодефицитной анемией. Возможно, имеет смысл попытка применения железа и у ребенка с АРП, не страдающего анемией [36]. Известны очень редкие клинические случаи, когда АРП запускал эпилептический приступ, при доказательствах эпилептического характера приступов показано противосудорожное лечение. При тяжелых «бледных» синкопах в международной практике иногда используют атропин (0,01 мг на кг веса в два или три приема), но эта практика не получила широкого распространения [27]. Известно двойное-слепое исследование по эффективности пираретама, в котором дети, получавшие пираретама, не имели рецидивов АРП в течение 2-х месяцев приема препарата в 92% случаев (в группе контроля в 30% случаев) [4]. Суточная доза пираретама составляла от 50 до 100 мг на кг веса, и он назначался только пациентам с тяжелыми АРП.

Следует подчеркнуть, что большинство пациентов с АРП все-таки не нуждаются в медикаментозной терапии.

Прогноз. Для родителей аффективно респираторный приступ выглядит устрашающим и сопровождается развитием стресса [23], но в действительности является прогностически благоприятным состоянием. Задержка дыхания почти никогда не причиняет вреда ребенку. Серьезные осложнения, связанные с АРП, обусловлены пролонгированной асистолией при «бледных» АРП. Летальный исход описан только в нескольких случаях, когда аффективно-респираторный приступ приводил к аспирации.

Как правило, на втором году жизни частота АРП идет на спад. К четырехлетнему возрасту АРП прекращаются у 50% детей. Практически у всех детей эпизоды не наблюдаются к 7-8 годам. В то же время примерно у 17% детей с АРП в позднем детском или подростковом возрасте наблюдаются синкопальные состояния [25].

Физиологический тремор

Тремор — достаточно частый и важный неврологический симптом у детей. С одной стороны он может быть физиологическим, с другой — быть симптомом серьезного неврологического заболевания. Относится к группе неврологических симптомов, которые характеризуют нарушения движений у детей [24].

Тремор представляет собой произвольные ритмичные колебания одной из частей тела. Может наблюдаться в руках, ногах, шее, лице и других частях тела. Иногда тремор появляется внезапно или отмечается постепенное нарастание его выраженности в течение многих месяцев и лет. Большинство разновидностей тремора исчезают во сне и возобновляются после пробуждения. При патологических состояниях тремор часто наблюдается в сочетании с другими двигательными нарушениями — атаксией, дистонией и миоклонусом, и бывает разной степени тяжести. Иногда его можно выявить только при нагрузочных пробах, в других случаях — степень его выраженности такова, что приводит к инвалидизации пациента.

Классификация. Оптимальной классификации тремора не существует в силу большого разнообразия его этиологии. Тремор может быть патологическим и физиологическим (наблюдаться у здоровых

людей). Физиологический тремор встречается как у детей, так и у взрослых. Его амплитуда настолько мала, а частота настолько высока, что он практически не заметен в обычных обстоятельствах. Как правило, физиологический тремор наблюдается при выполнении движений, требующих высокой точности, и при значительном физическом усилии (поднятие тяжелого предмета). Если есть симптомы мышечной слабости, то физиологический тремор может усиливаться. У детей физиологический тремор может провоцироваться страхом, слабостью и беспокойством. Существуют как взрослые, так и дети, у которых тремор в выше перечисленных ситуациях возникает легче и чаще, чем в общей популяции — его называют «усиленным» физиологическим тремором.

Выделяют идиопатический и вторичный (или симптоматический) тремор. К первой группе относятся те случаи, в которых тремор является единственным клиническим проявлением и не существует какой-либо четкой причины его развития (инфекций, факта приема лекарств и т.д.).

Патогенез тремора изучен недостаточно. По всей видимости, существует много механизмов развития тремора [24]. В некоторых случаях механизм возникновения тремора — чередующиеся или синхронные сокращения мышц флексоров и экстензоров, прикрепляющихся к одному и тому же суставу. В других случаях — тремор возникает в результате ритмичного сокращения и расслабления одной и той же мышцы или группы мышц.

Тремор может генерироваться на разных уровнях, в том числе на уровне:

- мышц (если они сильно напряжены);
- спинного мозга;
- ствола головного мозга;
- базальных ганглиев (паркинсонизм);
- коры головного мозга.

По течению тремор может быть транзиторным или хроническим. Физиологический тремор, как правило, всегда транзиторный.

Тремор у новорожденного и ребенка первого года жизни

Неонатальный тремор (jitterness – англ.) – особая форма тремора высокой частоты и низкой амплитуды в руках и подбородке у новорожденного или ребенка первого года жизни во время бодрствования.

Распространенность. Наблюдается примерно у половины новорожденных в первые дни жизни, если они возбуждены или плачут. S. Parker и соавт. осмотрели 962 здоровых доношенных новорожденных и обнаружили тремор у 44% всех детей, причем у 23% тремор был легким, у 8% – средней степени выраженности, а 13% новорожденных имели чрезвычайно выраженный тремор [26].

Этиология. Тремор может наблюдаться как у здоровых новорожденных, так и у детей с заболеванием центральной нервной системы. Тремор в тяжелой форме наблюдается у детей с грубыми нарушениями сна. Также встречается у младенцев с гипокальциемией, гипогликемией, гипоксически-ишемической энцефалопатией, внутричерепными кровоизлияниями, пренатальной гипотрофией и у новорожденных с абстинентным синдромом. Как известно, абстинентный синдром или синдром отмены – патологическое состояние, возникающее у новорожденного, родившегося от матери, систематически применявшей во время беременности наркотические или лекарственные вещества, вызывающие пассивную зависимость от них у плода. Кроме того, тремор может наблюдаться у новорожденных, родившихся от матерей с сахарным диабетом.

Патогенез. Неонатальный тремор можно расценить как спонтанный клонус, который запускается неожиданным движением ребенка.

Клинические проявления. Тремор возникает в состоянии полного бодрствования, не сопровождается нарушением сознания и провоцируется целенаправленными движениями и плачем. Может быть единственным неврологическим симптомом у новорожденного ребенка или ребенка первых месяцев жизни. В такой ситуации он не является значимым клиническим симптомом. У 80% детей тремор проходит при сосании. Исключением являются дети с гипокаль-

циемией и гипогликемией [24]. Тремор, вызванный структурными повреждениями головного мозга, как правило, наблюдается у новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар, с мышечной гипотонией, нарушениями сосания и глотания и т.п.

Известен отдельный вариант тремора – короткие (5-15 секунд) атаки быстрого тремора рук и головы, напоминающие озноб (в англоязычной литературе носят название shuddering) [26]. Руки при этом согнуты и разведены, голова движется из стороны в сторону. Наиболее часто возникает в первые месяцы жизни ребенка, а не в неонатальном периоде. Иногда в тремор вовлекаются и ноги, может наклоняться вперед туловище. Ознобopodobные эпизоды отмечаются только во время бодрствования и не сопровождаются нарушением сознания. Основным провоцирующим фактором является стресс и возбуждение. В настоящее время этот вариант тремора рассматривается также в структуре доброкачественного миоклонуса младенцев [17].

Диагноз и дифференциальный диагноз. Важно различать физиологический тремор у ребенка первого года жизни и тремор симптоматический, обусловленный заболеванием нервной системы. Физиологический тремор, как правило, является единственным неврологическим симптомом у здорового ребенка. Генетически детерминированные формы идиопатического тремора (семейный тремор подбородка, эссенциальный небный тремор, эссенциальный тремор) не имеют тенденции к обратному развитию и существуют длительно, иногда нарастая по степени выраженности [16]. Симптоматический тремор может наблюдаться при:

- приеме лекарственных препаратов (вальпроат, литий, тироксин, трициклические антидепрессанты, стимуляторы – амфетамин, кофеин, бронходилататоры, нейролептики, циклоспорин, никотин, этанол и др.);
- метаболических заболеваниях;
- эндокринных заболеваниях (гипертиреозидизм, гипомагниемия, гипокальциемия, гипогликемия, печеночная энцефалопатия);

- дегенеративных заболеваниях нервной системы (паркинсонизм, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гентингтона, болезнь Тея – Сакса, рассеянный склероз)
- заболеваниях и мальформациях мозжечка; периферических нейропатиях.

Если у врача создается впечатление, что тремор имеет патологический характер, то важен анализ родословной на наличие тремора и уточнение анамнеза по приему препаратов, потенциально вызывающих тремор. При осмотре больного определяют, в какой части тела возникает тремор, отмечают его частоту и амплитуду. Наличие постурального тремора проверяется в позе стоя с вытянутыми вперед руками. Наличие интенционного – при взятии предметов. Достаточно сложно отличить миоклонические сокращения от «истинного» тремора. Поэтому редко, но бывает необходимым проведение электронейромиографии для того, чтобы дифференцировать тремор от дистонии или миоклонуса.

Если тремор возникает внезапно, показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для исключения инсульта, рассеянного склероза и других структурных изменений головного мозга. Если тремор начинается постепенно и нарастает, то, необходимы биохимические исследования крови, включая концентрацию глюкозы, кальция и магния, а также определение гормонов щитовидной железы. Показано также исследование меди в моче (для исключения болезни Вильсона – Коновалова) и, возможно, метаболитов адреналина для исключения феохромоцитомы.

Дифференциальный диагноз транзиторного тремора и эпилептических феноменов. Тремор можно ошибочно расценить как эпилептический приступ. Дифференциальный диагноз основан на том, что тремор провоцируется плачем или внезапным движением, тормозится ограничением движения в вовлеченной конечности или изменением ее положения (сгибанием, разгибанием). Продолжительность фазы сокращения и расслабления мышцы одинаковы в отличие от клоний, при которых эти фазы разные.

Тремор наблюдается на фоне сохранного сознания и не сопровождается вегетативными симптомами. Пароксизмальная активность на электроэнцефалографии (ЭЭГ) в момент тремора отсутствует. Иногда тремор и эпилептические приступы наблюдаются у одного и того же больного, тогда их дифференциальный диагноз затруднен и возможен только при проведении ЭЭГ-видеомониторинга. Артефакты на ЭЭГ, вызванные тремором, могут вводить врача в заблуждение: они могут иметь значительную амплитуду и наблюдаться либо унилатерально, либо билатерально. Как правило, двигательные артефакты локализуются в затылочных отведениях [18].

Прогноз. Как правило, тремор исчезает без каких-либо последствий в первый месяц жизни ребенка. По данным U. Kramer и соавт. у 22% детей тремор сохраняется до двухмесячного возраста [20]. У некоторых детей тремор в течение второго месяца жизни исчезает, но появляется вновь и сохраняется до возраста одного года [30].

Циклические рвоты

Циклические рвоты (G43.82) – повторные приступы, обычно стереотипные у конкретного ребенка, проявляющиеся интенсивной тошнотой и рвотой. Между приступами все симптомы исчезают.

Распространенность. Циклические рвоты наблюдаются примерно у 2% детей. В популяционном исследовании в Шотландии (1995) распространенность циклических рвот составила 1,9% [3].

Этиология и патогенез. Циклические рвоты (ЦР) являются мультифакториальным состоянием. Пациенты с ЦР сами часто страдают мигренью, и их родословные также частоотягощены по этому заболеванию. Предполагается наличие генетической предрасположенности, преимущественно по материнской линии. Voles RG. и соавт. (2003) считают, что определенные мутации митохондриальной ДНК могут быть, по крайней мере, фактором риска развития циклических рвот [6]. В этом исследовании анализ родословных детей с циклическими рвотами показал статистически

достоверное преобладание таких заболеваний как мигрень, миопатии, судороги и вегетативная дисфункция именно в родословной по материнской линии. Родословная по этим заболеваниям была отягощена у 75% матерей и только у 11% отцов ($p < 0,001$) [6].

Дети с циклическими рвотами отличаются нарушениями вегетативной регуляции и, возможно, именно эти нарушения могут запускать приступ. Считается, что дети с циклическими рвотами имеют склонность к тревожности. Предполагается, что серотонин играет определенную роль в патогенезе желудочно-кишечных нарушений при циклических рвотах, но эти данные пока не получили убедительного подтверждения [5].

V.U. Li и L. Misiewicz (2003) выдвинули следующую гипотезу развития циклических рвот: провоцирующие факторы (см. ниже) вызывают секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, который стимулирует блуждающий нерв и возникают желудочно-кишечные проявления. Эффективное торможение этих проявлений невозможно из-за имеющихся у пациентов нарушений энергетического обмена [22].

Клинические проявления. Циклические рвоты начинаются в возрасте около 5 лет. Многие родители отмечают существование провоцирующих факторов (они определяются у 68% пациентов) [8]. Приступы в 41% всех случаев развиваются на фоне перенесенной инфекции, подчеркивается значение хронических отитов и синуситов. Стресс и тревога, связанные с семейными конфликтами, школьными экзаменами и днями рождения, часто являются провокаторами приступов – в 34% всех случаев. Менее частыми провоцирующими приступами являются физические нагрузки, травма, менструация, и, иногда, еда (особенно сыр и шоколад) [5].

Эпизоды циклических рвот отмечаются с разными интервалами, у большинства пациентов они наблюдаются в среднем 12 раз в год. Продолжительность каждого эпизода от нескольких часов до нескольких дней. Как правило, рвоте предшествует продромальный период в виде тошноты и бледности. Эпизоды имеют

стереотипный характер, то есть протекают примерно одинаково по продолжительности, клиническим проявлениям и длительности бессимптомного периода у каждого отдельного пациента. К рвоте могут присоединяться и другие симптомы — боль в животе, анорексия и сонливость. Могут отмечаться мигренеподобные симптомы — головная боль, фотофобия, фонофобия и головокружение. S. Chow и R.D. Goldman (2007) так описывают частоту симптомов, сопутствующих рвоте: сонливость наблюдается в 91% случаев, бледность — в 87%, боль в животе — в 80%, анорексия — в 74%, тошнота — в 72% случаев [8]. Прекращение приступа наступает внезапно. Между приступами ребенок совершенно здоров, и у него нет желудочно-кишечных симптомов.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Циклическая рвота диагностируется при наличии не менее 5 приступов, не имеющих связи с другими заболеваниями и соответствующих нижеперечисленным критериям:

1. Эпизодические приступы интенсивной тошноты и рвоты, стереотипные у каждого конкретного пациента и возникающие в период времени от 1 часа до 5 дней.
2. Рвота в период приступа случается, по меньшей мере, 4 раза за 1 час.
3. Между приступами этих симптомов нет.

У части пациентов рвота как симптом может отсутствовать, но характерна приступообразная тошнота и тогда диагноз становится затруднительным.

Диагноз циклических рвот может быть установлен только в том случае, когда исключены все остальные возможные заболевания. Чрезвычайно важно исключить жизнеугрожающие заболевания, сопровождающиеся рвотой: объемные образования головного мозга, панкреатит, тяжелые заболевания печени и др. В связи с плохим самочувствием ребенка картина может напоминать инфекционный гастроэнтерит. Некоторым пациентам необходимо гастроэнтерологическое обследование с проведением рентгенограммы области живота (для исключения кишечной непроходимости) и

фиброгастроскопии. Показано определение электролитов крови в период рвоты для исключения другой этиологии – метаболической (нарушения обмена жирных кислот), эндокринной (болезнь Аддисона) или почечной. Если рвоты сцеплены с голоданием, нужно определить спектр аминокислот и органических кислот для исключения врожденных дефектов метаболизма. Если рвоты сопровождаются развитием неврологической симптоматики в межприступный период, показано проведение МРТ головного мозга.

Лечение. При многократной повторной рвоте существует опасность дегидратации, и, соответственно, необходима неотложная помощь. Внутривенная регидратация показана 50% детей [8]. В остром периоде помощь может быть осуществлена, как правило, в условиях госпитализации пациента, поэтому для родителей важна возможность быстрого поступления в стационар для короткого пребывания в течение 1-2-х дней. Ребенок должен находиться в отдельной затемненной палате, в спокойной обстановке [5]. Обычные противорвотные препараты обычно неэффективны, но иногда их используют в комбинации с седативными препаратами. В международной практике используют сублингвально или в виде инъекции *суматриптан*. Внутривенное введение глюкозы приводит к купированию атаки в 42% случаев. Учитывая значение стрессорных факторов в провокации приступов, иногда используют введение *бензодиазепинов* для того, чтобы ребенок уснул и рвота прекратилась. После того, как приступ закончился, ребенок может быть выписан домой. Некоторые дети с циклическими рвотами переживают до 20 госпитализаций в год [5].

Профилактическое лечение. Учитывая достаточно длительное течение циклических рвот, принципиальное значение имеет хорошее взаимопонимание между лечащим врачом и родителями пациента. Эпизоды рвоты возникают непредсказуемо, а результаты лечения могут вызывать у родителей разочарование. Им часто кажется, что состоянию ребенка не уделяется достаточное врачебное внимание (внешне приступ выглядит довольно тяжелым). Если выявлены провоцирующие факторы (в том числе диетические),

требуется их устранение. Иногда необходима помощь психолога, особенно, если у ребенка развивается тревожность. Медикаментозное профилактическое лечение показано тем пациентам, у которых более 1 приступа в месяц. Препараты, которые применяются в профилактическом лечении циклических рвот, не проходили двойных-слепых исследований при этой патологии и не сравнивались между собой по эффективности и переносимости. Терапия носит эмпирический характер [8]. Поэтому рекомендуется пробное последовательное применение отдельных препаратов в течение определенного времени, равного двум – трем межприступным промежуткам. Начинают, как правило, с самых хорошо переносимых препаратов (например, с *карнитина*), переходя при неэффективности к более сложным медикаментам (антиэпилептическим препаратам и антидепрессантам). Из антидепрессантов рекомендуется применять *амитриптилин* в суточной дозе 5-25 мг однократно в день на ночь. *Амитриптилин* эффективен в 77-91% всех случаев [8]. Возможно применение *анаприлина* (10 мг в сутки, разделенные на два приема), который снижает частоту атак на 50% у 66-75 % детей [8]. Из антиэпилептических препаратов чаще используется *карбамазепин* в суточной дозе 5-10 мг/кг. Есть данные об эффективности *вальпроата* и *топирамата* в профилактическом лечении циклических рвот [8,12].

Прогноз состояния вариабелен. У некоторых детей циклические рвоты прекращаются в подростковом возрасте, у других – трансформируются в мигрень, у третьих продолжаются (имеются отдельные эпизоды и во взрослом возрасте). Дети, страдающие циклическими рвотами, довольно часто пропускают школьные занятия – в среднем до 20 дней в год [8].

Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей

Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей (G43.821) – заболевание, характеризуется преходящими, короткими, эпизодическими приступами головокружений, которые возникают и проходят спонтанно у здоровых детей в возрасте от 1 до 7 лет (встречается в основном до 3-х лет).

Распространенность в популяции не известна. Заболевание считается редким, но возможно часто не диагностируется [5]. S.H. Erbek и соавт. (2006) приводят относительную частоту доброкачественного пароксизмального головокружения как 12% от всех детей с головокружением [11].

Этиология и патогенез изучены недостаточно. Предполагается, что патогенез близок к патогенезу доброкачественного головокружения у взрослых, то есть, причина заключается в спонтанной дегенерации отолитовых мембран перепончатого мешочка лабиринта. Некоторые авторы не считают доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей самостоятельным синдромом, а рассматривают его в структуре мигренозных приступов и считают эквивалентом мигрени [5].

Клинические проявления. Приступ заключается во внезапно возникающем ощущении вращения без потери слуха и без звона в ушах. Характерна потеря баланса и пошатывание, бледность, чувство страха, повышенное потоотделение и, иногда, рвота. Дети могут жаловаться на свето- и шумобоязнь. Родители могут заметить неуклюжесть и плохую координацию движений у ребенка. Чаше пароксизмальное головокружение у детей продолжается всего несколько минут, но в редких случаях может длиться до 48 часов. Нарушения сознания в момент приступа не бывает. Приступ может сопровождаться головной болью и нистагмом. Частота эпизодов разная. У некоторых детей эпизоды отмечаются несколько раз в месяц на протяжении нескольких лет.

Диагноз и дифференциальный диагноз могут представлять определенные сложности, так как дети дошкольного возраста плохо излагают свои жалобы. Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей диагностируется при наличии не менее 5 приступов, соответствующих ниже перечисленным критериям:

1. Многократные приступы сильного головокружения, длительностью от нескольких минут до часов, возникающие без предвестников и проходящие спонтанно.

2. Между приступами не выявляется очаговой неврологической симптоматики, нарушений вестибулярного аппарата. Электороэнцефалограмма и данные аудиометрии – без патологии.
3. Приступ головокружения иногда сопровождается нистагмом, рвотой или односторонней пульсирующей головной болью.

Так же, как и циклические рвоты, доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей считается диагнозом исключения. У ребенка первых лет жизни, в первую очередь, нужно исключить острый средний отит. При отите характерны жалобы на сильную боль в ухе и ухудшение слуха. У маленьких детей возможна лихорадка, тошнота, рвота и диарея. После перфорации перепонки могут появиться кровянистые, затем серозно-геморрагические и гнойные выделения из ушей. Диагноз ставится на основании клинических данных и отоскопии.

Необходимо исключить посттравматическое головокружение. *Острое посттравматическое головокружение* возникает вследствие сотрясения лабиринта или перелома височной кости, которые сопровождаются кровоизлиянием в среднее ухо или повреждением барабанной перепонки с кровотечением из наружного слухового прохода. Отмечается вестибулярное головокружение, которое носит постоянный характер, тошнота, рвота, спонтанный нистагм и нарушение равновесия с тенденцией к падению в пораженную сторону. Описанные симптомы усиливаются при резких движениях головой и в положении, когда поврежденный лабиринт оказывается внизу. *Посттравматическое позиционное головокружение* – кратковременные приступы вестибулярного головокружения и тошноты, которые возникают в течение нескольких суток или недель после травмы. Приступы могут провоцироваться движениями головы.

Лечение. Эффективное медикаментозное лечение отсутствует. Пока неясно, помогают ли пациентам средства, используемые для купирования приступов мигрени [5].

Прогноз. Данные по прогнозу заболевания немногочисленны. В. Krans и соавт. (2010) проследив 10 пациентов с этим заболеванием после 11 лет, показали, что у 5 из них сохраняются приступы головокружения, у остальных они прошли в возрасте около 6 лет. У 9 пациентов в дальнейшем развилась мигрень [21].

Функциональное головокружение

Функциональное головокружение является последствием нарушений взаимодействия вестибулярной, зрительной и соматосенсорной системами. Оно разделяется на укачивание (морскую болезнь), высотное и зрительно обусловленное головокружения. Наибольшее значение у детей имеет укачивание.

Распространенность в детской популяции не известна. Укачивание наблюдается в той или иной степени у 30% общей (детской и взрослой) популяции, причем 5% из нее имеют выраженные проявления. Укачивание чаще встречается у девочек, чем у мальчиков [8].

Этиология и патогенез. Зрительно обусловленное головокружение возникает при наблюдении за движущимися предметами. Высотное головокружение наблюдается, когда расстояние между человеком и наблюдаемыми им неподвижными объектами превышает некую критическую величину. Укачивание возникает у ребенка, находящегося в закрытой каюте корабля или на заднем сиденье движущегося автомобиля, а также в самолете. Оно вызвано непривычным ускорением тела или несоответствием между афферентацией, поступающей в мозг от вестибулярной и зрительной систем.

Клинические проявления. Дети до двух лет не склонны к укачиванию. Пик частоты приходится на возраст 12 лет. Первым симптомом функционального головокружения является бледность лица, которая сопровождается тошнотой и рвотой. Тошнота обычно предшествует рвоте и ее можно предотвратить остановкой движения.

Диагностика. В постановке диагноза главное значение имеет анамнез. Проведение отоневрологических методов исследования не требуется.

Лечение. Легче предотвратить развитие тошноты и рвоты, чем оказывать ребенку помощь в тот момент, когда клинические

симптомы укачивания уже налицо. Укачивание уменьшается при достаточном панорамном обзоре, позволяющем убедиться в реальности движения. Целесообразно фиксировать внимание ребенка на далеких предметах, видных из окна (например, на линии горизонта). Желательно избегать лишних движений головой, иногда для этого используется подушка. Сидеть ребенок должен, максимально откинувшись назад и опираясь на что-то спиной. Необходим доступ свежего воздуха (открыть окно). Если ребенок склонен к укачиванию, он не должен читать или играть в игры в движущемся транспорте. Перед поездкой нежелателен прием тяжелой и жирной пищи. Необходимо успокоить ребенка, так как при испуге симптомы могут усиливаться.

Доказательные исследования по эффективным препаратам в детском возрасте отсутствуют и, говоря о медикаментозном лечении у детей, мы опираемся на данные исследований у взрослых. При необходимости возможно однократное применение циннаризина или бетасерка в разовой возрастной дозе за 30 минут до поездки [14].

Доброкачественный пароксизмальный тортиколиз младенцев

Доброкачественный пароксизмальный тортиколиз младенцев

— доброкачественное состояние детей первого года жизни неясной этиологии с эпизодами дистонии в мышцах шеи, которые приводят к произвольным поворотам головы [10].

Впервые был описан Snyder С.Н. в 1969 году.

Распространенность не известна. По данным P. Drigo и соавт. среди всех причин тортиколиза у детей доброкачественный пароксизмальный тортиколиз младенцев составляет 8,3 % [10]. Соотношение заболевших девочек к мальчикам 3:1 [28].

Генетические данные. По данным P. Drigo с соавт. только у 4,5% пациентов заболевание имело семейный характер (аналогичные эпизоды отмечались и у родителей) [10]. Подавляющее большинство случаев — спорадические. Отмечена значительная отягощенность родословных детей по мигрени — мигрень встречалась в 54% всех родословных.

Этиология и патогенез заболевания не известны. Высказываются предположения о том, что состояние связано с дисфункцией (незрелостью) вестибулярной системы, которая проявляется на фоне определенной генетической предрасположенности к пароксизмальным состояниям. Эволюция части случаев доброкачественного пароксизмального тортиколлаза младенцев в мигрень и другие пароксизмальные состояния может свидетельствовать в пользу того, что данное заболевание является каналопатией.

Клинические проявления у 95% пациентов отмечаются в возрасте до 9 месяцев, а 50% всех случаев – в течение первых трех месяцев жизни. Существует единственное описание, при котором приступы начинались в возрасте до 1 месяца, и также единственное – у ребенка, которому было 2,5 года [24]. Эпизоды часто возникают утром. У одной части детей приступы возникают спонтанно, у другой – можно выделить неспецифические провоцирующие факторы – прорезывание зубов, сопутствующая инфекция, охлаждение, изменение позы. Характерны повторные приступы аномальных поворотов и наклонов головы в одну сторону. Поворот головы, как правило, сочетается с поворотом глаз в ту же сторону и морганием. Только у 1/3 детей голова поворачивается всегда в одну сторону, у остальных – повороты происходят в разные стороны [28]. У половины пациентов повороты головы сопровождаются асимметричной позой туловища с наклоном в ту же сторону (тортикопелвис), у других детей отмечается флексия верхних конечностей. Редко, но отмечается напряжение в задних мышцах шеи (ретроколлиз). Также примерно у половины пациентов отмечаются сопутствующие симптомы – бледность, потливость и рвота, а у более старших детей – неустойчивость при ходьбе. Чем меньше возраст ребенка, тем больше продолжительность приступа и тем чаще у него отмечаются сопутствующие симптомы. Взгляд ребенка во время приступа может быть “отсутствующим”, но сознание не утрачивается.

Обычная продолжительность пароксизма – несколько минут. Есть отдельные пациенты с так называемым “периодическим”

тортиколизом — у них состояние тортиколиза продолжается часами (иногда днями) и поэтому мало напоминает приступ. Частота эпизодов не высока — от одного в несколько дней до одного в течение 1,5 месяцев [29]. Неврологический статус ребенка вне приступа нормален.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Пароксизмальный тортиколиз у ребенка достаточно неспецифический симптом, встречающийся при целом ряде заболеваний. Диагноз доброкачественного пароксизмального тортиколиза младенцев является диагнозом исключения. Он ставится только после исключения возможных альтернативных диагнозов. Альтернативными диагнозами являются объемные образования задней черепной ямки, травматические повреждения шейного отдела позвоночника, параличи глазодвигательных нервов, синдром Сандифера [29]. Постоянно существующий (непароксизмальный) тортиколиз отмечается при травмах грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

Лечение. Специфическое лечение отсутствует. В принципе состояние не требует лечения, так как симптомы спонтанно исчезают в раннем детстве

Прогноз благоприятен. У некоторых детей вся продолжительность заболевания составляет несколько дней или недель. В любом случае частота приступов и степень их выраженности неуклонно становятся меньше по мере роста ребенка, и приступы прекращаются к 3-5 годам. У части детей (приблизительно у 30%) в дальнейшем развивается т.н. периодические синдромы — доброкачественное пароксизмальное головокружение, повторные приступообразные боли в животе и циклические рвоты, а также мигрень.

Идиопатические транзиторные тики

Тик — произвольное, быстрое, повторяющееся, неритмичное движение (обычно вовлекающее ограниченную группу мышц) или голосовой звук, которые внезапно возникают и не служат определенной цели. Тики имеют тенденцию переживаться как непреодолимые, но обычно они могут подавляться на раз-

личные промежутки времени. Тики усиливаются при стрессе и исчезают во время сна [24].

Распространенность. По различным литературным источникам, тики встречаются у 4-7% детей. Среди больных с тиками в 4-6 раз преобладают лица мужского пола [13,31].

Этиология. Тики, при которых органическое поражение ЦНС отсутствует, называются идиопатическими. В то же время возникновение тиков может быть связано с поражением ЦНС – после черепно-мозговых травм, нейроинфекций, применения лекарственных средств [1]. Тогда они классифицируются как «Тики, вызванные лекарственными средствами, и другие тики органического происхождения» (G25.6). В зарубежной литературе их иногда называют «вторичными тиками» [24].

Патогенез. Предполагается, что развитие тиков обусловлено нарушением функции дофаминергических медиаторных систем экстрапирамидной системы с растормаживанием четверохолмных рефлексов.

Классификация тиков. Согласно МКБ-10 среди идиопатических тиков выделяют тики транзиторные и хронические, а также синдром Жилля де ла Туретта.

Транзиторные тики (F95.0) – те, которые сохраняются не дольше 12 месяцев. Как правило, это один или несколько простых двигательных тиков, редко – вокальный тик.

Хронические моторные тики или вокализмы (F95.1) – те, которые сохраняются дольше, чем 12 месяцев. Встречаются у 1% детей. Часть хронических тиков трансформируется в синдром Жилля де ла Туретта.

Понятно, что такая классификация ограничивается в основном продолжительностью течения тиков и в меньшей степени учитывает их характер, выраженность и тяжесть. Классификация носит довольно условный характер. По сути дела тики представляют собой некий континуум состояний от легких (не требующих лечения) до очень тяжелых, социально инвалидизирующих (синдром Туретта).

Клинические проявления. В 90% случаев транзиторные тики начинаются в возрасте от 3 до 15 лет. Наиболее часто они появляются в 6-8 лет и могут учащаться в пубертатном периоде. Вероятно появление тиков после стрессорной ситуации или перенесенного заболевания. В качестве стрессорной ситуации могут выступать разные факторы – смена школы или детского сада, первое посещение школы у первоклассника (тики «первого сентября»), нарушения взаимоотношений с родителями и т.п. [1,13,24].

Пациент может тормозить развитие тиков в течение короткого времени, если он пытается это делать длительно, то может нарастать внутреннее напряжение. Тику может предшествовать ощущение давления, пульсации, раздражения и других плохо описываемых ощущений, которые снимаются при клинической реализации тика.

Для транзиторных тиков, как правило, характерен их простой характер. Простые моторные тики – короткие, быстро повторяющиеся стереотипные действия какой-либо одной мышечной группы. Основными проявлениями простых моторных тиков являются – моргание, гримасы, шмыганье носом, вытягивание губ, передергивание плечами, подергивания в руках, подергивания головы, напряжение абдоминальных мышц, брыкание (лягание), движения пальцами, щелканье челюстями и зубами, нахмуривание, напряжение в отдельных частях тела и быстрые подергивания в любой части тела. Иногда простые моторные тики могут быть болезненными (щелканье челюстями) [1,2,13].

Как правило, для транзиторных тиков не характерно сочетание моторных и вокальных тиков. В тех редких ситуациях, когда это сочетание встречается, транзиторные вокальные тики бывают простыми. К простым вокальным тикам относятся бессмысленные звуки (“эээ”, “бу-бу” и другие) и шумы – кашель, фырканье, скрипение, лай, мычание, бульканье, щелканье, свист, шипение, звуки сосания и другие. Вмешиваясь в плавную речь, тики в виде звуков могут имитировать запинки в речи, заикание и другие речевые нарушения. Простые вокальные тики непра-

вильно и длительно расцениваются как проявления аллергии, синусита либо дыхательных нарушений.

Течение тиков волнообразное – степень их выраженности и частота варьируют во времени. Четкий механизм обострений и стихания симптомов не известен, но тики провоцируются эмоциональными факторами (беспокойством, возбуждением, гневом, слабостью), инфекциями и социальным стрессом. У детей, например, период улучшения может наблюдаться во время каникул.

Диагноз и дифференциальный диагноз. По своим внешним проявлениям тик иногда может напоминать короткий эпилептический приступ. Например, моргание может быть как проявлением простого тика, так и проявлением эпилептического миоклонуса век. Основным диагностическим различием является то, что пациент может временно сдерживать тик (хотя движение и носит непроизвольный характер), но никогда не может предотвратить развитие эпилептического приступа. В отдельных случаях с целью дифференциального диагноза проводится энцефалографическое обследование. В трактовке его результатов важно различать четкие эпилептические (во время приступа) и эпилептиформные (вне приступа) разряды и двигательные артефакты на ЭЭГ, которые всегда присутствуют при тиках. Неправильная атрибуция двигательных артефактов на ЭЭГ может приводить к ошибкам в диагнозе и неправоначальному лечению.

Когда врач осматривает ребенка с тиками, важно определить, страдает ли ребенок идиопатическими тиками, или тики носят вторичный характер. При подозрении на симптоматический характер тиков (при наличии очаговой симптоматики и изменений мышечного тонуса в неврологическом статусе, сочетания тиков с лихорадкой) показан поиск этиологии симптома, в том числе проведение МРТ головного мозга.

Если тики наблюдаются длительное время, более 12 месяцев, то тогда они называются хроническими. Обычно они протекают более тяжело, чем транзиторные. Это множественные двигатель-

ные и вокальные тики (как простые, так и сложные). Хронические тики могут существовать длительно, но большинство из них исчезает на фоне лечения. *Сложные моторные тики* характеризуются прерывистыми движениями, протекающими либо по типу кластерных атак, либо в виде координированных действий. К сложным моторным тикам относятся гримасы, подпрыгивания, касание частей тела, людей или предметов, обнюхивание предметов, «отбрасывание» головы. Иногда встречаются тики с самоповреждением – удары головой, прикусывание губ, надавливания на глазные яблоки. Другими проявлениями сложных моторных тиков являются *эхопраксия* – имитация жестов и движений других людей и *копропраксия* – оскорбительные жесты. Сложные моторные тики нередко носят «принудительный» характер и сопровождаются ощущением серьезного дискомфорта. Пациенты часто скрывают произвольный характер тиков добавлением произвольного движения, например, тик «отбрасывания» головы произвольным движением приглаживания волос. Несмотря на то, что большинство сложных моторных тиков носит быстрый, как бы клонический характер, встречаются сложные моторные тики более медленного дистонического характера (более медленные повороты и натяжения мышц).

Сложные вокальные тики заключаются в произношении слов, фраз и предложений, которые имеют определенный смысл. Например, фразы «вы знаете», «заткнись», «все в порядке» и т.д. Сложные вокальные тики могут включаться в начало предложения и блокировать или нарушать начало речи или нормальную смену предложений. К вокальным проявлениям относятся также речевые *ритуалы* (повторение одной и той же фразы несколько раз), *атипичные изменения речи* (необычные ритмы, тон, акцент, громкость либо очень быстрая речь), *копролалия* (произнесение агрессивных, оскорбительных или социально неадекватных слов или фраз), *палилалия* (повторение собственных слов или части слов) и *эхолалия* (повторение звуков, слов, частей слов, произносимых другими) [1,2,3,4].

Прогноз. Продолжительность транзиторных тиков может составлять от нескольких недель до одного года, и они могут рецидивировать в течение нескольких лет. Транзиторные тики не вызывают поведенческих нарушений и не приводят к проблемам обучения. Проходят, как правило, самостоятельно в подростковом возрасте.

Лечение. Учитывая благоприятный прогноз транзиторных тиков, фармакотерапия при их наличии не показана вообще [4,5]. Исключения существуют для тех детей, у которых тики вызывают трудности обучения и социализации ребенка (что является редкостью для тиков транзиторных). Необходима разъяснительная беседа с родителями ребенка, в которой подчеркивается благоприятный прогноз транзиторных тиков и их спонтанное исчезновение. Широко применяемые в нашей стране *глицин* (в суточной дозе 100-200 мг), *фенибут* и *пантогам* не входят в международный стандарт лечения тиков, но достаточно широко назначаются. В отечественной литературе рекомендуется применять фенибут с индивидуальным подбором эффективной дозы (до 25 мг/кг/24ч в 3-4 приема).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков В.П. Клиническая синдромология, патогенез и комплексная терапия тиков у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М.: 1999; 38.
2. Назарова Е.К. Клинико-генетическая характеристика тиков у детей: Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. М.: 2004;15.
3. Abu-Arafah I, Russell G. Cyclical vomiting in children: a population based study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 21:454-458.
4. Azam M, Bhatti N, Shahab N. Piracetam in severe breath holding spells. *Int. J. Psychiatry Med.* 2008; 38(2): 195-200.
5. Batson G. Benign paroxysmal vertigo of childhood: A review of the literature. *Paediatr. Child. Health.* 2004; 9(1):31-34.
6. Boles RG, Adams K, Ito M, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 120: 474-82.
7. Bosser G, Gauchard GC, Brembilla-Perrot B. et al. Experimental evaluation of a common susceptibility to motion sickness and vasovagal syncope in children. *Brain Res. Bull.* 2007; 71(5):485-492.
8. Chow S, Goldman RD. Treating children's cyclic vomiting. *Can. Fam. Physician.* 2007; 53(3):417-419.

9. Di Pino A, Calabrò MP, Gitto P *et al.* *Permanent cardiac pacing for severe pallid breath-holding spells.* Pacing Clin. Electrophysiol. 2007; 30(2):280-282.
10. Drigo P., Carli G., Laverda A.M. *Benign paroxysmal torticollis of infancy.* Brain Dev. 2000; 22(3):169-172.
11. Erbek SH, Erbek SS, Yilmaz I. *et al.* *Vertigo in childhood: a clinical experience.* Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2006; 70(9):1547-1554.
12. Forbes D, Fairbrother S. *Cyclic nausea and vomiting in childhood.* Aust. Fam. Physician. 2008;37(1-2):33-36.
13. http://media.wiley.com/product_data/excerpt/9X/04700937/047009379X.pdf
14. <http://www.australianprescriber.com/magazine/32/3/61/3/>
15. <http://2006-2009.littleone.ru/archive/index.php/t-157859.html>
16. Jankovic J. *Essential tremor: a heterogenous disorder.* Mov. Disord. 2002; 17: 638-644.
17. Kanazawa O. *Shuddering attacks-report of four children.* Pediatr. Neurol.; 2000; 23(5): 421-424.
18. Kaplan P.W., Fisher R.S. *Imitators of Epilepsy. Second Edition.* New York.: Desmos Medical Publishing, 2005: 296 pp.
19. Khurana DS, Valencia I, Kruthiventi S *et al.* *Usefulness of ocular compression during electroencephalography in distinguishing breath-holding spells and syncope from epileptic seizures.* J. Child. Neurol. 2006; 21(10):907-910.
20. Kramer U., Nevo Y., Harel S. *Jittery babies: a short-term follow-up.* Brain Dev. 1994; 16(2): 112-114.
21. Krams B, Echenne B, Leydet J, Rivier F, Roubertie A. *Benign paroxysmal vertigo of childhood: Long-term outcome.* Cephalalgia. 2010; Sep 17. [Epub ahead of print].
22. Li BU, Misiewicz L. *Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder.* Gastroenterol. Clin. North. Am. 2003; 32: 997-1019.
23. Mattie-Luksic M, Javornisky G, DiMario FJ. *Assessment of stress in mothers of children with severe breath-holding spells.* Pediatrics. 2000; 106:1-5.
24. *Movement Disorders in Children.* Eds E. Fernandex-Alvarez and J. Aicardi. London.: Mac Keith Press. 2001: 192-209.
25. Olsen AL, Mathiasen R, Rasmussen NH, Knudsen FU. *Long-term prognosis for children with breath-holding spells.* Dan. Med. Bull. 2010; 57(11): A4217.
26. Parker S., Zuckerman B., Bauchner H. *et al.* *Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates.* Pediatrics. 1990; 85(1): P. 17-23.
27. Roddy S.M. *Breath-Yolding Spells and Reflex Anoxic Seizures.* In *Pediatric Neurology. Principles and Practice. Fourth Edition.* Eds. Swaiman K.F. *et al.* USA; Phyladelphia: Mosby Elsevier, 2006:1203-1207.
28. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. *The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature.* J. Child. Neurol. 2009; 24(2):155-160.

29. Roubertie A, Echenne B, Leydet J. *et al.* *Benign paroxysmal tonic upgaze, benign paroxysmal torticollis, episodic ataxia and CACNA1A mutation in a family.* J. Neurol. 2008; 255(10):1600-1602.
30. Shuper A., Zalzburg J., Weitz R., Mimouni M. *Jitteriness beyond the neonatal period: a benign pattern of movement in infancy.* J. Child. Neurol. 1991; 6(3): 243-245.
31. Sprecher D., Kurlan R. *The Management of Tics. Movement Disord.* 2009; 24(1):15-24.
32. Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawrys A, *et al.* *Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland.* Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. 2008; 17(3): 171-178.
33. Stephenson JB. *Clinical diagnosis of syncope (including so-called breath-holding spells) without electroencephalography or ocular compression.* J. Child. Neurol. 2007; 22(4):502-508.
34. Subbarayan A, Ganesan B, Anbumani J. *et al.* *Temperamental traits of breath holding children: A case control study.* Indian J Psychiatry. 2008; 50(3):192-196.
35. Yadav D, Chandra J. *Iron deficiency: beyond anemia.* Indian J Pediatr. 2011; 78(1):65-72.
36. Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A. *et al.* *Iron supplementation for breath-holding attacks in children.* Cochrane Database Syst Rev. 2010; 12(5): CD008132.

Глава 7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ

Качество сна определяет не только комфортные условия в ночное время, но и во многом поведение человека в состоянии бодрствования. Жизнь всей семьи ребенка часто зависит от его сна. Родители более чем 30% детей предъявляют жалобы на их сон. Действительно, от качества и количества сна ребенка зависит его физическое развитие, успехи в обучении и другие важные стороны жизни. С другой стороны существует вопрос: всегда ли нарушения сна требуют проведение медикаментозной терапии? Многие расстройства являются зависимыми от возраста и при спокойном к ним отношении могут пройти сами, без активного лечения. До середины двадцатого века общепринятым являлось представление о сне как периоде отсутствия активности, и сон, таким образом, противопоставлялся бодрствованию. В настоящее время мы знаем, что сон это не отдых и не расслабление организма, а переход его к особым видам деятельности, необходимым для жизни. Многие аспекты сна до сих пор остаются невыясненными. Особенно много проблем связаны с развивающимся сном ребенка. Важным в этой области является знание эволюции сна ребенка для того, чтобы не заниматься «лечением» возрастных физиологических особенностей.

Нормальный сон

Сон представляет собой обратимое состояние, при котором ослаблено восприятие внешних раздражителей. Сон физиологически отличается от других состояний отсутствия активности, таких как кома, ступор или гибернация. Выделяют две фазы сна: сон без быстрых движений глаз и сон с быстрыми движениями глаз.

Для наступления сна необходимо снижение активности активирующего влияния на кору головного мозга восходящей ретикулярной формации. Анатомическими структурами, отвечающими за сон, являются: основание переднего мозга — для медленного

сна (без быстрых движений глаз) и варолиев мост для быстрого сна (с быстрыми движениями глаз). Среди веществ, ответственных за сон наибольшее значение, имеет мелатонин, называемый «гормоном сна», который активно вырабатывается при наступлении темноты.

Фазы и стадии сна. В настоящее время считается, что сон человека подразделяется на две фазы: медленный и быстрый. Медленный сон в свою очередь разделен на четыре стадии. Для идентификации и изучения этих физиологических состояний применяется метод полисомнографии – метода, который включает в себя одновременную регистрацию различных показателей. Основными показателями являются: ЭЭГ для регистрации активности мозга, электромиография (ЭМГ) для регистрации мышечной активности, электроокулография (ЭОГ) для регистрации движений глазных яблок. Ниже мы приводим наиболее характерные признаки различных стадий *медленного сна*.

I стадия наступает в самом начале сна или после частичных пробуждений во время другой стадии сна. Проявляется снижением мышечной активности, медленными круговыми движениями глаз. Для этой стадии характерны внезапные мышечные сокращения, приводящие к вздрагиванию, иногда сопровождающемуся пробуждением. На ЭЭГ отмечается исчезновение альфа-ритма.

II стадия сменяет первую и характеризуется большим снижением мышечной активности. Движения глаз прекращаются, дыхание становится ровным. На ЭЭГ появляются характерные феномены – сонные веретена и К-комплексы.

III стадия – это уже глубокий сон, ребенка в той стадии трудно разбудить. На ЭЭГ регистрируются медленные волны дельтадиапазона, занимающие до 50% эпохи записи, иногда с наложением сонных веретен.

IV стадия – наиболее глубокая форма сна, при которой на ЭЭГ отмечаются только дельта-волны. Движения глаз или мышечная активность отсутствуют. Если человека разбудить во вре-

мя этой фазы, он не сразу приходит в себя, ориентация его нарушена. Сочетание стадии III и стадии IV называют дельта – сном.

Сон с быстрыми движениями глаз (быстрый сон) наступает после четвертой стадии медленного сна. Физиологически он очень отличается от сна без быстрых движений глаз. Во время этой фазы метаболизм в ткани головного мозга наиболее интенсивен. Отмечаются спонтанные быстрые движения глаз, на ЭМГ активность скелетных мышц практически отсутствует, развивается временный «паралич» скелетной мускулатуры. Частота сердечных сокращений, артериальное давление и частота дыхания постоянно меняются. Возможны также изменения температуры тела, наблюдается эрекция пещеристых тел. Большинство сновидений отмечаются в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Если человека разбудить во время этой фазы, он описывает сновидения в мельчайших подробностях.

Имеется еще одно состояние, которое встречается у младенцев и называется **промежуточный сон**. Этот термин используют для описания сна, представляющего собой комбинацию сна без быстрых движений глаз и сна с быстрыми движениями глаз.

Циклы сна. Сон без быстрых движений глаз и сон с быстрыми движениями глаз чередуются в течение всего периода сна. Каждый цикл повторяется несколько раз. У взрослых сон начинается со стадии I фазы сна без быстрых движений глаз, затем наступает стадия II, затем стадия III и стадия IV. Затем вновь наступает стадия III, стадия II и сон с быстрыми движениями глаз, после чего цикл начинается сначала. У младенцев цикл часто начинается с периода сна с быстрыми движениями глаз.

У младенцев и детей раннего возраста продолжительность каждого цикла может составлять 30 минут, тогда как у взрослых каждый цикл длится около 90 минут. Каждый цикл сна повторяется до 7–8 раз в течение ночи у маленьких детей и около 4 раз у взрослых. При смене одной стадии сна на другую могут наблюдаться короткие периоды пробуждения, которые являются нормой. Дельта-сон преимущественно отмечается в первых двух

циклах. А быстрый сон во второй половине ночи представлен больше, чем в первой.

Циркадные и ультрадианные ритмы. Циркадные ритмы – это эндогенные ритмы, которые генерируются с периодичностью в одни сутки. Биологические часы, отвечающие за генерацию таких циркадианных ритмов, как цикл «сон-бодрствование», суточные колебания температуры тела и продукции кортизола и мелатонина (день-ночь), локализируются в супрахиазмальном ядре гипоталамуса. Из супрахиазмального ядра сигналы поступают в несколько участков мозга, в том числе в шишковидное тело, в котором в ответ на сигналы, вызванные дневным освещением, прекращается продукция мелатонина. После наступления темноты уровень мелатонина в организме увеличивается, что приводит к появлению дремоты. В последние годы были предприняты попытки использовать мелатонин в качестве препарата, вызывающего сон, например, у детей с нарушениями зрения, которые не могут воспринимать дневной свет.

Появление сонливости определяется ритмом, периодичность которого менее суток (ультрадианный ритм): сонливость наиболее выражена рано утром и затем днем. Уровень активности обычно наиболее высок вечером перед появлением сонливости при приближении времени отхода ко сну. Этот ритм характеризуется индивидуальными различиями. Некоторые люди рано просыпаются и рано устают (жаворонки), тогда как другие люди лучше всего чувствуют себя вечером (совы). Полагают, что эти различия проявляются у детей с раннего возраста.

Зачем нужен сон?

Существуют множество теорий о функциональной значимости сна. Большинство теорий подчеркивают, что во время сна происходит восстановление физического и психического состояния, запоминание, освобождение от эмоций, рост и другие биологические процессы. Высказано предположение о том, что чередование сна и бодрствования в течение первых месяцев жизни является адаптивным механизмом, направленным на обеспе-

чение частого кормления, быстрой прибавки веса и увеличения объема головного мозга. Известно, что у детей глубокий сон сопровождается высвобождением гормона роста.

Во время сна с быстрыми движениями глаз сигналы из моста, являющегося частью основания мозга, поступают к коре больших полушарий, которая отвечает за обучение, мышление и переработку информации. Это может иметь большое значение для нормального функционирования головного мозга в младенческом возрасте и служить объяснением того, что у младенцев сон с быстрыми движениями глазных яблок занимает гораздо больше времени, чем у взрослых.

Депривация сна. Стойкие нарушения сна приводят к появлению физических и психических расстройств. Человек, которого лишают фазы медленного сна путем пробуждения каждый раз, когда он достигнет IV стадии сна без быстрых движений глаз, жалуется на физическую усталость. Человек, которого лишают фазы сна с быстрыми движениями глаз, становится возбужденным и раздражительным. Влияние хронической депривации сна на настроение, поведение и когнитивные функции может быть существенным, как у детей, так и у родителей. У взрослых депривация сна часто сопровождается сильным желанием уснуть, тогда, как у детей может приводить к увеличению активности, появлению раздражительности и агрессивности.

Особенности нормального сна у детей и подростков. Несмотря на то, что изменения сна происходят на протяжении всей жизни, наиболее значительные изменения отмечаются в детском возрасте. Многие характеристики сна, характерные для зрелого возраста, отмечаются уже в возрасте 6 месяцев.

Чередование сна и бодрствования

Новорожденные. У новорожденных средняя продолжительность сна в течение суток составляет 16-18 часов, а цикл сон-бодрствование длится 3-4 часа. В этом возрасте существенные отличия в поведении днем и ночью отсутствуют. У новорожденных доля сна с быстрыми движениями глаз больше, чем доля

сна без быстрых движений глаз. Большую часть сна занимает промежуточный сон, который не соответствует ни сну с быстрыми движениями глаз, ни сну без быстрых движений глаз. Во время сна с быстрыми движениями глаз отмечаются приступы быстрых движений глазных яблок под сомкнутыми веками, которые сопровождаются сосательными движениями, подергиваниями мышц, тремором, гримасами и улыбками с периодическими потягиваниями. Сон без быстрых движений глаз или спокойный сон характеризуется минимальными движениями, глазные яблоки не двигаются.

Цикл сна может длиться 30-70 минут и часто начинается с фазы сна с быстрыми движениями глаз. Полагают, что большая доля сна с быстрыми движениями глаз обуславливает неустойчивость сна в младенческом возрасте. У новорожденных электроэнцефалографические характеристики сна с быстрыми движениями глаз и сна без быстрых движений глаз отличаются незначительно.

Дети в возрасте до 1 года. У новорожденных младенцев отмечается «свободно текущий» циркадный цикл, равный 25 часам. К возрасту 6 недель начинает устанавливаться более определенный 24-часовой циркадный цикл, а сон становится связанным со световым циклом. Становление циркадианного цикла сон-бодрствование, происходит на основе цикла кормления.

К возрасту 1 месяц периоды сна у младенцев становятся более продолжительными ночью, а длительное бодрствование отмечается в ранние вечерние часы. К возрасту 3 месяца у большинства младенцев наблюдается предсказуемое и стабильное суточное распределение периодов сна и бодрствования.

В возрасте 3-4 месяца эпизоды быстрых движений глаз, характерные для фазы сна с быстрыми движениями глаз у новорожденных, становятся более редкими и разделяются периодами сна без движения глазных яблок.

На протяжении первых 2-3 месяцев жизни ритмическая секреция мелатонина отсутствует, однако, начиная с возраста 3 ме-

сяца, она быстро нарастает и достигает пика в ночные часы после первого года жизни.

В шестимесячном возрасте при регистрации ЭЭГ отмечается исчезновение промежуточного сна. В этом возрасте преобладающей фазой является сон без быстрых движений глаз. На ЭЭГ начинают регистрироваться сонные веретена II стадии и К-комплексы, а также медленные волны дельта диапазона. Кроме того, на ЭЭГ становится возможным различить III и IV стадии фазы сна без быстрых движений глаз.

К возрасту 6 месяцев у большей части младенцев отмечаются регулярные и более продолжительные периоды сна по ночам. Однако, у некоторых детей сохраняется потребность в ночном кормлении. Но все-таки большинство детей спят от 6 до 10 часов без перерывов на кормление или питье. После 6 месяцев обычно увеличивается частота ночных пробуждений. В этом возрасте ребенок может использовать методы самоуспокоивания, например, сосание пальца для засыпания, ритмические движения и не всегда требует присутствия родителей.

Дети в возрасте от 1 года до 5 лет. К 4-5 годам ребенок в целом спит 10-12 часов в сутки, часто один раз. Это происходит, главным образом, за счет уменьшения продолжительности дневного сна. Число периодов дневного сна также уменьшается в среднем с двух периодов в возрасте 1 год до одного периода в возрасте 3 года. К пятилетнему возрасту большинство детей отказываются от дневного сна. Между первым и пятым годами жизни доля сна с быстрыми движениями глаз уменьшается до 30% от общей продолжительности сна. Циклы сна, продолжительность которых постепенно увеличивается, длятся около 60 минут. К возрасту 4-5 лет у многих детей наблюдается увеличение периода укладывания, дети дольше засыпают по сравнению с более ранним возрастом. В этой возрастной группе частые ночные пробуждения отмечают 20-30% родителей. Многие дети начинают контролировать функцию мочевого пузыря в дневное время в возрасте 2-3 лет, однако контроль функции мочево-

го пузыря в ночное время достигается позднее. К пятилетнему возрасту в среднем 1 ребенок из 5 имеет ночной энурез.

Дети в возрасте от 5 до 10 лет. В этой возрастной группе общая продолжительность сна постепенно уменьшается. Дневной сон встречается редко. Доля II стадии фазы сна без быстрых движений глаз несколько увеличивается, тогда как продолжительность IV стадии фазы сна без быстрых движений глаз уменьшается. На II стадию приходится около 40% от общей продолжительности сна. Сон с быстрыми движениями глаз отмечается преимущественно к концу ночи.

У детей этого возраста сон становится более спокойным, частота движений тела уменьшается, однако все еще остается выше, чем в более старшем возрасте. У мальчиков доля глубокого медленного сна больше, чем у девочек. В этой возрастной группе нарушения засыпания и поддержания сна наблюдаются у 10-15% детей. До 30% детей испытывают временные ночные расстройства, такие как энурез, разговоры во сне, снохождение или ночные кошмары. У детей этого возраста роль возбуждения как причины нарушений сна возрастает. Это вероятно связано с посещением школы, и с возникающим пониманием проблем в семье.

Подростки в возрасте 11-19 лет. Если в предшествующей возрастной группе структура сна была относительно стабильной, в подростковом возрасте она претерпевает существенные изменения. Доля сна с быстрыми движениями глаз и сна без быстрых движений глаз становится такой же, как и у взрослых: 25 и 75% соответственно. Доля дельта-сна сна продолжает уменьшаться и приближается к 20% от общей продолжительности сна. Циклы сна теперь длятся около 90 минут, их продолжительность будет поддерживаться на этом уровне на протяжении всего зрелого возраста.

Потребность во сне после начала пубертатного периода выше, чем у взрослых, однако подростки часто спят меньше в связи с нагрузками в школе и социальной активностью. Активность в дневное время уменьшается, часто отмечаются эпизоды короткого дневного сна, что еще более нарушает уже искажен-

ный ночными сидениями за учебниками циркадный ритм. Нарушения сна могут усугубляться в связи с употреблением кофеина, алкоголя, никотина и запрещенных веществ. На трудности засыпания жалуется около 15% подростков.

Варианты нормального сна у детей. У большинства детей, даже у тех, чей сон родители описывают как хороший, эпизодически отмечаются нарушения сна. Было показано, что 30% родителей описывают сон детей как сон с нарушениями. Иногда причина расстройства сна очевидна, например, семейные торжества, переезды, когда нарушается привычный распорядок дня. В других случаях явная причина отсутствует. В большинстве таких случаев привычная структура сна восстанавливается через несколько дней, однако у этих детей в дальнейшем нарушения сна появляются вновь. В данном разделе описываются наиболее распространенные «нормальные варианты» сна и рекомендации по их регулированию.

Инсомния

Инсомния проявляется в форме: нежелания укладываться спать, пробуждений ночью, раннего пробуждения утром. Следует заметить, что у детей инсомния носит несколько другой характер, чем у взрослых. Она не приносит ребенку те мучения, которые переживает взрослый человек. Часто она вызвана тем, что у ребенка имеется другой ритм жизни, чем у взрослых. Попытка насилия приводит часто к такому феномену, как «страх постели». В таких случаях требуется определить циркадный ритм ребенка и, если это возможно подстроить его режим к этому ритму.

Часто встречается такая ситуация, когда ребенок дома при родителях не желает спать в установленное время, а при попадании в коллектив (детский сад или даже больницу) принимает общий режим и подчиняется ему. Такое возможно часто при мягком характере мамы, что само по себе не является отрицательной характеристикой.

Нежелание укладываться спать (задержка фазы сна). У ребенка, имеющего устоявшийся дневной распорядок и процедуру подготовки ко сну, причиной могут быть такие оче-

видные факторы, как заболевание, дискомфорт, например, в связи с заложенностью носа, кожным зудом, или конфликты в семье. Родители должны убедиться в том, что все условия, необходимые для засыпания, соблюдены, особенно это касается формирования и поддержания положительных ассоциативных связей со сном. Это очень легко, если ребенок отказывается идти спать, потому что хочет посмотреть телевизор, и ему это позволено. К сожалению, это приводит к сохранению нарушения сна, поскольку ребенок «вознаграждается» за нежелание уступать. Дети, только начинающие ходить и нуждающиеся в коротком дневном сне, часто отказываются засыпать вечером, если дневной сон был поздно днем. В этом случае следует передвинуть дневной сон на более раннее время. Если ребенок лег спать позже, чем обычно, его необходимо разбудить в обычное время, чтобы восстановить ритм сна-бодрствования. В дошкольном возрасте нежелание идти спать встречается довольно часто и может означать, что ребенку не следует ложиться спать так же рано, как прежде.

Пробуждения ночью. Если ребенок просыпается ночью, это, вероятнее всего, будет повторяться, если он получит подкрепление в виде убаюкивания, кормления или поения и проявления внимания. После того, как родители убедятся, что ребенок не испытывает страха или боли, его необходимо уложить обратно в кровать и покинуть как можно скорее. На протяжении многих лет педиатры рекомендовали разные модели поведения для избавления детей от этой привычки, от полного игнорирования (оставить ребенка плакать до утра) до проверки ребенка каждые несколько минут, чтобы убедить его, что он не покинут. В этой ситуации часто и родители и врач имеют проблемы, связанные с невозможностью быстро нормализовать сон ребенка. Потребуется проявление терпения, так как при этом нежелательно применять никакие лекарственные препараты. По-видимому, требуется применение методов рациональной психотерапии по отношению к маме и индивидуальный подход к ребенку.

Раннее пробуждение утром. Ребенок, который просыпается в 4-5 часов утра, часто выглядит хорошо отдохнувшим и не желает засыпать вновь. Возможно, что к этому времени он уже выспался, в таком случае лучше укладывать его спать попозже. В 4-5 часов утра температура тела снижается, поэтому может быть, что ребенку не достаточно тепло. Многие дети, просыпающиеся рано утром, вновь засыпают к 8 часам утра. Можно порекомендовать не давать ребенку уснуть рано утром и попытаться отсрочить дневной сон до 10-11 часов.

В старшем возрасте детям иногда разрешают вставать, как только они проснутся, однако лучше договориться с детьми о том, что они должны оставаться в постели до определенного времени, тогда они могут уснуть вновь. Если маленькие дети самостоятельно встают рано утром, необходимо предпринять меры по их безопасности. Некоторые дети характеризуются ритмом раннего пробуждения, что позволяет отнести их к «жаворонкам», они могут остаться «жаворонками» и после взросления.

Нормальный сон в неурочное время. Некоторые дети удовлетворяют свою потребность в нормальном сне в неудобное для остальных членов семьи время. Для маленьких детей это не проблема, однако, у подростков это может приводить к тому, что они будут опаздывать в школу. Ребенок может испытывать затруднения при засыпании, а потом с трудом просыпается в положенное время. И наоборот, ребенок может засыпать рано вечером, а просыпаться рано утром. Циркадный ритм может быть настроен на более удобное время путем постепенного изменения дневного распорядка [14].

Нарушения сна

Определив физиологические состояния, которые являются нормой для детей и подлежат коррекции скорее педагогической, чем медицинской перейдем к нарушениям сна, не связанным с органическими поражениями мозга или других органов, но вызывающие беспокойство родителей и часто врачей и иногда требующие назначения медикаментов.

Классификация расстройств сна. В 2005 году принята международная классификация нарушений сна. Выделены восемь групп нарушений сна [18]:

1. Инсомнии.
2. Связанные со сном нарушения дыхания.
3. Гиперсомнии центрально происхождения, не связанные с нарушением циркадных ритмов, связанными со сном нарушениями дыхания или другими причинами, нарушающими ночной сон
4. Нарушения циркадного ритма сна
5. Парасомнии
6. Связанные со сном нарушения движений
7. Изолированные симптомы, возможно варианты нормального сна и неопределенные случаи
8. Другие нарушения сна

Как видно из этого списка, до сих пор нет ясности в отношении к некоторым состояниям. Определить, является ли нарушение отклонением в рамках физиологических особенностей или патологическим состоянием, требующим психотерапевтического или медикаментозного лечения, предстоит врачу в тесном контакте с родителями ребенка. Мы коснемся только наиболее частых или типичных нарушений сна.

Протодиссомнии. Имеют место и отклонения от международной классификации, связанные с тем, что в детском возрасте часто невозможно дифференцировать различные формы нарушений сна. Это объясняется недостаточной зрелостью структуры сна.

Такие расстройства, не нашедшие пока места в классификации называются **протодиссомнии** [4]. Это большая группа нарушений сна, характеризующаяся нарушениями засыпания и частыми пробуждениями. Они являются наиболее характерными нарушениями сна для детей раннего дошкольного возраста (до 3 лет). **Протодиссомнии** — предшественники более дифференцированных форм нарушения сна, которые встречаются в более зрелом возрасте. У большинства детей (до 60-80%), имеющих про-

тодиссомнии в дальнейшем развиваются разнообразные нарушения сна (ночные страхи, снохождение, инсомния и т.д.)

Частота. Протодиссомниями страдают от 25 до 50% детей, а точнее семей, имеющих ребенка в возрасте от 1 до 3 лет.

Этиология и патогенез. Множество патогенетических факторов играет роль в возникновении протодиссомний: особенности темперамента, вскармливания, физический дискомфорт, аллергия на молоко, конфликты в семье и психопатологические особенности матери. В большинстве случаев протодиссомнии являются следствием особенностей онтогенеза нервной системы ребенка и свидетельствуют о недостаточной зрелости или нарушенном созревании систем мозга, отвечающих за формирование биологических ритмов.

Клиническая картина. Типично раннее возникновение проблем со сном на первом году жизни. Протодиссомнии часто не имеют четко очерченной клинической картины. Основными проявлениями являются трудности засыпания вечером, ночные пробуждения, ночные страхи. При этом не отмечается внешних причин пробуждения (шума в комнате, прикосновения к ребенку). Распространенной жалобой родителей является повышенная двигательная активность во сне. Для протодиссомний характерна неспособность ребенка быстро заснуть после ночного пробуждения. Критерием диагноза является и продолжительность нарушений сна: они должны отмечаться в течение не менее 3 месяцев с частотой не менее 5 ночей в неделю.

Дифференциальный диагноз. Протодиссомнии следует отличать от пароксизмальных нарушений сна эпилептического генеза. Необходимо также исключить наличие органических заболеваний головного мозга, таких как перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, объемные образования головного мозга, гидроцефалия.

Методы исследования. В большинстве случаев врачу удастся разобраться в ситуации без привлечения дополнительных методов обследования, но в сомнительных случаях следует прибегнуть

к ЭЭГ, ЭЭГ-мониторирования сна, нейросонографии, компьютерной томографии, осмотра глазного дна. При протодиссомниях указанные методы отклонений от нормы не выявляют.

Лечение. Желательно избежать применения медикаментов. Поведенческая терапия заключается в том, что родители постепенно приучают маленького ребенка к самостоятельному засыпанию в их отсутствие. Для более старших детей рекомендуется соблюдение определенного и постоянного ритуала перед сном, такого как чтение или тихая игра. Иногда рекомендуется присутствовать при засыпании ребенка вечером, осуществляя тактильный контакт, но не следует брать ребенка на руки.

Имеются общепринятые рекомендации по соблюдению гигиены сна. В детском возрасте они заключаются в следующем:

- Спальная комната ребенка должна быть затемненной и изолированной от внешних звуков, можно использовать ночник. Некоторым детям можно применять источник «белого шума». Это звук, характерный для шума ручья или водопада. Найти пример звука можно в интернете. Используются также специально подобранные записи музыки. Мы рекомендуем для прослушивания ребенком музыки Моцарта и не только на ночь.
- Необходимо строго соблюдать время отхода ко сну. Время пробуждения также должно по возможности соблюдаться, даже в выходные дни.
- Следует следить за температурой воздуха в комнате. Ребенок не должен быть перегрет.
- Ребенок не должен быть голодным и может легко поужинать перед сном.
- Следует избегать чрезмерного употребления жидкости перед сном. Это может привести к растяжению мочевого пузыря, пробуждениям, прерывистому сну.
- Необходимо избегать повышенной активности перед сном. Следует помнить, что купание может стимулировать активность ребенка. Если трудности засыпания отмеча-

ются после купания, то можно его перенести на утро или отделить от времени сна на 2 часа.

- Напитки и еда, содержащие возбуждающие вещества (кофе, чай, шоколад, кола, иногда сыр, шоколад), должны быть исключены совсем или за несколько часов до сна.
- Дневной сон должен соответствовать возрасту ребенка, длительный или слишком частый дневной сон может привести к явлению «накопления сна» и затруднить наступление ночного сна.

Соблюдение этих простых правил может избавить ребенка и его семью от проблем со сном без применения медикаментов. Хотелось бы подчеркнуть еще один фактор. Это обстановка в семье. Опытные врачи говорят, что начинать лечение нарушений детского сна следует с решения внутрисемейных конфликтов. Принимая во внимание большое число пациентов с расстройствами сна, мы убедились, что родители часто недооценивают влияния на сон психологического климата в семье. В таких случаях необходимо прибегать к помощи семейной психотерапии.

Учитывая вышесказанное, мы поняли, что протодиссомнии, как правило не требуют назначения медикаментов. Раньше часто применяли фенобарбитал. К счастью в настоящее время его применение при нарушениях сна отвергается большинством врачей. В Европе рекомендуется применение антигистаминных препаратов, обладающих седативным эффектом. Однако следует помнить, что они, как и фенобарбитал, угнетают ЦНС. Широко применяется препарата *гидроксизин (Атаракс)*. Он разрешен у детей с 12 месяцев в дозе 0,5-1 мг/кг на ночь. Препарат обладает седативным и антигистаминным действием, поэтому хорошо помогает детям при аллергических заболеваниях. Его можно применять при инсомнических расстройствах у детей. Мы отметили, что иногда, после хорошего эффекта развивается терапевтическая резистентность к препарату. В таких случаях возможен подбор индивидуальной схемы приема с небольшими перерывами.

Используются также препараты, обладающие седативными свойствами, адаптогены:

- *Персен* после 3 лет – в дозе по 1 таблетке 1-3 раза в день
- *Фенвалерат (Фенибут)* – в дозе 50-100 мг 2-3 раза в день (но не на ночь)
- Утром рекомендуется *экстракт элеутерококка* 1-2 капли на год жизни.

Нарколепсия

Нарколепсия – заболевание, являющееся пароксизмальной гиперсомнией.

Распространенность. В исследовании, проведенном в штате Миннесота (США) отмечена следующая заболеваемость нарколепсией: у мужчин 1,72 на 100 000, у женщин 1,05, на 100 000, в среднем 1,37 на 100 000. Максимальная заболеваемость приходится на вторую декаду жизни. Распространенность заболевания около 56 человек на 100 000 [17]. Высока зависимость распространенности нарколепсии от национальной принадлежности, так в Японии нарколепсия встречается очень часто (1 больной на 600 человек) [7], а в Израиле 1 на 500 000 [12].

Патогенез. Нарколепсия является единственной диссомнией, связанной с фазой быстрого сна. У больного нарколепсией быстрый сон развивается через 10 минут после засыпания. Точная этиология ее неизвестна. Несомненно значение генетических факторов – родственники первой степени родства в 8 раз чаще имеют нарушения сна в фазе быстрого сна (ФБС). Наблюдается связь нарколепсии с определенным типом системы гистосовместимости (DR2 – DR1).

Клинические проявления. Наиболее часто заболевание дебютирует в конце второй декады жизни, но описаны случаи дебюта до 5 лет и даже в 2,5 года и в 12 месяцев [6]. Заболевание характеризуется пентадой клинических признаков:

1. приступами дневных засыпаний,
2. катаплексическими приступами,
3. галлюцинациями, отмечающимися при засыпании,

4. катаплексией засыпания и пробуждения,
5. нарушениями ночного сна.

Все перечисленные нарушения у одного больного встречаются редко. Для диагноза достаточно сочетания дневных засыпаний с одним из других клинических признаков. Нарколепсия представляет собой хроническое состояние, существующее на протяжении всей жизни, но некоторые ее симптомы могут со временем исчезать [2].

Приступы дневных засыпаний характеризуются «атаками» сна, которым ребенок не может сопротивляться, они могут наступать каждые 20 – 40 минут. После пробуждения ребенок чувствует себя отдохнувшим.

Ярким проявлением нарколепсии является *катаплексия* – внезапная потеря мышечного тонуса, часто провоцируемая аффектом. Она характеризуется внезапным наступлением сна, которое приводит к внезапным падениям. Продолжительность этого феномена несколько минут с дальнейшим полным восстановлением тонуса. Частота их от нескольких раз в год до многократных в течение дня.

Галлюцинации пред засыпанием (гипнагогические), преимущественно зрительные, часто носят устрашающий характер. Галлюцинации при пробуждении (гипнапомпические) встречаются реже.

Катаплексия засыпания и пробуждения характеризуется невозможностью осуществить движение перед засыпанием или после пробуждения. Эти состояния могут длиться несколько секунд.

Нарушения ночного сна проявляются пробуждениями среди ночи, часто эмоционально окрашенными.

Дифференциальный диагноз. Иногда при наличии катаплексии дифференциальный диагноз проводится с пароксизмами эпилептического генеза. Достоверно выявить причину внезапных падений позволяет ЭЭГ-видеомониторирование.

Лечение. Лечение заболевания симптоматическое и состоит в комбинации фармакотерапии и изменений распорядка жизни пациента [10].

Например, рекомендуется два раза в день спать по 20-30 минут, что повышает уровень бодрствования. Следует четко соблюдать режим, соблюдая постоянство во времени отхода ко сну и утреннего пробуждения, полностью избегать прием алкоголя и регулярно заниматься физическими упражнениями. Следует выбирать род деятельности, который позволит избежать контактов с техническими средствами повышенной опасности. Применяются следующие группы препаратов: психостимуляторы (для борьбы с дневной сонливостью), антидепрессанты (для борьбы с катаплексией). В России в течение долгого времени применялся психостимулятор *мезокарб (сиднокарб)*. Разовая доза мезокарба 1-5 мг, суточная 2,5–10 мг. Из антидепрессантов применяются *кломипрамин* (25-75 мг/24ч или 25 мг 1 раз перед сном), *имипрамин* (25-100 мг/24ч). Littner et al. (2001) [13], рекомендуют также *протриптилин* (2,5-5 мг в день в два приема).

Препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина применяются для лечения эмоциональных проблем и нарушений поведения: *флуоксетин* по 30 мг утром или *сертралин* 25-50 мг в день в два приема.

За рубежом для преодоления дневной сонливости применяют модафинил, метилфенидат, декстроамфетамин, но в России эти препараты не зарегистрированы.

Парасомнии

Парасомнии — это группа нарушений сна, которые заключаются в нежелательных поведенческих феноменах, наступающих во время сна. Парасомнии по Международной классификации нарушений сна 2005 года [16] подразделяются на нарушения пробуждения, парасомнии, обычно связанные с ФБС и другие парасомнии.

Парасомнии достаточно variabelны в своих клинических проявлениях, но активация вегетативных реакций и скелетной мускулатуры характерны для всех парасомний. Каждая из парасомний может возникнуть у совершенно здорового в других отношениях ребенка. Большинство детских парасомний уменьшаются по частоте и интенсивности по мере созревания нервной

системы, и пациенты с парасомниями обычно не имеют жалоб на инсомнию или выраженную дневную сонливость. Однако когда парасомнии возникают часто, они могут приводить к прерыванию процесса сна и уменьшать восстанавливающее действие сна, следствием чего могут являться чувство усталости и дневная сонливость, а также явления гиперактивности. Хотя широкие эпидемиологические исследования и не проводились, в некоторых работах приводятся данные о преобладании парасомний в детском возрасте.

Парасомнии у взрослых часто ассоциируются с психопатологией, а большинство детских парасомний развиваются под влиянием генетических факторов или связаны с процессами развития нервной системы. Однако, работы Laberge et al. [11], включающие широкие контролируемые эпидемиологические исследования детей в возрасте от 3 до 13 лет, показали значительную связь между уровнем тревожности и всеми парасомниями, особенно снохождением и энурезом. Эти результаты убеждают в том, что повышенное внимание к сосуществованию тревожности и других психологических факторов может принести пользу при лечении некоторых детей с повторными парасомниями.

Точная этиология парасомний неизвестна. Процесс развития незрелой центральной нервной системы, по-видимому, приводит к появлению парасомний, но общемедицинские, неврологические, эмоциональные, социальные факторы и факторы окружающей среды часто отмечаются при этих расстройствах. Длительные исследования указывают на то, что эволюция парасомний проходит некоторые фазы. Между младенческим периодом и двумя годами жизни имеет место *недифференцированная фаза*, во время которой часто проявления парасомний являются неспецифическими и имеют неполную выраженность характерных двигательных и поведенческих феноменов. После двух лет симптомы консолидируются в более распознаваемые парасомнии (*фаза кристаллизации*). На этой стадии многие парасомнии, отмечавшиеся в предыдущей фазе, расцениваются, как только

начавшиеся. В этом возрасте различные парасомнии могут отмечаться одновременно или последовательно. У некоторых пациентов может наступить моносимптомная фаза, которая характеризуется единственным наиболее выраженным синдромом, который и является определяющей парасомнией. Эта фаза может существовать годы, затем могут последовать или спонтанное разрешение или декомпенсация с более тяжелыми проявлениями парасомний.

Нарушения пробуждения

Нарушения пробуждения – группа состояний с общими клиническими проявлениями в виде автоматического поведения, относительной ареактивности в ответ на воздействие внешних стимулов, трудностей пробуждения и ретроградной амнезии.

Распространенность. Пробуждение со спутанным сознанием встречается в популяции с частотой около 3%, ночные страхи также у 3% детей, снохождение у 6-15% детей. В длительном наблюдении Klackenberg [9] выявил снохождение у 40% детей. Снохождение отмечалось 6-17% детей, но только у 2-3% эпизоды повторялись чаще одного раза в месяц. У большинства детей по мере увеличения возраста частота случаев уменьшается, но 10% детей имеют снохождение и после достижения десятилетнего возраста. В длительном исследовании распространенности и возрастной эволюции парасомний Laberge et al. [11] отметили ночные страхи у 14,7% детей в возрасте 3-10 лет, у 3,8% – в 11 лет, 2,3% – в 12 лет и 1,2% – в 13 лет. Распространенность ночных страхов в возрасте от 3 до 13 лет составляла 17,3%. Из 149 детей с ночными страхами, у 85% дебют этих состояний отмечался между 3 и 10 годами жизни, у 9,4% – в 11 лет, у 4% – в 12 лет, у 2% – в 13 лет. В возрасте 13 лет 6,7% детей продолжали испытывать эпизоды ночных страхов. Эти данные несколько отличаются от полученных ранее, в которых ночные страхи обычно наблюдались у детей между 4 и 12 годами со спонтанным разрешением в подростковом возрасте. Как и при некоторых других парасомниях, при ночных страхах выявлена семейная предрасположенность. По-видимому, на-

следственные факторы играют роль в их возникновении.

Генетические данные. Отмечена генетическая предрасположенность к данной патологии. Выявлена также связь снохождения с одной из групп системы гистосовместимости (тип HLA — DQB1).

Патогенез. Патофизиологические механизмы возникновения данной группы парасомний неизвестны, их возникновение, по-видимому, обусловлено незрелостью восходящих активирующих систем мозга. Wise M.S. (2003) [19] указывает, что очень редко при пробуждениях со спутанным сознанием выявляются нарушения в отделах мозга, известных как центры регуляции пробуждения: перивентрикулярное серое вещество, ретикулярная формация среднего мозга и область заднего гипоталамуса.

Провоцирующие факторы подразделяются на:

- психологические (эмоциональный стресс, тревога, конфликты в течение дня),
- соматические (лихорадка, физическое переутомление, боль, дисфункция мочевого пузыря),
- внешние (шум, мелькание света и т. д.).

Клинические проявления. Данные расстройства объединены в одну группу из-за общности симптоматики. Характерно возникновение этих феноменов в определенный период сна (чаще через 1-3 часа после засыпания, то есть в во время перехода от ФМС к ФБС). Несмотря на общность проявлений каждая из форм нарушений пробуждения имеет свои особенности.

Пробуждение со спутанным сознанием

Пробуждение со спутанным сознанием состоит в помрачении сознания во время или после пробуждения, обычно из глубокого сна в первую часть ночи. Отмечается дезориентация, замедленность речи и психических реакций, а также нарушение памяти как ретроградной, так и антероградной. Поведение может быть неадекватным, особенно когда пробуждение со спутанным сознанием сочетается со снохождением. Имеются примеры, когда пациенты клали одежду в холодильник или поднимали упавшую

лампу и прикладывали ее к уху, как трубку телефона. У детей раннего возраста эпизоды обычно начинаются стоном и движениями конечностей, криком или плачем и удивленным или возбужденным выражением лица. Некоторые симптомы могут напоминать ночные страхи, но взгляд не испуганный и меньше чем при ночных страхах выражена степень вегетативных реакций. Интенсивные попытки разбудить ребенка часто неудачны. Эпизод может продолжаться от минут до часов (в среднем 5-15 минут), а эпизоды могут быть спровоцированы насильственным пробуждением в первую треть ночи.

Некоторые факторы, углубляющие сон и уменьшающие способность к пробуждению, могут предрасполагать к пробуждениям со спутанным сознанием. Например, депривация сна, нарушения циркадного ритма сна, медикаменты, угнетающие центральную нервную систему, такие как снотворные, седативные, антигистаминные препараты, а также алкоголь. Пробуждения со спутанным сознанием встречаются при некоторых гиперсомниях, включая нарколепсию, идиопатическую гиперсомнию и при обструктивных апноэ во сне. Пробуждения со спутанным сознанием часто возникают при ночных страхах и снохождении. Пробуждение со спутанным сознанием требует проведения дифференциального диагноза с некоторыми другими нарушениями сна, такими как ночные страхи, снохождение и сноговорение и реже нарушения поведения в ФБС. Пациенты с нарушениями поведения в ФБС демонстрируют внезапные движения с большой амплитудой, иногда напоминающие прыжки, «боксирующие» движения с последующей полной амнезией. У многих пациентов отмечаются так называемые смешанные парасомнии, заключающиеся в сочетании парасомний, например снохождения, сноговорение и пробуждение со спутанным сознанием отмечающимися одновременно. Пробуждение со спутанным сознанием является типичным для детей младше 5 лет и его течение обычно доброкачественное. У большинства детей отмечается уменьшение числа эпизодов по мере созревания нервной системы.

Дифференциальный диагноз. Ночные парциальные эпилептические приступы могут быть очень похожи на пробуждение со спутанным сознанием в связи со сложными автоматизмами, дезориентацией пациента и отсутствием ответа на внешние стимулы.

Дифференциальный диагноз может быть особенно труден у пациентов с ночными парциальными эпилептическими приступами, и кроме этого имеющими пробуждения со спутанным сознанием, которые могут предшествовать им, следовать за ними или проявляться независимо от судорожных приступов. В некоторых случаях необходимо проведение ЭЭГ-видеомониторинга для разделения ночных эпизодов спутанности на эпилептические или неэпилептические.

Снохождение

Снохождение состоит в серии сложных поведенческих актов, которые возникают в период глубокого медленного сна (четвертая стадия) и результатом которых является хождение во время сна. Ребенок встает с постели и ходит, часто в направлении комнаты родителей или в направлении света. Ребенка могут обнаружить стоящим около кровати родителей или в другой комнате, и может быть трудно провести различие между дремотным состоянием и продолжающимся сном. Ребенок может демонстрировать неадекватное поведение или совершать неосознанные поступки, такие как мочеиспускание в углу комнаты или рядом с туалетом. Поведение старших детей может казаться более целеустремленным, включая подъем по ступенькам, открывание дверей, и даже выход из дома, переход улицы и т.д. Дети могут просыпаться, встретившись с препятствием в неожиданном месте.

Снохождение может наступить через некоторое время после того, как ребенок научится ходить дети, которые еще не могут ходить ползают или пытаются во время сна делать шаги в кроватке или манеже, держась за перекладину. Типичный возраст для дебюта снохождения 4-8 лет. Выделяют также *«ажитированную»* форму снохождения, которая встречается у старших детей и мо-

жет проявляться порывистыми, вплоть до неистовых, попытками бежать. При ажитированной форме снохождения очень высок риск причинения себе повреждений, бег во сне может привести к падению с лестницы, выпадению из окна и к другим опасным для жизни ситуациям. Ажитированные формы снохождения могут сочетаться с ночными страхами.

Дифференциальный диагноз. Ночные страхи в отличие от снохождения характеризуются интенсивным страхом, паникой и значительными вегетативными реакциями. Нарушения поведения в ФБС могут включать в себя хождения, но наступают во время ФБС, то есть, в основном в последнюю треть сна. Снохождение наступает в основном в первую треть сна в глубоком медленном сне. Несмотря на то, что иногда ночные парциальные приступы могут иметь амбулаторные нарушения поведения, отсутствие других стереотипных автоматизмов и отсутствие эпиплептиформных разрядов на ЭЭГ во время эпизодов снохождения позволяет провести дифференциальный диагноз снохождения и парциальной эпилепсии.

Ночные страхи

Ночные страхи являются, вероятно, наиболее драматическими и приводящими к тревоге в семье, расстройствами сна у детей. Ночные страхи характеризуются внезапным пробуждением в глубоком медленном сне (четвертая стадия) с пронзительным криком или плачем, сопровождающимися вегетативными и поведенческими реакциями, выраженным страхом. В противоположность пробуждению со спутанным сознанием начало приступов внезапное и часто драматичное с выраженной вегетативной активацией: тахикардией, тахипноэ, покраснением кожи, обильным потоотделением и повышением мышечного тонуса. Ребенок обычно садится в кровати с открытыми глазами и с выражением страха на лице. В случаях тяжелых проявлений ночных страхов ребенок может спрыгнуть с кровати и бежать вслепую, как бы спасаясь от невидимой угрозы. Если при этом имеют место вокализации, они, как правило, бессвязны. Ребенок обычно не от-

вечает на внешние стимулы, несмотря на интенсивные попытки родителей привести ребенка в чувство или успокоить его. После окончания эпизода ребенок обычно спокойно засыпает. Ночным страхам свойственна амнезия.

Ночные страхи, как и пробуждение со спутанным сознанием, могут провоцироваться депривацией сна, применением препаратов, угнетающих ЦНС и другими факторами, углубляющими сон и ухудшающими пробуждение. Осложнения ночных страхов включают риск нанесения травм во время попыток бегства, и психологическое влияние этих эпизодов которое может нарушить психологическое состояние семьи ребенка.

Дифференциальный диагноз. Ночные страхи могут быть дифференцированы с ночными кошмарами на основе некоторых факторов. Дети с ночными кошмарами обычно вспоминают содержание сна в ярких красках. Ночные кошмары обычно возникают в последнюю треть ночи, тогда как ночные страхи обычно наступают в первую треть ночи. Ночные страхи сочетаются с более интенсивными вегетативными симптомами, чем ночные кошмары. Пробуждение со спутанным сознанием имеет также меньшую вегетативную активацию и менее выраженные моторные феномены, чем ночные страхи. Ночные панические атаки могут быть приняты за ночные страхи, но пациент с паническими атаками пробуждается и лучше реагирует на внешние стимулы, чем при ночных страхах. Ночные парциальные эпилептические приступы могут приводить к активации вегетативных реакций, но, как правило, не в такой степени, как при ночных страхах. Эпилептиформные разряды на ЭЭГ при ночных страхах не наблюдаются.

Лечение. При обращении родителей с жалобами, характерными для нарушений пробуждения врачу следует успокоить их. Объяснить, что данные нарушения сна обычно имеют доброкачественное течение и с возрастом, как правило, исчезают или становятся реже. Родителям необходимо избегать действия факторов, которые могут вызвать появление этих нарушений сна. При наличии снохождения показано принять меры безопасно-

сти: закрывать окна и двери, убрать из комнаты ребенка вещи, которые представляют потенциальную опасность.

Если эпизоды отмечаются часто, то в этих случаях рекомендуются следующие меры:

- сон после обеда или короткий сон в вечернее время (30 – 60 минут),
- «программируемое пробуждение» (ребенка пробуждают за 15-30 минут до того времени, в которое обычно отмечается появление парасомний). Через 5 минут его снова укладывают спать. Данная процедура проводится в течение нескольких ночей (индивидуально у каждого ребенка). В результате у пациента вырабатывается рефлекс спонтанного пробуждения, препятствующего появлению парасомний.

Применяется также психотерапия в виде аутогенной тренировки, рациональной психотерапии. У взрослых и подростков применяют гипноз, который сочетают с другими видами психотерапии.

Медикаментозное лечение применяется в тяжелых случаях, при частых расстройствах сна.

Начинают лечение, как правило, с бензодиазепинов. Чаще других назначают *клоназепам* (*Антелепсин, Клоназепам*), *оксазепам* (*Тазепам, Нозепам*). За рубежом применяют *клобазам* (*Фризум*). Возможно назначение *диазепама, нитразепама*.

Клоназепам назначается в начальной дозе 0,25 мг, затем дозу можно увеличить до 0,5 мг. Принимают препарат перед сном.

Оксазепам назначается в дозе 5-20 мг, в вечернее время, за 40 минут до сна.

Следует помнить, что препараты из группы бензодиазепинов часто имеют индивидуальную переносимость, поэтому подбор дозы должен идти постепенно, начиная с малых доз. Кроме того, известно, что при длительном применении бензодиазепинов возможно развитие зависимости. В связи с этим продолжительность курса лечения, по нашему мнению, не должна превышать 2 месяца после достижения терапевтического эффекта.

При отсутствии эффекта от применения бензодиазепинов рекомендуется применение трициклических антидепрессантов. Применяют в основном *кломипрамин (Анафранил)*, реже *имипрамин (Мелипрамин)*.

Дозы препаратов составляют 10-25 мг в вечернее время. Длительность курса лечения индивидуальна, но обычно не превышает 3 месяца. После приема препаратов в течение 2 месяцев возможен переход на прием препарата через день.

В некоторых случаях при нарушениях пробуждения назначается *тиоридазин (Сонапакс)* в дозе 10-25 мг 2-3 раза в день, курсом до 3 месяцев.

Парасомнии, связанные с фазой быстрого сна

Ночные кошмары

Ночные кошмары – парасомнии, при которых, как правило, отсутствует ретроградная амнезия, возникающие в последнюю треть сна.

Распространенность. Ночные кошмары встречаются у 10 – 50% детей в возрастной группе от 3 до 6 лет, чаще у девочек.

Патогенез. В 60% случаев возникновение ночных кошмаров связано с психотравмирующими событиями. Провоцирующим фактором также может быть депривация сна. Спровоцировать ночные кошмары могут также трициклические антидепрессанты, б-адреноблокаторы, препараты производные L-DOPA.

Клинические проявления. Ночные кошмары проявляются пугающими сновидениями, которые внезапно пробуждают ребенка в фазе быстрого сна. Ребенок обычно полностью пробужден и ориентирован в окружающей обстановке, он вспоминает страшный сон, амнезия отсутствует. Ночные кошмары обычно начинаются в дошкольном или раннем школьном возрасте, в дальнейшем уменьшаясь по частоте. Иногда ночные кошмары с возрастом не уменьшаются, эмоциональная окраска страхов увеличивается. В этих случаях требуется обследование ребенка у психиатра. Дети с персистирующими ночными кошмарами могут иметь психические нарушения.

При ночных кошмарах может быть зарегистрирована небольшая или умеренная активация вегетативной нервной системы, проявляющаяся тахипноэ, тахикардией и потоотделением, но чрезмерное проявление вегетативных реакций, наблюдаемое при ночных страхах, не наблюдается.

Дифференциальный диагноз. Часто ночные кошмары приходится дифференцировать с ночными страхами. Ночные страхи имеют намного более выраженные признаки активации вегетативной нервной системы и обычно наступают в первую треть ночи. Ночные кошмары сочетаются с воспоминаниями сна и меньшими проявлениями вегетативной активации и наступают обычно в последней трети ночи. Нарушения поведения, связанные с ФБС, которые случаются намного чаще у пожилых людей, чем у детей могут приводить к устрашающим сновидениям, но они отличаются тем, что сопровождаются сильными, часто импульсивными движениями. Ночные панические атаки могут отмечаться у детей и подростков, как правило, они сочетаются с дневными приступами панических атак. Страх может возникать и при ночных парциальных эпилептических приступах, но автоматизмы, фокальные судорожные приступы и эпилептиформные разряды на ЭЭГ могут помочь при дифференциальной диагностике судорог и ночных кошмаров.

Лечение. Лечение состоит в успокоении ребенка и объяснении родителям характера этих нарушений. Важным является соблюдение режима и гигиены сна, снижение воздействия на ребенка возбуждающих, тревожащих факторов.

Не существует единого взгляда на медикаментозное лечение ночных кошмаров. Известно, что препараты, угнетающие фазу быстрого сна (барбитураты, бензодиазепины, антигистаминные), способствуют уменьшению или исчезновению этих состояний. Однако нежелательные побочные эффекты, к которым приводит прием этих медикаментов, значительно ограничивают их применение.

Медикаментозное лечение проводится в основном у подростков и взрослых. Применяются следующие препараты:

- **тиоридазин (Сонапакс)** – 5-25 мг 2-3 раза в сутки или 1 раз в сутки в вечернее время;
- эффективным является также **Фенибут** по 60-250 мг 2-3 раза в сутки (препарат не принимают на ночь, последний прием рекомендуется за 2-1,5 часа до сна);
- возможно применение фитотерапии (валериана, пустырник, комбинированные препараты, например **Персен**);
- возможно применение **клоназема** (0,25-0,5 мг на ночь).

Связанные со сном двигательные нарушения

Ритмичные движения во сне

Ритмичные движения во сне, известные также как сонная актация характеризуется сериями стереотипных повторных движений включающих большие мышечные группы, обычно головы или шеи.

Распространенность. При исследовании 525 здоровых детей Sallustro и Atwell [15] выявили качание тела у 19%, вращение головой у 6,3%, удары головой у 5,1%. Среди тех, у кого отмечались удары головой, было почти в 3 раза больше мальчиков, чем девочек. В то же время они не выявили половые различия при двух других поведенческих реакциях. Klackenberg [8] отметил наличие всех видов ритмических движений у 60% детей в возрасте 9 месяцев, у 22% в возрасте 2 года и у 5% в 5 лет. Возраст дебюта обычно происходит в первые 9 месяцев жизни, а дебют после 2 лет нетипичен. Спонтанное улучшение или разрешение обычно отмечается в 4-5 лет. Однако Laberge et al. [11], исследовав 145 пациентов с качанием туловища в возрасте между 3 и 13 годами выявили их 17,2% в возрасте 13 лет, что указывает на то, что ритмические движения не всегда исчезают в раннем детстве. Дети с аутизмом, ментальной задержкой, тяжелой посттравматической энцефалопатией и психическими нарушениями имеют высокий риск персистирования ритмических движений. Точная этиология в этой популяции неизвестна. Психологическое объяснение

этих состояний сводится к тому, что их рассматривают как состояние близкое к детскому онанизму, а также как неосознанный способ привлечения к себе внимания у детей с недостаточной родительской заботой или отсутствием таковой.

Клинические проявления. Движения, как правило, возникают непосредственно перед засыпанием или немедленно после засыпания и продолжаются во время поверхностного сна. Ребенок производит удары головой о поверхность постели вследствие движений вперед-назад, которые могут быть довольно интенсивными и приводить к неосознанным самоповреждениям. Если ребенок опирается на руки и колени, то происходит вращение и качания головой из стороны в сторону и качание туловища, с толчкообразными движениями всего тела вперед-назад. Ритмичные движения наступают в период перехода от бодрствования ко сну или реже из состояния сна к пробуждению. Движения могут достигать степени двигательной бури. У детей с аутизмом, задержкой психического развития, или другими неврологическими проблемами ритмичные движения могут наступать и во время бодрствования.

Осложнения ритмичных движений — травматические нарушения. Редко отмечают такие повреждения как субдуральная гематома, повреждение роговицы, катаракта, петехиальные кровоизлияния в сетчатку. Выраженные ритмичные движения могут приводить к стрессовым ситуациям в семье.

Дифференциальный диагноз. Диагноз ритмичных движений обычно бывает простым, и отличить их от эпилептических судорог несложно. Однако встречается переднее-заднее качание головой или туловищем при парциальной лобнодолевой эпилепсии. Для установления диагноза иногда бывает достаточно просмотреть видеозапись, произведенную родителями. В сомнительных случаях приходится прибегать к ЭЭГ-видеомониторингу во время сна.

Лечение. В тяжелых случаях применяют меры защиты, такие как мягкие защитные прокладки, которые надевают на голову ребенка или на жесткие детали кровати, иногда на голову ребенка надевают защитный шлем.

В последнем руководстве по детской сомнологии Sheldon S.H. et al. [16] рекомендуются также следующие методы лечения ритмичных движений:

- интенсивные ритмичные движения перед отходом ко сну,
- ритмический звук, используемый при засыпании,
- антигистаминные препараты,
- бензодиазепины,
- карбамазепин.

Сонный бруксизм

Сонный бруксизм – стереотипный скрежет зубами во сне.

Распространенность. Около 90% людей имеют в жизни хотя бы один эпизод бруксизма, и только у 5% симптоматика выражена и требует вмешательства врача. Бруксизм наблюдается более чем у 50% здоровых детей, появляясь вскоре после прорезывания молочных резцов.

Патогенез. Бруксизм провоцируется эмоциональными стрессами, перегрузками в школе, нервным перенапряжением. Этот феномен может наступать во время разных стадий сна, но наиболее часто во 2 стадии ФМС. Существуют ятрогенные формы бруксизма (при применении галоперидола, флуоксетина).

Клинические проявления. Сонный бруксизм характеризуется повторными сжиманиями и трением зубов. Звуки, которые сопровождают сонный бруксизм, бывают неприятны и часто приводят к желанию родственников пациента обратиться за медицинской помощью. Эти ритмические сокращения жевательных мышц не осознаются пациентом. Утром он может ощущать боли или чувство дискомфорта в области лица и височно-нижнечелюстных суставах. Бруксизм может привести к стиранию зубов, повреждению ткани десен. Обычно бруксизм, выявленный у взрослых, начинался в позднем детском и подростковом возрасте в остальном у совершенно здоровых людей. Нарушения наблюдаются обычно у детей с умственной отсталостью и детским церебральным параличом.

Дифференциальный диагноз. Диагноз подтверждается жалобами на скрипение и сжимание зубов (предъявленными членами семьи, чаще всего родителями), неправильным, иногда катастрофическим изнашиванием зубов. В редких случаях могут быть заподозрены эпилептические приступы, но большинство эпилептических судорог сопровождается другими моторными и поведенческими феноменами, но при необходимости, может быть проведена полисомнография с записью миограммы жевательных мышц и ЭЭГ-видеомониторинг.

Лечение. Для лечения бруксизма необходимо соблюдать следующие принципы:

- предпринимать меры против сухости во рту, гиперчувствительности слизистой рта, зубов, десен. Рекомендуется избегать приема чая, кофе, кока-колы в вечернее время;
- лечение у стоматолога, санация полости рта, применение ортезов для предотвращения травматизации зубов. У детей в основном применяются мягкие ортезы из каучука, требующие периодической замены;
- соблюдение гигиены сна;
- исключение психологических факторов, провоцирующих бруксизм;
- применение психотерапии с включение метода релаксации.

Эффективная медикаментозная терапия при бруксизме не разработана. Транквилизаторы мало эффективны. Возможно применение препаратов, обладающим миорелаксирующим действием: *мидокалм*, *баклофен*, *диазепам*. Следует учитывать, что все они при наличии у больного синдрома обструктивных сонных апноэ могут ухудшить течение этого угрожающего жизни состояния. Имеются данные о местном применении токсина ботулизма. В среднем эффект продолжался около 3 недель.

Отдельные симптомы, вероятно варианты нормального сна.

Вздрагивания при засыпании

Вздрагивания при засыпании, также известные как гипнагогические вздрагивания, проявляются внезапными короткими сокращениями ног и иногда рук и головы, которые наступают в начале сна.

Распространенность. Вздрагивания при засыпании встречаются у 60-70% здоровых людей.

Патогенез. Возникают чаще у людей, страдающих апноэ во сне, нарколепсией, инсомнией. Причиной их является, вероятно, усиление четверохолмного рефлекса.

Клинические проявления. Эпизоды иногда ассоциируются с субъективным ощущением падения и с другими сенсорными ощущениями. Множественные вздрагивания могут протекать последовательно. Чрезмерное потребление кофеина или других стимуляторов, интенсивные физические нагрузки, эмоциональные стрессы могут увеличить частоту и тяжесть вздрагиваний во сне.

Дифференциальный диагноз. Миоклонические эпилептические приступы часто наступают в бодрствовании и во сне и отличаются от вздрагиваний во сне наличием эпилептиформных разрядов на ЭЭГ. Доброкачественный неонатальный миоклонус во сне состоит из частых подергиваний пальцев рук, ног, мимических мышц во время ФМС. Чрезмерные вздрагивания могут быть частью синдрома гиперэксплексии, при котором внезапный стимул вызывает снижение постурального контроля и падение. Это состояния являются наследственно обусловленным, наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и может сочетаться с небольшой ментальной задержкой и эпилептическими припадками.

Лечение. В большинстве случаев не показано. При значительном влиянии на сон (трудности засыпания или частые пробуждения) применяются бензодиазепины (*нитразепам, диазепам, клоназепам, оксазепам*). Производные леводопы (*Мадонар, Наком*) также применяются у взрослых при этом виде расстройств.

Сногворение

Сногворение или *сомнилокия* проявляется произнесением слов, фраз, иногда не имеющих смысла, криками во сне, которые могут повторяться в течение ночи. Об имевшихся эпизодах сногворения пациенты не помнят. Провоцирующими

факторами являются эмоциональные переживания в течение дня, стрессовые, конфликтные ситуации, лихорадка. Это явление отмечается у большинства людей. Сногворение может раздражать или наоборот развлекать окружающих, но не является следствием какой либо патологии. Сногворение может наступать во время разных стадий сна и сочетаться с эпизодами снохождения, пробуждения со спутанным сознанием, нарушениями поведения в фазе быстрого сна, а также встречаться при обструктивных сонных апноэ.

Дифференциальный диагноз. Вокализация может отмечать при ночных парциальных эпилептических приступах, но эпилептические приступы часто сопровождаются различными моторными феноменами, автоматизмами, наличие которых позволяет отличить сногворение от проявлений эпилепсии.

Лечение. Сногворение не требует специальной терапии.

Доброкачественный неонатальный ночной миоклонус

Клинические проявления. Доброкачественный неонатальный ночной миоклонус характеризуется мультифокальными или генерализованными вздрагиваниями конечностей. Миоклонические вздрагивания могут отмечаться в верхних или нижних конечностях, часто они преобладают в дистальных отделах конечностей. Движения обычно быстрые и достаточно интенсивные, они могут вовлекать одну или несколько конечностей. Вздрагивания (резкие сокращения) появляются в первый месяц жизни, часто бывают короткими и проявляются сериями по четыре-пять вздрагиваний в течение несколько секунд. Обычно они билатеральные, асинхронные, и имеют мигрирующий характер. Миоклонус, как правило, не провоцируется внешними стимулами. Движения отмечаются главным образом в фазе медленного сна на ЭЭГ, при этих движениях отсутствуют эпилептиформные разряды. Во время пробуждения и в бодрствующем состоянии миоклонус не отмечается. Неэпилептический миоклонус может отмечаться у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией и различными метаболическими нарушениями головного мозга.

Дифференциальный диагноз. Наиболее важно провести дифференциальный диагноз доброкачественного неонатального ночного миоклонуса с неонатальными судорогами. В отличие от судорог ритмические вздрагивания при неонатальном миоклонусе непродолжительны, хотя и могут отмечаться их серии во время всех стадий медленного сна. Для этого следует провести электроэнцефалографический мониторинг или полисомнографию и зарегистрировать эпизоды миоклоний. Как правило, их продолжительность не превышает 300-400 мс. Важным является дифференциальный диагноз миоклонуса и инфантильных спазмов. Инфантильные спазмы могут дебютировать на первом месяце жизни (наиболее часто они дебютируют между 4 и 12 месяцами) и наступают во время бодрствования, перехода ко сну и при пробуждении. Дети с инфантильными спазмами обычно имеют выраженные патологические изменения на ЭЭГ, гипсаритмию. У детей с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией (синдром Отахары) на ЭЭГ регистрируется характерный паттерн «вспышка-подавление». При инфантильных спазмах почти всегда имеют место неврологические симптомы, указывающие на задержку психомоторного развития.

Лечение. Как правило, доброкачественный неонатальный ночной миоклонус не требует лечения и исчезает через 1-2 месяца после появления. Иногда при выраженных миоклониях, которые нарушают непрерывный сон ребенка, назначают *клоназепам* или другие бензодиазепины (*диазепам, нитразепам*).

Нарушения поведения в фазе быстрого сна

Нарушения поведения в ФБС или двигательные нарушения в фазе REM-сна были описаны у взрослых. Однако подобные состояния возникают и у детей, хотя и имеется тенденция к увеличению частоты проявления данных расстройств у пожилых людей.

Патогенез. Большинство пациентов с этими нарушениями не страдают заболеваниями нервной системы, однако у 40% взрослых отмечена неврологическая симптоматика. Выявляются признаки таких заболеваний как болезнь Паркинсона, нарколепсия,

энцефаломиелит, опухоли головного мозга. Возможно развитие данного синдрома при приеме алкоголя, имипрамина, амфетаминов. В происхождении этих состояний, вероятно, также играют роль врожденные нарушения метаболизма катехоламинов. Указывается также, что развитие нарушений связано с поражением структур мозгового ствола, при котором нарушается деятельность активирующих систем головного мозга.

Клинические проявления. Они характеризуются сложными, часто имеющими вид целенаправленных, движениями во время фазы быстрого сна. Иногда движения сопровождаются плачем, криком, поисковыми движениями. Эти двигательные акты сопровождаются парадоксальным повышением мышечного тонуса, который в эту фазу обычно сна значительно снижен. Резкое изменение мышечного тонуса можно зафиксировать при проведении полисомнографии. Неистовое поведение, боксирующие движения, резкие движения ногами, соскакивание с постели и бег сочетаются с сонным сознанием, пациент в этот момент полностью не пробуждается. Активация вегетативной нервной системы не выражена. Часто отмечается нанесение травм себе или близким людям.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз проводится с ночными кошмарами, пробуждением со спутанным сознанием, ночными страхами, снохождением, паническими атаками, эпилептическими пароксизмами при лобной или височной эпилепсии. Ночные страхи происходят в фазе медленного сна и сопровождаются выраженными вегетативными реакциями. Снохождение, как правило, не сопровождается бурными двигательными актами, агрессией и также отмечается в период медленного сна. Панические атаки сопровождаются более осознанным чувством страха и вегетативными реакциями, причем они могут повторяться при бодрствовании. Для эпилептических приступов характерно полное отсутствие сознания, более стереотипные движения. Часто требуется проведение ночной полисомнографии для подтверждения диагноза нарушений поведения в ФБС и исключения другой патологии.

Лечение. Как и при многих других нарушениях сна требуется соблюдение гигиены сна. Следует избегать депривации сна. Следует принять меры для безопасности пациента. Учитывать особенности сна при выборе комнаты и ее обстановки.

Из медикаментозных средств наиболее эффективными являются бензодиазепины. Препарат первого выбора *клоназепам* по 0,25 мг перед сном. Также возможно применение *лоразепам*, *диазепам*.

При устойчивых расстройствах требуется тщательное неврологическое обследование. При наличии провоцирующих психотравмирующих ситуациях требуется лечение у психиатра или психотерапевта.

Ночные псевдосудороги

Клинические проявления. Псевдосудороги также известные как псевдоэпилептические или психогенные судороги являются пароксизмальными эпизодами нарушения поведения, внешне напоминающие эпилептические приступы. Хотя при этих приступах создается впечатление о том, что сознание отсутствует, и отмечаются повторные движения конечностей и мускулатуры туловища, при них отсутствуют клинические и электроэнцефалографические признаки судорожных эпилептических приступов. Псевдосудороги часто проявляются высокоамплитудными движениями, неистовыми молотящими движениями руками или всеми четырьмя конечностями и часто эти движения бывают асинхронными и не совпадают по ритму между двумя сторонами тела. Псевдосудороги часто дебютируют у подростков, но могут в порядке исключения встречаться и в более младшем возрасте.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз иногда бывает сложен. Отсутствие постприступного оглушения, наличие пролонгированных эпизодов без четкого разрешения, которые уменьшаются или увеличиваются по времени, отсутствие ответа на антиэпилептические препараты и недостаточное совпадение картины судорог с одним из типов обычных судорожных приступов являются признаками, указывающими на наличие псевдосудорог.

Усложнять диагностику может то, что эпилептические приступы и псевдосудороги могут сосуществовать в один период времени или один из этих синдромов может доминировать в разные периоды. Поскольку псевдосудороги основаны на поведенческих нарушениях, эпизоды могут наступать днем или ночью с/или без видимой провокации. Эпизоды ночного времени иногда трудно отличить от других неэпилептических нарушений сна, особенно когда драматические эпизоды и симптомы вегетативной активации присутствуют одновременно. Первоначально диагностированные псевдосудороги могут при дальнейшем тщательном изучении оказаться парасомниями и эта возможность должна быть учтена. Дифференциальный диагноз приходится проводить с ночными страхами, нарушениями поведения в ФБС и ночными паническими атаками. При исследовании пациентов с псевдосудорогами и эпилепсией с применением ЭЭГ-видеомониторинга Benbadis et al. [5] определили состояние «предприступного псевдосна». В этом состоянии, пациенты внешне выглядят спящими (отсутствие движений, глаза закрыты), но ЭЭГ показывает наличие бодрствования, включая наличие нормального альфа ритма в затылочной области, и активную подбородочную электромиограмму. Это состояние наблюдалось у 10 из 18 пациентов с псевдосудорогами и ни у одного из пациентов с эпилептическими судорогами. Таким образом, псевдосудороги могут проявляться после псевдосна, и это представляет собой полезный дополнительный диагностический признак.

Для дифференциального диагноза псевдосудорог, эпилептических судорог и парасомний могут быть применены ЭЭГ-видеомониторинг или ЭЭГ-видеополисомнографический мониторинг. Пациенты с псевдосудорогами должны быть внимательно обследованы с целью оценки психологических функций и для поиска лежащих в их основе или сопутствующих им расстройств: тревожности, депрессии, злоупотребления психоактивными веществами, психотравмирующих ситуаций. Имеются, вероятно, несколько типов псевдосудорог, которые вызываются конвер-

сионными (истерическими) нарушениями или эмоциональным стрессом и конфликтами. Некоторые пациенты могут иметь псевдосудороги связанные с сознательной симуляцией, из которой извлекается какая-либо выгода.

Лечение. Лечение проводится психиатром или психотерапевтом в зависимости от выявленной психической патологии, лежащей в основе появления псевдосудорог.

Ночные панические атаки

Для получения исчерпывающей информации о панических атаках следует обратиться к недавно вышедшему руководству «Панические атаки», авторами которого является коллектив во главе с А.М. Вейном (2004) [1]. Мы же коротко отметим моменты, на которые с нашей точки зрения следует обратить внимание.

Клинические проявления. Панические атаки характеризуются острыми эпизодами тревоги, страха, ужаса ассоциированные с различными соматическими симптомами, включающие в себя боли в груди, учащенное сердцебиение, головную боль и гастроинтестинальные расстройства. Часто больной ощущает страх смерти. Эпизоды обычно достигают своего пика через 10 минут после начала, но часто бывают короткими (от секунд до нескольких минут). Средний возраст дебюта – ранний подростковый возраст или молодой возраст у взрослых. Женщины страдают чаще, чем мужчины в 2-3 раза. Раньше панические атаки рассматривались только как нарушения, возникающие в период бодрствования. Однако, как указывают авторы названной выше монографии, каждый больной паническими атаками когда-либо испытывает приступ в период ночного сна. Ночным паническим атакам может сопутствовать синдром обструктивных апноэ во сне. Пациенты с паническими атаками могут также испытывать инсомнию, страх ложиться в постель, иногда злоупотребляют алкоголем и другими психоактивными веществами.

Дифференциальный диагноз. Улучшает распознавание нарушений то, что панические атаки возникают как днем, так и во время ночного сна. Обследования показали, что панические атаки возникают во время ФМС.

Лечение. Для купирования панических атак применяются бензодиазепины – *диазепам* и *лоразепам*. Для предотвращения расстройств применяются антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и в настоящее время значительно реже трициклические антидепрессанты и бензодиазепины.

Гастроэзофагальный рефлюкс

Гастроэзофагальный (желудочно-пищеводный) рефлюкс – это заброс содержимого желудка в дистальный отдел пищевода.

Клинические проявления. Связанный со сном гастроэзофагальный рефлюкс может приводить к повторными пробуждениям с плачем, рвотой, кашлем, болями в эпигастральной области. Гастроэзофагальный рефлюкс приводит к респираторным проблемам у детей, в связи с забросом содержимого желудка в дыхательные пути. Часто дети наблюдаются у пульмонолога с диагнозом бронхиальной астмы. Характерны для этой патологии повторные короткие эпизоды апноэ. Иногда, при длительном течении заблевания у пациентов может развиваться хроническая пневмония и железодефицитная анемия.

Решающим в установлении диагноза является проведение эндоскопического исследования пищевода, которое выявляет признаки эзофагита.

Лечение. Показано наблюдение гастроэнтеролога. В курс лечения входят антацидные препараты, блокаторы гистаминовых H_2 – рецепторов (снижают секрецию соляной кислоты), **метоклопрамид** (повышает тонус нижнего сфинктера пищевода). В тяжелых случаях требуется консультация торакального хирурга для решения вопроса о проведении хирургической коррекции [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. *Панические атаки: Руководство для врачей.* М.: «Эйдос Медиа», 2004: 408.
2. Вейн А.М., Левин Я.И. *Нарушения сна и бодрствования.* В кн. *Болезни нервной системы.* Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана, М.: «Медицина», 2001: 2: 391-417.
3. Снайдер Дж. *Болезни желудочно-кишечного тракта.* В кн. *Педиатрия* Под ред. Дж.Грефа (пер. с англ.). М.: «Практика»: 395-396.
4. Anders T.F., Eiben L.A. *Pediatric Sleep Disorders: A Review of the Past 10 Years.* *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1997; 36 (1): 9-20.
5. Benbadis S. R., Lanctman M. E., King L.M. et al. *Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures.* *Neurology.* 1996; 47: 63- 67.
6. Challamel M.J., Mazzola M.E., Nevsimanova S et al. *Narcolepsy in children.* *Sleep.* 1994; 5: 1025-1033.
7. Honda Y. *Clinical features of narcolepsy; Japanese experiences.* In Honda Y., Juji T.: *HLA in Narcolepsy.* Springer- Verlag, 1988: 24-57.
8. Klackenberg G. *Rhythmic movements in infancy and early childhood.* *Acta Pediatr. Scand.* 1971; 224: 74-83.
9. Klackenberg G. *Somnambulism in children: prevalence, course and behavioral correlation.* *Acta Pediatr. Scand.* 1982; 71: 495-499.
10. Kotagal S. *Sleep-Wake Disorders.* *Pediatric Neurology. Principles&Practice,* Mosby, 4th ed., 1998: 1225-1237.
11. Laberge L., Tremblay R.E., Bitaro F., Montplaisir J. *Development of parasomnias from childhood to early adolescence.* *Pediatrics.* 2000; 106: 67-74.
12. Lavie P., Peled R. *Narcolepsy is a rare disease in Israel.* *Sleep.* 1987; 10: 608-609.
13. Littner M., Jonhson S.P., McCall W.V. et al. *Practice parameters for treatment of narcolepsy: An update for 2000.* *Sleep.* 2001; 24: 451.
14. Pegg H., *Sleep,* in Bellman M., Peile E. *Normal Child.* Elsevier, 2006: 61- 71.
15. Sallustro F., Atwell C. *Body rocking, head banding, and head rolling in normal children.* *J. Pediatr.* 1978; 93:704-708.
16. Sheldon H.S., Ferber R., Kriger M.H *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine.* Elsevier Saunders, 2005: 356.
17. Silber M., Krahn L., Olson E. et al. *The epidemiology of narcolepsy in Omsted County, Minnesota: A population-based study.* *Sleep.* 2002; 25: 197-202.
18. *The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed., American Academy of Sleep medicine.* 2005: 298p.
19. Wise M.S. *Differential diagnosis of paroxysmal nocturnal events in infants and children.* In *Sleep and Epilepsy: the Clinical Spectrum* Ed. By Bazil C.W., Malow B.A., Sammaritano M.R. Elsevier, 2003: 339-348.

Глава 8. ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Классификация фебрильных судорог. Определение Международной противэпилептической лиги (1993) характеризует фебрильные судороги (ФС) как «Приступ у ребенка старше 1 месяца, ассоциированный с лихорадочным заболеванием, но не вызванный инфекцией ЦНС, без предшествующих неонатальных или неспровоцированных приступов и не соответствующий критериям других острых симптоматических судорог» [3]. Широко известно также другое определение: «Фебрильные судороги это событие в грудном или детском возрасте, обычно между тремя месяцами и 5 годами, ассоциирующееся с лихорадкой, но без признаков интракраниальной инфекции или очевидной причины. Судороги на фоне лихорадки у детей, ранее перенесших афебрильные приступы, исключены» [9].

Традиционным является деление фебрильных судорог на простые (типичные) и сложные (атипичные). К простым фебрильным судорогам относят случаи с генерализованными приступами (тонико-клоническими, тоническими, клоническими), продолжающимися менее 15 минут и не повторяющимися в течение 24 часов. Если фебрильный приступ был фокальным и/или продолжался более 15 минут и/или повторялся в течение 24 часов, то такой приступ относят к сложным фебрильным судорогам [1].

Заболеваемость ФС колеблется от 2,5-4% в западных странах, до 8-10% в Японии [1].

Этиология фебрильных судорог. *Генетическая предрасположенность к фебрильным судорогам.* Наследственная предрасположенность играет основную роль в возникновении фебрильных приступов у детей. В настоящее время картированы 10 разных генов, отвечающих за предрасположенность к фебрильным судорогам, в части случаев ген идентифицирован (табл. 8.1).

SCN1A вызывает фебрильные судороги тип 3А, мутация в гене SCN9A – тип 3В. Продуктом гена SCN1A является альфа-субъединица вольтаж-зависимого натриевого канала нейронов головного мозга. С другими мутация в гене SCN1A связаны та-

кие заболевания, как генерализованная эпилепсия – фебрильные судороги плюс и тяжелая миоклоническая эпилепсия младенческого возраста (*синдром Драве*). Мутация в гене SCN1A была описана Mantegazza M. et al. (2005) в итальянской семье, где у 12 членов семьи из 4 поколений были простые фебрильные судороги. Первый приступ происходил в возрасте от 5 месяцев до 4 лет, ни у одного члена семьи не было приступов после 4 лет. У трех членов семьи, перенесших фебрильные судороги в дальнейшем в возрасте 10, 11 и 13 лет развилась медиальная височная эпилепсия. У двух из них был идентифицирован мезио-темпоральный склероз [7].

Таблица 8.1 Картированные гены предрасположенности к фебрильным судорогам (по состоянию на март 2010 г) [5]

Номер OMIM	Заболевание		Локус	Ген
#604403	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 3A; FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 3B,	FEB3A FEB3B	2q24 2q24	SCN1A SCN9A
#604352	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 4;	FEB4	5q14	GPR98
%609255	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 5	FEB5	6q22-q24	-
%609253	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 6	FEB6	18p11.2	-
%602477	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 2	FEB2	19p13.3	-
%121210	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 1	FEB1	8q13-q21	-
%612637	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 10	FEB10	3q26.2-q26.33	-
%611634	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 9	FEB9	3p24.2-p23	-
%611515	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 7	FEB7	21q22	-
#611277	FEBRILE CONVULSIONS, FAMILIAL, 8	FEB8	5q31.1-q33.1	GABRG2

Семейная предрасположенность к фебрильным судорогам, тип 4 (FEB4) связана с мутацией гена GRP98. Продуктом гена является один из рецепторов клеточной мембраны, встречающийся в ЦНС и обладающий свойством связывать кальций.

Семейные фебрильные судороги, тип 8 описаны в трех семьях, причем в двух семьях фебрильные судороги могли встречаться как изолированно, так и с последующим развитием детской абсансной эпилепсии. Во всех трех семьях были выявлены мутации в гене GABRG2, уникальные для каждой семьи. В других случаях ген был картирован, но не идентифицирован.

При осмотре ребенка с фебрильными судорогами информация о семейной отягощенности может быть полезной для прогноза. Но информацию о фебрильных судорогах необходимо собирать не только у родителей, которые могут быть не осведомлены об однократном фебрильном эпизоде даже у себя, а у всех членов семьи, при этом делать это надо максимально тактично.

Провоцирующие факторы развития приступа и возможная инфекционная этиология. Приступ фебрильных судорог возникает при двух условиях: наследственная предрасположенность, проявляющаяся в определенном возрастном интервале и лихорадочное заболевание или состояние. К фебрильным относят судороги, возникающие как на фоне бактериальных и вирусных инфекций, так и поствакцинальной реакции в виде повышения температуры. По определению не считаются фебрильными судороги на фоне нейроинфекций (менингитов, энцефалитов, менингоэнцефалитов), так как причиной судорог в данном случае может быть прямое воздействие возбудителя на мозг. Однако для инфекций, вызванных рядом возбудителей, характерна более высокая частота фебрильных судорог. Среди бактериальных инфекций к таким относятся сальмонеллезы и шигеллезы, среди вирусных – внезапная экзантема [1].

Внезапная экзантема вызвана вируса герпеса человека, тип 6, реже – тип 7. Возникает у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев. Внезапно поднимается температура, которая может достигать

очень высоких цифр (до 41°C). На фоне снижения лихорадки появляется сыпь, исчезающая через 3-4 дня.

Murakami K. (2004), исследовав периферическую кровь у 35 мальчиков и 21 девочки до 3 лет, обратившихся по поводу впервые в жизни развившегося приступа фебрильных судорог, у 84% детей в мононуклеарах периферической крови выявил ДНК вирусов герпеса человека типа 6 или 7. У 34% фебрильные приступы возникли на фоне инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 или 7 типа, у 47% детей с диагнозом внезапная экзантема судороги были сложными. По мнению автора при внезапной экзантеме имеет место прямое влияние вируса герпеса на ЦНС [8].

Вирус герпеса способен персистировать в ЦНС и вызывать различные неврологические заболевания. У новорожденных, инфицированных в перинатальном периоде, могут развиваться афебрильные судороги. Внезапная экзантема у грудных детей часто ассоциируется с атипичными фебрильными судорогами. В дальнейшем вирус может персистировать в ЦНС, вызывая лимбический энцефалит и височную эпилепсию [17]. Проведено мультицентровое исследование, посвящённое изучению связи между вирусом герпеса 6 типа, фебрильным эпилептическим статусом и развитием мезиотемпорального склероза. При изучении материала, полученного при темпоральной лобэктомии в 2/3 случаев мезиотемпорального склероза были обнаружены признаки репликации вируса герпеса человека типа 6Б (но не типа 6А). При эпилепсии другой этиологии вирус не обнаружен [13]. Связь между сложными фебрильными судорогами, мезиотемпоральным склерозом и височной эпилепсией обсуждается давно [2], если роль герпесвирусной инфекции будет подтверждена, это может изменить подходы к терапии.

Таким образом, подтверждается тот факт, что фебрильные судороги являются гетерогенным состоянием. В области поиска этиологии ведутся два направления исследований: как изучение генетической природы фебрильных судорог, так и поиск причин приобретенного повреждения мозга, их вызывающего.

Прогноз фебрильных судорог. Риск рецидива фебрильных судорог: примерно у 2/3 детей с фебрильными судорогами приступ будет единственным в жизни, у трети — фебрильные судороги будут повторяться три и более раз. Риск рецидива в первую очередь зависит от возраста на момент первого приступа: если ребенку было меньше года — риск повышается до 50%, если больше 3 лет — понижается до 20% [4]. Независимо от количества приступов после 6 лет фебрильные судороги бывают только у отдельных пациентов.

Риск развития эпилепсии. Основной вопрос, который беспокоит родителей, не началась ли у ребенка эпилепсия. Риск развития эпилепсии у больных с фебрильными судорогами повышен по сравнению с популяционным, однако достаточно низок, чтобы считать фебрильные судороги самым доброкачественным проявлением эпилепсии. Риск развития эпилепсии можно оценивать как в целом, без деления на типы фебрильных судорог и другие характеристики этого заболевания у конкретного ребенка, так и с учетом факторов риска, наиболее важным из которых будут простыми или сложными были фебрильные судороги. Для простых фебрильных судорог этот риск оценивается в 2-5%, для сложных фебрильных судорог 5-10%. После фебрильных судорог могут манифестировать разные формы эпилепсии, как симптоматические, так и идиопатические (*в данном разделе они не рассматриваются*).

Дифференциальный диагноз. J. Aicardy (1991) подчеркивает необходимость проведения дифференциальной диагностики между ФС и неэпилептическими пароксизмами у детей на фоне лихорадки. Наиболее частыми неэпилептическими пароксизмами у детей с лихорадкой являются аноксические приступы. Эти приступы клинически отличаются от фебрильных судорог, и заподозрить их можно при тщательном сборе анамнеза. Глазные яблоки при аноксических приступах заведены книзу, часто в сочетании с вертикальным нистагмом, тело напряжено, иногда выгнуто дугой, типичные клонические подергивания отсутствуют.

У пациентов с аноксическими судорогами может быть повышен окуло-кардиальный рефлекс [1].

Ложно-положительный диагноз фебрильных судорог может быть поставлен и при сильном ознобе у ребенка во время быстрого подъема температуры. Ошибка связана с высокой интенсивностью тремора у ребенка, в сочетании с бледностью и цианозом. Сознание во время озноба сохранено, девиация глаз отсутствует, продолжительность озноба обычно превышает продолжительность приступа ФС.

Лихорадочный делирий встречается редко и может проявляться изменением сознания и ажитацией.

Лечение фебрильных судорог. Существует несколько принципиально различных подходов к лечению фебрильных судорог [6]:

- Постоянный прием противоэпилептических препаратов, способных эффективно снижать частоту рецидивов ФС (фенобарбитал, примидон, вальпроаты);
- Интермиттирующая профилактика, как правило, бензодиазепинами, применяемыми только при лихорадке.
- Немедленное купирование начавшегося приступа бензодиазепинами, вводимыми ректально, орально или интраназально.
- Жаропонижающая терапия.
- Тактика «выжидания».

Часть из этих подходов оказались неэффективными и на сегодняшний день считаются устаревшими.

Постоянная профилактика фебрильных судорог. Исторически их лечили как эпилепсию, назначая постоянный прием противоэпилептического препарата. Затем постоянный прием постепенно сменила интермиттирующая профилактика. Препарат при интермиттирующей профилактике дается только во время лихорадочного заболевания. При схожей эффективности интермиттирующая профилактика даст меньше осложнений, чем постоянный прием препарата.

Следует, однако, учитывать, что постоянная профилактика фебрильных судорог может быть эффективна лишь при достаточной продолжительности лечения. Учитывая большой промежуток времени между приступами, продолжительность приема антиэпилептического препарата должна быть не менее двух лет. Встречавшиеся нами случаи назначения после фебрильных судорог фенобарбитала коротким (3-6 месяцев) курсом следует считать ошибочными, противоэпилептические препараты способны предотвратить приступ только при условии терапевтической концентрации действующего вещества в крови на момент начала фебрильного заболевания.

Другой проблемой постоянной профилактики фебрильных судорог является сложность выбора индивидуальной дозы для пациента. При эпилепсии с частыми приступами лечение начинается с невысоких доз, которые ступенчато увеличиваются либо до достижения ремиссии, либо до появления непереносимых побочных эффектов. Однако при фебрильных судорогах такой подбор займет слишком много времени и сведет на нет смысл постоянной профилактики. Назначение же заведомо более высоких доз приведет к тому, что последствия постоянной антиэпилептической терапии окажутся тяжелее самих фебрильных судорог.

Ранее было показано, что препараты узкого спектра действия (*фенитоин, карбамазепин*) неэффективны при фебрильных судорогах, в то время как барбитураты (*фенобарбитал, примидон*) и *вальпроаты* снижали риск повторного возникновения приступа при постоянном приеме.

В исследованиях эффективности постоянной профилактики фебрильных судорог фенобарбиталом риск развития повторного приступа составлял от 4% до 13%, в то время как в группе не получавших препарат он составлял 20-30% [16]. В группах, получавших фенобарбитал, отмечена высокая частота побочных эффектов: невнимательность, гиперактивность, агрессия, сонливость, нарушения сна. Эффективность примидона оказалась несколько выше, чем у фенобарбитала, при лучшей переносимости.

Эффективность вальпроата сравнима с фенобарбиталом: 13% и 13% рецидивов против 34% рецидивов в контрольной группе в исследовании S.J. Wallace и J.A. Aldrigge-Smith (1981) [14]. По сравнению с барбитуратами вальпроат дает значительно меньше побочных действий, однако может приводить к осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышению веса, выпадению волос. К серьезным осложнениям вальпроата относятся панкреатит и острая гепатопатия, риск последней повышен у детей младшего возраста.

Доброкачественный характер фебрильных судорог, отсутствие влияния терапии на риск развития эпилепсии, побочные эффекты постоянной терапии, более опасные, чем фебрильные судороги сами по себе привели к тому, что в 90-е годы XX века от постоянной профилактики отказываются в пользу интермиттирующей. Исследования эффективности новых антиэпилептических препаратов (АЭП) при фебрильных судорогах не проводились.

Интермиттирующая терапия фебрильных судорог. Интермиттирующая терапия значительно снижает риск развития хронических побочных действий по сравнению с ежедневным приемом АЭП. Недостатком является то, что лечение должно начинаться при первых признаках лихорадочного заболевания, иначе интермиттирующая терапия будет неэффективна. При выборе препарата и формы применения имеет значение время достижения необходимой концентрации в крови, которое должно быть небольшим.

В прошлом для интермиттирующей профилактики фебрильных судорог широко рекомендовался оральный фенобарбитал. Однако в исследовании Wolf et al. (1977) эффективность фенобарбитала не подтверждается. 355 детей были рандомизированы на три группы: получавшие фенобарбитал постоянно, получавшие фенобарбитал при лихорадке, не получавшие ничего. Эффективность постоянного приема фенобарбитала была подтверждена, в группе детей, получавших интермиттирующую терапию фено-

барбиталом и в группе, не получавших ничего, частота рецидивов не отличалась [15].

Эффективность вальпроата в качестве препарата для интермиттирующей профилактики ФС не установлена, и вальпроат не должен назначаться только на момент судорог. Однако при уже развившемся, затяжном приступе может быть использован вальпроат для внутривенного введения.

Для интермиттирующей профилактики использовался также *хлоралгидрат*, вводимый ректально. Его эффективность была подтверждена в сравнительном исследовании Tachibana et al. (1986) однако оказалась ниже, чем у *диазепама* [12].

Именно диазепам в виде ректального геля стал «золотым стандартом» интермиттирующей профилактики ФС в домашних условиях.

Лечение уже развившегося приступа фебрильных судорог. Свыше 90% фебрильных приступов кратковременны и не требуют экстренной помощи. Введение лекарственных препаратов необходимо либо при затяжном приступе, либо если у ребенка есть тенденция к повторению судорог в течение суток. Наиболее быстро можно прервать затяжной приступ, применяя *бензодиазепины*. Однако быстрое достижение концентрации препарата в крови, как правило, достижимо только при внутривенном или ректальном введении, всасывание при внутримышечном введении недостаточно быстрое.

Жаропонижающая терапия. Несмотря на ожидание многих родителей терапия антипиретиками сама по себе не эффективна как средство профилактики ФС. В исследовании Nunez-Lopez et al. (1995) детям, поделенным на три группы, назначались *ацетоминофен (парацетамол)* в дозе 10 мг/кг 4 раза в день при лихорадке, сублингвальный или ректальный *диазепам* в дозе 0,5 мг/кг 2 раза при лихорадке или *фенobarбитал* 5 мг/кг ежедневно, длительно. Частота рецидивов составила 40,7% и 32% соответственно [10]. В другом исследовании ацетоминофен оказался неэффективен в более высоких разовых дозах (15-20 мг/кг каж-

дые четыре часа) [11]. Тем не менее, несмотря на неэффективность в качестве средства профилактики ФС, жаропонижающая терапия должна назначаться детям с лихорадкой для улучшения их самочувствия. В педиатрической практике разрешено применение *ацетоминофена (парацетамола)* и *ибупрофена*. Последний обладает несколько более сильным жаропонижающим действием. Применение аспирина у детей запрещено из-за повышенного риска развития синдрома Рейе в детском возрасте. При назначении антипиретиков детям с ФС следует избегать применения составных препаратов.

Помощь при затяжном фебрильном приступе и фебрильном эпилептическом статусе. Обычно продолжительность фебрильного приступа невелика, и к моменту приезда бригады скорой медицинской помощи приступ уже закончен. Но если приступ затяжной, он требует экстренных мер. Ребенка необходимо положить на бок в полусогнутом положении, обеспечить приток воздуха и отток выделяемого. При необходимости – освободить дыхательные пути. Снять или расстегнуть одежду, при высокой температуре тела – охладить ребенка водой, вводить антипиретики. Наиболее эффективными средствами для прекращения фебрильного приступа являются *диазепам (Реланиум, Релиум, Седуксен)*, *лоразепам*, *фенobarбитал* для внутривенного введения (последние два препарата в Российской Федерации недоступны).

Диазепам при фебрильном приступе должен вводиться внутривенно в дозе 0,2-0,5 мг/кг массы тела. Следует помнить, что при внутримышечном введении диазепам всасывается медленно, и необходимая концентрация его в крови достигается через 20-30 минут. Фебрильный эпилептический статус может потребовать реанимационных мероприятий.

Ведение больных с фебрильными судорогами. Фебрильные судороги – самое распространенное и самое доброкачественное заболевание, сопровождающееся эпилептическими по своему механизму приступами. По принятым в мире классификациям эпилепсией не считается, и в подавляющем большинстве случаев

лечения не требует. Первым врачами, который видят пациента с фебрильными судорогами, обычно становится врач скорой помощи и педиатр инфекционной больницы. Опытному неврологу обычно достаточно сбора анамнеза и подробного неврологического осмотра, который не должен ничего показать. На межприступной ЭЭГ у детей эпилептиформная активность отсутствует, результаты МРТ обычно нормальны. Решение об объеме дополнительного обследования принимается, если течение ФС выходит за рамки обычного. Родители должны быть обучены поведению в момент приступа, контакт с ними необходимо поддерживать до достижения ребенком возраста 5-6 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aicardy J. Febrile seizures. Definition and differential diagnosis. In: *Modern Perspectives of Child Neurology*. Fukuyama Y. et al (eds.) The Japanese Society of Child Neurology. Tokyo, 1991; 163-167.
2. Cendes F., Andermann F. Do febrile seizures promote temporal lobe epilepsy? Retrospective studies. In Baram T.Z., Shinnar S. (eds.), *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press 2002; 78-87
3. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy; *Epilepsia*; 1993; 34: 592-596.
4. Hirtz D.G. Generalised tonic-clonic and febrile seizures. *Pediatr Clin N Am*; 1989; 36; 375-382.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
6. Knudsen F.U. Practical management approaches to Simple and Complex Febrile Seizures. In: *Febrile Seizures*. Baram T.Z., Shinnar S. (Eds) Academic Press, New York, 2002; 273-304.
7. Mantegazza, M. Gambardella, A.; Rusconi, R. et al. Identification of an Na (v)1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc. Nat. Acad. Sci.*; 2005; 102; 18177-18182.
8. Murakami K. A study of the relationship between initial febrile seizures and human herpes virus 6, 7 infections. *No To Hattatsu*. 2004; 36(3); 248-252.
9. National Institutes of Health. Febrile seizures. Consensus development conference summary. *National Institutes of health*; 1980; 3(2).
10. Nunez-Lopez L.C. et al. Efficacy of diazepam to prevent recurrence in children with the first febrile convulsion. *Acta Neuropediatr*. 1995; 187-195.
11. Schnaiderman D. et al, Antipiretic effectiveness of acetoaminofen in febrile seizures. Ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur. J. Pediatr*. 1993; 152; 747-749.
12. Tachibana et al., Effect of intermittent administration of chloral hydrate Suppositories for the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev.*; 1986; 8: 560.
13. Theodore WH, Epstein L, Gaillard WD et al. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? *Epilepsia*; 2008; 49(11): 1828-1837.
14. Wallace S.J., Smith J.A. Recurrence of convulsions in febrile children or no anticonvulsant. In Dam. M. et al., (eds.) *Advances in epileptology. XIIIth Epilepsy International symposium*. New York, Raven press. 1981; 499-502.
15. Wolf et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics*; 1977; 59: 378-385.
16. Wolf S.M. Prevention of recurrent febrile seizures with continuous drug therapy efficacy and problems of phenobarbital and phenytoin therapy. In: Nelson K.B., Ellenberg J.H. (eds.) *Febrile Seizures*. New York: Raven press; 1981; 127-134.
17. Yamashita N, Morishima T. HHV-6 and seizures. *Herpes*; 2005; 12(2): 46-49.

Глава 9. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Определение. *Функциональная диспепсия* – это состояние, характеризующееся чувством дискомфорта, болью, тяжестью в эпигастральной области, чувством быстрого насыщения, тошнотой, при этом во время обследования пациента не выявляется органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления [8].

В 2006 г. рабочая группа экспертов вновь собралась, чтобы пересмотреть критерии диагноза функциональных расстройств ЖКТ. Новые пересмотренные рекомендации и критерии для постановки диагноза традиционно названы Римским консенсусом III (табл. 9.1).

В синдром диспепсии включены новые субтипы – диагностические и классификационные категории: диспепсические симптомы, вызываемые приемом пищи, (постпрандиальный дистресс-синдром) и синдром эпигастральной боли.

Таблица 9.1. Классификация функциональных расстройств системы пищеварения

(Римский консенсус III, 2006 г.)

А. Функциональные расстройства пищевода

- A1. Функциональная изжога
- A2. Функциональная за грудиной боль пищевода происхождения
- A3. Функциональная дисфагия
- A4. Ком в пищеводе (Globus)

В. Функциональные гастродуоденальные расстройства

В1. Функциональная диспепсия:

В1а. Постпрандиальный дистресс-синдром

В1b. Синдром эпигастральной боли

В2. Расстройства, сопровождающиеся отрыжкой:

В2а. Аэрофагия

В2b. Неспецифическая чрезмерная отрыжка

V3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой:

V3a. Хроническая идиопатическая тошнота

V3b. Функциональная рвота

V3c. Синдром циклической рвоты

V4. Синдром руминации у взрослых

C. Функциональные расстройства кишечника

C1. Синдром раздраженного кишечника

C2. Функциональное вздутие

C3. Функциональный запор

C4. Функциональная диарея

C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство

D. Синдром функциональной абдоминальной боли

E. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (СО)

E1. Функциональное расстройство желчного пузыря

E2. Функциональное билиарное расстройство СО

E3. Функциональное панкреатическое расстройство СО

F. Функциональные аноректальные расстройства

F1. Функциональное недержание кала

F2. Функциональная аноректальная боль:

F2a. Хроническая прокталгия:

F2a1. Синдром м. levator ani

F2a2. Неспецифическая функциональная аноректальная боль

F2b. Прокталгия fugax

F3. Функциональные расстройства дефекации:

F3a. Диссинергическая дефекация

F3b. Неадекватная пропульсия при дефекации

G. Функциональные расстройства: новорожденные

G1. Срыгивание у новорожденных

G2. Синдром руминации у новорожденных

G3. Синдром циклической рвоты

G4. Колики у новорожденных

G5. Функциональная диарея

G6. Затруднение дефекации у новорожденных

G7. Функциональный запор

H. Функциональные расстройства: дети и подростки

H1. Рвота и аэрофагия:

H1a. Синдром руминации у подростков

H1b. Синдром циклической рвоты

H1c. Аэрофагия

H2. Абдоминальная боль, связанная с функциональными га-
строинтестинальными расстройствами:

H2a. Функциональная диспепсия

H2b. Синдром раздраженного кишечника

H2c. Абдоминальная мигрень

H2d. Функциональная абдоминальная боль у детей:

H2d1. Синдром функциональной абдоминальной боли у детей

H3. Запор и недержание:

H3a. Функциональный запор

H3b. Несдерживаемое недержание кала

Этиология и патогенез. Основными причинами возникнове-
ния функциональной диспепсии являются нарушения моторики
и висцеральной чувствительности желудка. Патогномоничным
для больных функциональной диспепсией является повышенная
чувствительность к растяжению желудка. Кроме того, у них
отмечается нарушение рефлекторной релаксации желудка в от-
вет на растяжение двенадцатиперстной кишки, а также повыше-
ние хемочувствительности слизистой оболочки кишечника. Не
подтверждена ведущая роль пептического фактора в патогенезе
функциональной диспепсии. Проведенные исследования по-
казали, что существенных различий в уровне секреции соляной
кислоты у больных с функциональной диспепсией и здоровых
людей нет [3].

Возможно развитие явления, называемого гипералгезия, ха-
рактеризующегося повышенной реакцией органа на болевой
раздражитель. Развитию гипералгезии способствует повышение

чувствительности ЦНС к боли, когда воздействие мягкими стимулами воспринимается как боль. Нарушение адекватной афферентной импульсации может приводить к рефлекторному возникновению спазма гладкой мускулатуры желудка и кишечника, появлению боли и вздутия [2].

Примерно у 50% пациентов с функциональной диспепсией наблюдаются различные виды двигательных нарушений желудка, такие как нарушение аккомодации желудка (способности проксимального отдела желудка расслабляться после приема пищи), гастропарез, замедление опорожнения желудка, желудочная дизритмия (тахигастрия, брадигастрия, смешанная дизритмия) и изменения дуоденоеюнальной моторики [5,9,10].

Нарушения желудочной моторики, ведущие к замедленному опорожнению желудка, приводят, по-видимому, к возникновению таких диспепсических симптомов, как чувство переполнения желудка после еды, а также тошнота, рвота. Роль *H.pylori* при функциональной диспепсии на сегодняшний день до конца не определена. В одних исследованиях показано, что эрадикационная терапия не влияет на течение заболевания, в других эрадикация приводила к улучшению состояния больных функциональной диспепсией [4,6,11].

Большое внимание отводится вегетативным дисфункциям, связанным с психоэмоциональными перегрузками, стрессовыми факторами, либо с органическим поражением центральной нервной системы. Острые и хронические стрессовые состояния могут ухудшать моторику ЖКТ. В исследованиях показано, что депрессия часто сопровождается замедлением моторики ЖКТ, а при невротических расстройствах наблюдается ускорение перистальтики ЖКТ [7]. В свете этого, функциональная диспепсия представляет собой биопсихологическую проблему, при которой функциональные желудочно-кишечные расстройства возникают из-за нарушения взаимосвязи кишечника и ЦНС.

Работы по изучению патогенеза функциональной диспепсии продолжаются. Тем не менее, до сих пор понятие функциональ-

ной диспепсии остается в большей степени клиническим без четкого понимания патогенеза. В какой-то степени его можно рассматривать как синоним функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта или дискинезии желудочно-кишечного тракта. При дальнейшем изучении функциональной диспепсии необходимо уделить большое внимание уточнению этиопатогенеза и совершенствованию классификации.

Клинические варианты функциональной диспепсии представлены в таблице 9.2.

Таблица 9.2. Клиническая классификация диспепсии

(Римский консенсус III, 2006 г.)

А. 1. Необследованная диспепсия;

2. Обследованная диспепсия.

Б. 1. Органическая:

- гастродуоденальная язва,
- ГЭРБ,
- опухоль желудка
- панкреатобилиарная патология,
- побочное действие лекарств;

2. Идиопатическая или функциональная: нет изменений, которые могли бы объяснить имеющиеся симптомы.

Классификация функциональной диспепсии

1. Постприандиальный дисстресс-синдром (ранее – дискинетический вариант функциональной диспепсии);
2. Эпигастральный болевой синдром (ранее – язвенноподобный вариант функциональной диспепсии).

Римский III Консенсус признает возможность сочетания двух субтипов функциональной диспепсии у одного пациента одновременно, но абсолютно отвергает смешанный вариант диспепсии по Римским критериям II.

В Международной классификации болезней 10 пересмотра в классе XI «Болезни органов пищеварения», в разделе «Болезни

пищевода, желудка и 12-перстной кишки», в рубрике К30 обозначена нозологическая форма «Диспепсия».

Диагностика. Римский III Консенсус приводит следующие диагностические критерии функциональной диспепсии, которые должны включать:

1. один признак или более из:
 - беспокоящее (неприятное) чувство полноты после еды;
 - быстрое насыщение;
 - эпигастральная боль;
 - эпигастральное жжение.
2. отсутствие данных об органической патологии (включая фиброгастроскопию), которая могла бы объяснить возникновение симптомов.

Диагностические критерии постпрандиального дистресс-синдрома должны включать один или оба из нижеследующих:

- беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, по крайней мере, несколько раз в неделю;
- быстрая насыщаемость (сытость), в связи, с чем невозможно съесть обычную пищу до конца, по крайней мере, несколько раз в неделю;

Подтверждающие критерии постпрандиального дистресс-синдрома:

- может быть вздутие в верхней части живота или тошнота после еды или чрезмерная отрыжка;
- эпигастральный болевой синдром может отсутствовать.

Диагностические критерии синдрома эпигастральной боли должны включать все из нижеследующих:

- боль или жжение, локализованные в эпигастрии, как минимум умеренной интенсивности с частотой не менее одного раза в неделю;
- боль периодическая;
- нет генерализованной боли или локализующейся в других отделах живота или грудной клетки;

- нет улучшения после дефекации или отхождения газов;
- нет соответствия критериям расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди.

Подтверждающие критерии синдрома эпигастральной боли:

- боль может быть жгучей, но без ретростернального компонента;
- боль обычно появляется или, наоборот, уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак;
- постпрандиальный дистресс-синдром может сопутствовать.

Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3-х последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой при всех клинических вариантах диспепсии [1].

Постпрандиальный дистресс-синдром и синдром эпигастральной боли могут сопутствовать друг другу. В соответствии с Римскими критериями II такое сочетание обозначалось как неспецифический вариант функциональной диспепсии. Римский Консенсус III такой специальной формы не выделяет.

Обследование. Для исключения органической патологии помимо лабораторных исследований, таких как общий и биохимический анализ крови, копрологическое исследование, исследование кала на скрытую кровь, проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При эзофагогастродуоденоскопии удастся наиболее четко отличить функциональную диспепсию, при которой отсутствуют какие-либо изменения в слизистой оболочке, от органических заболеваний (гастрита, гастродуоденита, язвенной болезни). Морфологическое исследование позволяет определить гистологические признаки и степень воспаления в слизистой оболочке при его наличии и определить наличие *H. pylori*. Для выявления уровня кислотности проводится суточная рН-метрия. С целью исследования моторно-эвакуаторной функции желудка проводится электрогастрография, при которой выявляются нарушения желудочного ритма, определяется

изменение биопотенциалов желудка и кишечника во времени, сцинтиграфия желудка с радиоизотопами технеция и индия, показывающая нарушения желудочного опорожнения. Применяют также манометрические методы исследования, выявляющие антральную гипомоторику с помощью балонной кимографии или методом открытых катетеров. Этот метод позволяет изучить тонус различных отделов пищеварительного тракта.

Дифференциальная диагностика. Функциональную диспепсию часто приходится дифференцировать с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Для гастроэзофагальной рефлюксной болезни характерны изжога и чувство жжения за грудиной. Тем не менее, пациенты с функциональной диспепсией очень часто жалуются на изжогу и жжение за грудиной как на дополнительный симптом, сочетающийся с болью или дискомфортом в животе. Во многих случаях жжение за грудиной так незначительно или так редко беспокоит, что не может считаться патологическим. Для синдрома раздраженного кишечника характерно уменьшение болей после дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, изменения частоты и характера стула, метеоризм. Поэтому, если боль в верхних отделах живота, облегчается при дефекации и/или сопровождается изменениями со стороны деятельности кишечника, то у больного, вероятно, имеется синдром раздраженного кишечника. С другой стороны, если больного беспокоят боли в верхних отделах живота, как сочетающиеся с кишечными симптомами, так и не сочетающиеся с ними, можно считать, что у больного имеет место и функциональная диспепсия, и синдром раздраженного кишечника. Эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы, связанные с нарушением моторики (эфферентное звено) и чувствительности (афферентное звено).

Лечение. Неясность этиологии и патогенеза функциональной диспепсии отражается в разнообразии терапевтических подходов. Выяснилось, что у 20-60% пациентов с функциональной диспепсией отмечалась положительная динамика при приеме

плацебо. Лекарственная терапия не всегда необходима, часть пациентов достаточно хорошо отвечает на успокоительные и разъяснительные беседы. Диспепсические симптомы могут уменьшаться при исключении из рациона кофе, какао, шоколада, жирных продуктов, курения, при снижении эмоциональных нагрузок. Довольно часто пациенты с функциональной диспепсией принимают антациды, однако двойные слепые контролируемые исследования показали, что антациды не опережают плацебо по эффективности, то же самое касается и H_2 -блокаторов. Положительный эффект наблюдается при применении *Де-нола*. Его действие связано с обволакивающими свойствами, в результате которых уменьшается раздражающее воздействие соляной кислоты на стенку желудка. В тех случаях, когда применение тройной эрадикационной терапии не всегда оправдано, целесообразно назначение *Де-нола*. Прокинетики и ингибиторы протонной помпы превосходят плацебо по терапевтической эффективности. На сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (*омепразол, рабепразол, пантопразол, ланспразол*) являются препаратами первого ряда при лечении язвенно-подобного варианта функциональной диспепсии. Рекомендуется применять их в дозе 10-20 мг однократно в течение 1 месяца.

Механизм действия ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии сводится к снижению кислотности желудка и уменьшению, таким образом, гиперчувствительности желудка к кислоте.

Пациентам с преобладанием таких симптомов, как чувство переполнения, быстрого насыщения после еды, вздутия эффективно назначение прокинетиков. К ним относится *цизаприд* и блокаторы допаминовых рецепторов — *домперидон* и *метоклопрамид*. В настоящее время от применения *цизаприда* отказались из-за риска возникновения сердечной аритмии. Длительное применение *метоклопрамида* (*церукал, реглан*) нежелательно, поскольку этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает такие побочные эффекты, как экстрапира-

мидные расстройства, чувство сонливости, усталости, беспокойство, возможно развитие галактореи, связанное с повышением в крови уровня пролактина. *Домперидон (мотилиум)* лишен побочных эффектов метоклопрамида и является препаратом выбора, используемым в качестве прокинетики при дискинетическом варианте функциональной диспепсии. Фармакологическое действие домперидона связано с блокирующим действием на периферические допаминовые рецепторы желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к усилению тонуса и перистальтики верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Улучшается антродуоденальная координация, усиливается сократительная способность желудка, и таким образом, ускоряется опорожнение желудка. Помимо таблетированных форм мотилиум существует в форме сиропа, что облегчает его использование в педиатрической практике. Мотилиум назначается в дозе 2,5 мг на каждые 10 кг веса 3 раза в день в течение 1-2 месяцев. Побочные эффекты мотилиума встречаются редко (0,5-1,8% больных). К ним относятся головная боль, общая утомляемость. Экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия встречаются крайне редко.

В настоящее время использование таких методов обследования ребенка, как электрогастроэнтерография дает возможность более точно подобрать терапию. Например, в ряде случаев наблюдается гипермоторная дискинезия 12-перстной кишки, в результате которой из-за высокого тонуса 12-перстной кишки замедляется опорожнение желудка. В таких случаях назначается спазмолитическая терапия. Необходимость эрадикационной терапии так и не была достоверно доказана в многочисленных исследованиях. Однако, несмотря на это в большинстве случаев специалисты предпочитают проводить антихеликобактерную терапию, снижая, таким образом, риск развития язвенной болезни и других *H.pylori*-ассоциированных заболеваний.

На основании вышеизложенного становится ясным, что терапевтический подход к больным функциональной диспепсией должен быть очень индивидуален. В случае если симптомы зна-

чительно ухудшают качество жизни человека, проводятся курсы интермиттирующей терапии по 2-4 недели. Больным с функциональной диспепсией, резистентным к симптоматическому лечению, показано повторное обследование для исключения органического заболевания. При отсутствии каких-либо изменений в процессе тщательного обследования показано подключение к симптоматической терапии психотерапии и антидепрессантов, таких как **амитриптилин** или **имипрамин** (0,2-0,4 мг/кг/24ч или 10-50 мг/24ч на ночь, соответственно), и/или анксиолитиков (**буспирон**). В последнее время большое внимание исследователей уделяется агонистам 5-НТ(4): **тегасерод**, **прукалоприд**, **мосаприд** («**мозакс**» 5-10-20 мг) и 5-НТ(3) серотониновых рецепторов, которые стимулируют желудочное опорожнение.

В настоящее время в зарубежных клиниках проводятся исследования по применению у больных с функциональной диспепсией висцеральных анальгетиков, таких как **федотозин**, противорвотных препаратов (**ондасетрон**), спазмолитиков (**тримебутин**).

Диагноз функциональной диспепсии является диагнозом исключения. Необходимо помнить о так называемых «симптомах тревоги» или «красных флагах». Обнаружение у ребенка хотя бы одного из этих симптомов указывает на необходимость проведения тщательного обследования для выявления причины возникновения этих симптомов, при этом, как правило, обнаруживается органическое заболевание. **К «красным флагам» относятся:** ночная боль, персистирующая рвота, дисфагия, рвота с кровью, мелена, гематохезия (алая кровь в стуле), лихорадка, немотивированное похудание, задержка полового развития, артриты, перианальные изменения, анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пиманов С.И. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей / С.И. Пиманов, Н.Н. Силивончик. Витебск, 2006; 41-55.
2. Campbell JN., Meyer RA. Sensitization of unmyelinated nociceptive afferents in monkey varies with skin type. *J Neurophysiol.* 1983;49:98-110.
3. Collen MJ., Loenbenberg MJ. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis. *Dig Dis Sci.* 1989;34: 246-250.
4. Froelich F., Gonvers JJ., Weillisbach V. et al. Eradications in Dyspepsia (ERADYS) Study Group. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2001, Aug.;96 (8):2329-2336.
5. Koch KL., Hong SP., Xu L. Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility-like dyspepsia symptoms and in control subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2000, Sep.; 31 (2):125-129.
6. Laine L., Schoenfeld P., Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001, Mar 6;134 (5):361-369.
7. Muth ER., Koch KL., Stern RM., Thayer JF. Effect of autonomic nervous system manipulations on gastric myoelectrical activity and emotional responses in healthy human subjects. *Psychosom Med.* 1999, May-Jun.; 61 (3):.297-303.
8. Tack, J. et al. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1466-1479.
9. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 1998;115: 1346-1352.
10. Tokumaru O., Mizumoto C., Takada Y., Tatsuno J., Ashida H. Vector analysis of electrogastrigraphy during motion sickness. *Japan Dig Dis Sci.* 2003, Mar.; 48 (3) 498-507.
11. Veldhuyzen van Zanten S., Talley N.J. Should antibiotic treatment of *Helicobacter* positive patients within non-ulcer dyspepsia now be recommended? *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* 1998;10:367-370.

Глава 10. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное кишечное расстройство, проявляющееся абдоминальным болевым синдромом и/или нарушениями дефекации и/или метеоризмом. СРК – одно из очень частых заболеваний в гастроэнтерологической практике: 40-70% пациентов обращающихся к гастроэнтерологу, имеют СРК. Он может проявляться в любом возрасте, в т.ч. у детей. Соотношение девушек и юношей – 2-4:1.

Диагностические критерии СРК (Римские критерии III):

Рецидивирующая боль в животе или дискомфорт по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула.

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула (<3 раз в неделю или > 3 раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул);
- натуживание при дефекации;
- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие;

Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до того.

На основании данных критериев выставляется следующий диагноз:

1. СРК с преобладанием запора (IBS-C)
2. СРК с преобладанием диареи (IBS-D)
3. Смешанный СРК (IBS-M)
4. Неклассифицируемый СРК

В МКБ-10 СРК представлен как:

- K58 Синдром раздраженного кишечника

- K58.0 Синдром раздраженного кишечника с диареей
- K58.9 Синдром раздраженного кишечника без диареи

Болевой синдром характеризуется многообразием проявлений: от диффузных тупых болей до острых спазматических, от постоянных до пароксизмов болей в животе. Длительность болевых эпизодов — от нескольких минут до нескольких часов. Помимо основных «диагностических» критериев, у больного могут наблюдаться следующие симптомы: учащение мочеиспускания, дизурия, никтурия, дисменорея, утомляемость, головная боль, боль в спине. Изменение психической сферы в виде тревожных и депрессивных расстройств встречается у 40-70% больных с синдромом раздраженного кишечника.

Патогенез. Длительное время всю клиническую картину СРК объясняли нарушением моторики толстой кишки. Причиной же дискинезии считали дисбиотические нарушения, выявляемые у больных. Бактерии, присутствующие в толстой кишке, переводят углеводы, не переваренные в тонком кишечнике, в короткоцепочечные жирные кислоты. Короткоцепочечные жирные кислоты затем выбрасываются в просвет кишки. Эти вещества частично поглощаются слизистой оболочкой кишечника, а также служат субстратом для микрофлоры кишечника, увеличивая ее биомассу. В дополнение к этому, короткоцепочечные жирные кислоты снижают рН и увеличивают осмотическое давление.

Эти процессы, которые происходят в основном в передних отделах толстой кишки, приводят к увеличению веса и плотности каловых масс. Транзит по толстой кишке в некоторой степени зависит от времени транзита по тонкой кишке. Если последнее возрастает, то для всасывания питательных веществ в тонком кишечнике расходуется больше времени, что уменьшает объем химуса в толстой кишке. Это сокращение питательного субстрата приводит к уменьшению бактериальной биомассы и каловых масс. Далее, уменьшение бактериальной биомассы приводит к сокращению количества короткоцепочечных жирных кислот и к отвердению стула [7]. Были предложены и другие гипотезы от-

носителем гастроинтестинального транзита и кишечной микрофлоры, предполагающие вовлечение множественных механизмов, но до сих пор они не были убедительно подтверждены. Заслуживают внимания и другие гипотезы [8,9] влияния кишечной микрофлоры на кишечный транзит:

- выделение газа, который ускоряет транзит;
- увеличение содержания некоторых веществ (короткоцепочечные жирные кислоты) может стимулировать мышечную стенку;
- стимуляция образования холецистокинина;
- уменьшение порога ответа гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию;
- микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к стимуляции кишечного транзита;
- увеличение веса каловых масс как результат роста бактериальной биомассы также стимулирует транзит.

Проведенные работы показывают значимую роль в развитии СРК перенесенной ранее кишечной инфекции. Среди пациентов с СРК у 62% обнаружены маркеры кишечных инфекций в копрофильтратах и сыворотке крови [5].

По мере развития современных методик изучения двигательной активности желудочно-кишечного тракта стало очевидно, что патологическая, или повышенная, сократимость кишки далеко не всегда являлись причиной отмечаемых пациентами болей или других симптомов. И наоборот, когда регистрировались какие-либо отклонения двигательной активности желудочно-кишечного тракта, пациенты часто не предъявляли никаких жалоб.

Исследование моторной функции выявило повышение висцеральной чувствительности и пониженный порог на растяжение кишки. При этом выявлено 2 вида висцеральной гипералгезии: (а) снижение порога восприятия боли и (б) более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге ее восприятия. Выра-

женность синдрома висцеральной гипералгезии хорошо коррелирует с симптомами СРК [1,11].

Проведенные в последние годы работы указывают на неоднозначную трактовку СРК как функционального заболевания, т.е. без органического субстрата. При изучении биоптатов кишки у больных СРК посредством электронной микроскопии были выявлены ультраструктурные изменения в клетках [3].

Значительная роль в патогенезе СРК принадлежит психоэмоциональному статусу больного, а так же наличию вегетативной дисфункции. У многих больных СРК, обращающихся к врачам, в анамнезе имеются сведения о хронических стрессах. Психопатологические расстройства у таких больных, характеризуются неглубоким уровнем поражения (неврозы и невротические реакции). У отдельных пациентов возможны эндогенные психозы (шизофрения, циркулярный психоз, инволюционная меланхолия и др.) [4]. Тесная связь депрессии с хронической абдоминальной болью объясняется общими биохимическими процессами и, в первую очередь, недостаточностью моноаминергических (серотонинергических) механизмов. Это подтверждается высокой эффективностью антидепрессантов, особенно ингибиторов обратного захвата серотонина, в лечении болевого синдрома [6].

Диагностика. СРК — диагноз исключения. Для постановки диагноза необходимо провести тщательный сбор жалоб, анамнеза, общеклинические лабораторные исследования, биохимические исследования крови, инструментальные исследования, исключающие органическую патологию кишечника (ультразвуковое исследование, ректороманоскопию, колоноскопию, иригографию, паразитологическое исследование и т.д.).

Так как большинство методов инвазивны, очень важно провести тщательный сбор анамнеза у больного и родителей, выявить симптомы и после этого провести необходимые исследования.

Особое внимание следует обратить на наличие у пациентов «симптомов тревоги («alarm symptoms») или так называемых «красных флагов» (red flags), к которым относятся лихорадка, немотиви-

рованное похудание, дисфагия, рвота с кровью (гематемезис) или черный дегтеобразный стул (мелена), появление алой крови в кале (гематокезия), анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Обнаружение любого из этих симптомов делает диагноз СРК маловероятным и требует тщательного диагностического поиска с целью исключения серьезного органического заболевания.

Патогенетической терапии до сих пор не разработано. Используемая в настоящее время терапия направлена на отдельные известные звенья патогенеза.

Диетическая коррекция составляется с учетом преобладающего расстройства стула – диарея или запор.

При СРК с диареей питание должно способствовать торможению перистальтики, уменьшению секреции воды и электролитов в просвет кишки. Исключаются пищевые продукты, усиливающие моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника. Этим требованиям практически полностью отвечает диета № 46. Диета физиологическая с ограничением поваренной соли до 8-10 г/24ч, умеренным ограничением механических и химических раздражителей желудочно-кишечного тракта, исключением продуктов, усиливающих диарею, брожение и гниение.

Если у больного преобладают запоры, то питание должно быть дробным (5-6 раз в день) и способствующим опорожнению толстой кишки. Адекватное добавление пищевых волокон и жидкости способствует удержанию воды содержимым кишечника. Это приводит к увеличению объема содержимого кишечника и стимуляции перистальтики.

При СРК рекомендовано использование миотропных спазмолитиков. К этой группе препаратов относятся **дротаверин (ношпа)**, **мебеверин гидрохлорид (дюспаталин)**, **пинаверия бромид (дицетел)**, **папаверин**, **гиосцин бутилбромид (бускопан)**, **отиолония бромид (спазмомен)** и **прифиниум бромид (риабал)**. **Бускопан** назначают детям после 6 лет в дозе 10-20 мг 3 раза в день. **Риабал** обычно назначают по 1 мг/кг массы тела в сутки на 2-3 приема. Препаратом выбора у таких больных может быть **Мебеверин (Дюспаталин)**,

Solvay Pharma). Механизм действия мебеверина сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает поступление натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и блокирует вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате прекращается фосфорилирование миозина и отсутствует сокращение мышечного волокна. Известно также, что выход ионов кальция из внутриклеточных депо в результате активации α_1 -адренорецепторов приводит к открытию калиевых каналов, выходу ионов калия из клетки, гиперполяризации и отсутствию мышечного сокращения, что может становиться в течение длительного времени причиной мышечной гипотонии. В отличие от других миотропных спазмолитиков мебеверин препятствует пополнению внутриклеточных кальциевых депо, что в конечном итоге приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации. Последняя предупреждает развитие постоянного расслабления или гипотонии мышечной клетки. Следовательно, назначение мебеверина (дюспаталина) приводит только к снятию спазма без развития гипотонии гладкой мускулатуры, т. е. не нарушает моторики желудочно-кишечного тракта. К числу достоинств Дюспаталина относятся так же преимущественное действие препарата на желудочно-кишечный тракт, отсутствие побочных, в т.ч. и кардиоваскулярных эффектов. Прием препарата длительный и первый курс у больных СРК должен быть не менее одного месяца. Суточная доза препарата зависит от возраста (табл. 10.1). Дается препарат в 2 приема за 20 мин до еды.

Таблица 10.1. Суточная доза Дюспаталина в зависимости от возраста детей

Дозировка	Возраст пациента
25 мг	3 года
50 мг	4-8 лет
100 мг	9-10 лет
150-200 мг	старше 10 лет

При СРК с запорами рекомендовано назначение слабительных препаратов. Больным СРК с запорами такие препараты приходится применять месяцами, поэтому очень важно, особенно у

детей, чтобы препарат был безопасен, без побочных эффектов или с незначительными. При СРК препаратом выбора является *лактоулоза*. Это синтетический дисахарид, не встречающийся в природе, в котором каждая молекула галактозы связана β -1,4-связью с молекулой фруктозы. Лактулоза попадает в толстый кишечник в неизмененном виде (лишь около 0,25-2,0% всасывается в неизмененном виде в тонкой кишке) и служит питательным субстратом для сахаролитических бактерий. В процессе бактериального разложения лактулозы на короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, пропионовая, масляная) снижается рН содержимого толстой кишки. За счет этого же повышается осмотическое давление, ведущее к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики. Использование препаратов лактулозы: *Дюфалак* (Solvay Pharma), *Лактусан*, *Лактофильтрум* как источника углеводов и энергии приводит к увеличению бактериальной массы, и сопровождается активной утилизацией аммиака и азота аминокислот. Эти изменения в конечном итоге ответственны за профилактический и терапевтический эффекты лактулозы при запорах. Доза лактулозы подбирается индивидуально и начинается при не стойких запорах с 5 мл 1 раз в день. При не эффективности дозу постепенно (на 5 мл каждые 3-4 дня) увеличивают, доводя у детей до 5 лет до 30 мл в сутки, у детей 6-12 лет до 40-50 мл в сутки, у детей старше 12 лет и взрослых до 60 мл в сутки. Кратность приема может быть 1-3 раза в день. Оценивая эффективность дозы, в первую очередь ориентируются не на полное восстановление частоты дефекации, а на консистенцию стула (он становится более рыхлый) и на возникновение позывов. Первый курс лактулозы назначают на 1-2 месяца. Отменяют препарат постепенно (минус 5 мл в сутки каждые две недели), так же наблюдая за частотой и консистенцией стула. При уплотнении кала или увеличении времени между актами дефекации (например, ребенок всегда опорожнял кишечник по утрам, а на фоне отмены лечения стал ходить в туалет вечером) дозу возвращают к предыдущей.

При СРК с диареей возможно использование сорбентов (*Фильтрум, Смекта, Энтеросгель*). При использовании энтеросорбентов препаратом выбора является *Смекта*, так как она обладает обволакивающим эффектом, что позволяет снизить висцеральную гиперчувствительность, наблюдаемую у больных с СРК. Цитомукопротективный эффект менее важен при функциональной патологии, тем не менее так же дает положительный эффект при купировании симптомов СРК особенно развившегося после инфекций. Назначают смекту в возрастной дозировке: от 1 года до 2 лет: 1-2 пакетика в день, старше 2-х лет: 2-3 пакетика в день, взрослые в среднем – 3 пакетика в день. Разводить пакетик в среднем в ½ стакана воды *непосредственно* перед употреблением.

У детей старшего возраста при выраженном диарейном синдроме возможно использование в терапии *лоперамида*. Лоперамид уменьшает потерю жидкости и электролитов, увеличивая кишечную абсорбцию и уменьшая кишечную секрецию. При СРК удобно использовать лоперамид в виде препарата *Имодиум-Плюс*.

Механизм действия этого комбинированного препарата представляет собой сумму механизмов действия каждого ингредиента – лоперамида и симетикона. В клинических испытаниях был обнаружен интересный факт синергического действия двух ингредиентов: эффективность Имодиума-Плюс в отношении лечения диареи и сопутствующего абдоминального дискомфорта выше антидиарейной эффективности лоперамида и ветрогонного действия симетикона соответственно. Рекомендуемая начальная доза равна 2 таблеткам, далее следует принимать по 1 таблетке после каждого жидкого стула. В соответствии с повышением эффективности по мере увеличения дозы, максимальная доза составляет 4 таблетки в сутки в течение не более двух дней.

Такие антикинетики, как лоперамид, могут вызвать непроходимость кишечника и токсический мегаколон. Поэтому применять их нужно с осторожностью. В случае *передозировки* могут наблю-

даться следующие симптомы: запор, непроходимость кишечника, неврологические симптомы (миоз, мышечная гипертония, сонливость и редкое дыхание). Если предполагается интоксикация, в качестве специального **антидота** можно дать **налоксон**. Так как действие Имодиума дольше, чем налоксона, пациент должен быть под постоянным наблюдением, по крайней мере, 48 часов для определения возможной депрессии центральной нервной системы.

При выраженном метеоризме используют препараты пеногасители. **Симетикон** – смесь полимера диметсилоксана с диоксидом кремния. Он не растворим в воде, быстро распространяется по разделу сред в виде слоя и вытесняет пенообразователи из поверхностного слоя пленки. При этом происходит слияние газовых пузырьков и их осаждение, т. е. разрушение пены, что приводит к уменьшению ее общего объема, восстановлению естественной абсорбции газов через кишечную стенку и ускорению транзита по кишке. Назначают препараты симетикона в возрастной дозировке. **Эспумизан** у взрослых и детей старшего возраста: по 1-2 капсулы 3-5 раз в день или 1-2 чайные ложки Эспумизана эмульсии или по 25 капель **Эспумизан L** по 25 капель 2-4 раза в день. **Саб-симплекс** детям до 6 лет – по 15 капель перед каждым приемом пищи и можно на ночь, 6-12 лет – 20-30 капель каждые 4-6 часов и на ночь, 12 лет и старше – по 30-45 капель.

Одним из звеньев терапии является нормализация микробного состава кишечника. Коррекцию дисбиотических нарушений, а так же профилактику их развития, возможно, осуществлять функциональным питанием. Питание может называться «функциональным», если удовлетворительным образом продемонстрировано его положительное воздействие на одну или несколько основных функций организма, превышающее обычный питательный эффект, приводя либо к улучшению состояния здоровья либо снижению риска возникновения различных заболеваний. Одним из важных источников поступления пробиотиков являются непастеризованные кисломолочные продукты, в частности, йогурты, содержащие живые культуры. Оценивая

эффективность биопродукта, необходимо оценить способность к выживанию и размножению бактерий находящихся в продукте, так как агрессивная кислая среда желудка, бактерицидные свойства желчи резко снижают количество микроорганизмов находящихся в биопродукте. Резко снижается выживаемость бифидобактерий и при длительном хранении биопродукта. Положительный терапевтический эффект дает ежедневно использование *биойогурта «Активиа»*. Это кисломолочный продукт, сквашенный с использованием традиционных штаммов йогуртовых бактерий и особой культуры: *Bifidobacterium DN-173 010*. Биойогурт «Активиа» обладает питательной ценностью кисломолочных продуктов (богат белками и кальцием). Используемый в «Активиа» особый штамм бифидобактерий был выделен из молочной среды, высокая концентрация клеток этого штамма (около 10^8 /г) остается в продукте в течение всего срока годности. Были проведены исследования выживаемости этого штамма в желудочно-кишечном тракте и охарактеризовано его положительное влияние на организм человека [10].

Возможно использование в терапии пробиотиков (*Линекс, Пробифор, Бифиформ*). Однако результаты терапии у больных разнообразные — от полного отсутствия эффекта, до купирования всех симптомов. Наиболее целесообразно назначать биопрепараты в комплексной терапии в сочетании с корректорами моторных нарушений.

Так как одним из ведущих механизмов в патогенезе СРК являются вегетативные дисфункции и психоневрологические расстройства, то после консультации больного у психоневролога в терапию включают препараты, корригирующие данные расстройства. Так при СРК с депрессивными расстройствами наиболее эффективно применение антидепрессантов. При СРК с ипохондрическим развитием рекомендовано применение атипичных нейролептиков. При тревожно-фобических расстройствах наиболее часто используются антидепрессанты с анксиолитической активностью [2].

В целом лечение больных СРК очень сложный и длительный процесс. Терапия подбирается индивидуально и всегда включает несколько препаратов. Следует подчеркнуть, что терапия больных СРК способствует улучшению их состояния, но не предотвращает рецидивов заболевания в ближайшие 6 месяцев.

Обязательно надо обратить внимание больных и их родителей, что в терапии одно из ведущих мест занимает нормализация режима дня (снижение нагрузок у школьников, адекватная ежедневная физическая нагрузка), правильное питание, соблюдение режима дефекации. Так родители должны ребенку *напоминать* опорожнить кишечник в одно и то же время (при СРК с запором). При диарейном синдроме, очень важно успокоить ребенка и родителей, подчеркивая, что диарея не является в *этом* случае следствием тяжелого органического или инфекционного заболевания. Доверительные отношения между врачом и пациентом/родителями является залогом успешной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Избранные лекции по гастроэнтерологии. Под редакцией В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс, 2001; 88.*
2. *Колесников Д.Б. Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические соотношения типология, терапия) Автореф. дисс... канд.мед наук. М. 2000; 87.*
3. *Логинова А.С., Потапова В.Б., Парфенов А.И. Ультроструктурные изменения слизистой оболочки толстой кишки при синдроме раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1996; VI (2):78-81.*
4. *Парфенов А.П. Синдром раздраженного кишечника. Лечащий Врач. 2002; 6: 12-16.*
5. *Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Петраков А.В., Осипов Г.А. Роль кишечных инфекций и дисбактериоза в формировании синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004;1:106-107.*
6. *Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. Лечащий врач 2001; 05-06:41-47.*
7. *Aube A.C. Short-chain fatty acids. Their role in intestinal pathophysiology and therapeutic potential in gastroenterology. Gastroenterol. int. 1995; 8 (4):167-176.*
8. *Cummings JH. Constipation, dietary fiber and the control of large bowel function. Post Med J. 1984; 60:811-819.*
9. *Husebye E, Hellstrom PM, Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. Dig Dis Su. 1994;39 (5): 946-956.*
10. *Marteau P. Bifidobacterium animalis, souche DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women. A double blind randomised controlled study. Submitted Scand J Gastroenterol. 1995 Jul;30(7):675-680.*
11. *Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable bowel syndrome. Gut. 1973;14:125-132.*

Глава 11. ДИСФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Под *дисфункциями билиарного тракта* понимают нарушения регуляции секреции желчи, моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, желчных протоков и нарушение тонуса сфинктера Одди, приводящие к застою желчи [5,7,8,9,10,11].

Основной функцией желчного пузыря является накопление желчи и её концентрация; сократительная функция, секреторная, ферментативная и регуляторная. Желчь необходима для «размышления» жиров, поступающих в пищеварительный тракт с пищей. Состоит нормальная желчь на 70% из солей желчных кислот (в основном холевой и хенодиоксихолевой), на 22% — из фосфолипидов (лецитин), на 4% — из холестерина, на 3% — из белков и на 0,3% — из билирубина.

Основой желчи является вода, в которой находятся главные её компоненты (табл. 1)

Таблица 11.1. Состав пузырной желчи [2]

Компоненты желчи	Содержание в желчи
вода	85,9%
желчные кислоты	98,58-196,12 ммоль/л
лецитин	0,51 ммоль/л
общий белок	3,15-5,39 г/л
холестерин	2,58-23,27 ммоль/л
билирубин	0,855-17,1 ммоль/л

Формирование желчи начинается в гепатоцитах — *печеночно-клеточный этап* — после захвата из крови компонентов желчи, синтеза, конъюгации и внутриклеточного транспорта желчи к билиарному полюсу. При нарушениях формирования желчи на этом этапе вследствие некроза гепатоцитов или блокады мембранных и внутриклеточных белков-переносчиков проводится лечение основного заболевания (применяется *адеметионин, урсодеооксихолевая кислота*).

На следующем этапе формирования желчи — *каналикулярный этап*, формирование первичной желчи — происходит транспорт солей желчных кислот, органических анионов (глутатиона, рас-

тительных стеролов) из гепатоцитов в каналикулы. Здесь нарушения формирования желчи связаны с нарушением целостности билиарного полюса гепатоцита, изменением состава желчных кислот, блокадой белков-переносчиков. В этих случаях проводится также лечение основного заболевания (применяется адеметионин, урсодеоксихолевая кислота).

Через плотные межклеточные соединения происходит диффузия воды и формирование двух фракций желчи: зависимой и независимой от желчных кислот. На этом этапе могут возникать нарушения тока желчи в результате уменьшения диффузии воды. Учитывая, что объем воды, диффундируемой в каналикул, прямо пропорционален концентрации желчных кислот и органических анионов, то, увеличив их концентрацию, можно увеличить объем каналикулярной желчи. Применяются желчные кислоты, растительные стиролы (желчегонные препараты).

В результате секреции воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков при стимулирующем действии гормона секретина происходит окончательное формирование печеночной желчи — *дуктулярный этап*. Нарушения этого этапа желчеобразования связаны с повреждением эпителия желчных протоков в результате токсических воздействий желчных кислот, снижения продукции секретина при дуоденитах, иммунологических расстройствах. Для коррекции этих нарушений применяются желчегонные препараты, содержащие растительные стиролы и алкалоиды (нетоксичные для эпителия желчных протоков — *хофитол, гепабене, ЛИВ-52*).

При повреждении желчных протоков не показано назначение препаратов, содержащих желчные кислоты, но возможно применение урсодеоксихолевой кислоты, которая не оказывает повреждающего действия на эпителий желчных протоков.

Следующий — *пузырный* — этап формирования пузырной желчи и её поступление в кишечник. При этом происходит поступление желчи в желчный пузырь и её концентрация. В желчный пузырь желчь поступает непрерывно за счет заполнения и

опорожнения желчного пузыря. Нарушения этого этапа желчеобразования связаны с нарушениями сократительной и концентрационной функции желчного пузыря, с дефицитом составных компонентов желчи (желчных кислот и органических анионов желчи), а также с нарушениями функции сфинктера Одди. Коррекция этих нарушений проводится назначением препаратов, увеличивающих продукцию желчи, а также препаратов, улучшающих сократительную функцию желчного пузыря. При дисфункции сфинктера Одди назначаются спазмолитики.

Слизистая оболочка желчного пузыря выделяет в его просвет богатый белком экссудат, слизь, на которых происходит отложение кристаллов холестерина, билирубината кальция. В процессе нахождения желчи в желчном пузыре ее физико-химические свойства меняются. Желчный пузырь активно всасывает воду из желчи, поэтому ее концентрация возрастает в 10-20 раз. Слизистая оболочка пузыря выделяет в желчь ионы водорода, поэтому рН желчи снижается, она становится слабокислой (ацидификация желчи). Это необходимо для предотвращения образования нерастворимых соединений кальция, одного из электролитов желчи.

Стенка желчного пузыря легко растяжима. Размеры и объем желчного пузыря могут изменяться при различных патологических изменениях [10]. Воспалительные процессы в стенке желчного пузыря способствуют камнеобразованию вследствие выделения микроорганизмами в окружающую среду (желчь) ферментов (бета-глюкоронидазу), которая может превращать растворимый конъюгированный билирубин в свободный – нерастворимый, что ведет к образованию билирубиновых камней.

На следующем, *интестинальном*, этапе формирования желчи происходит её поступление в тонкую кишку. В кишечнике происходит бактериальная деконъюгация желчных кислот и всасывание их в кровь. 90% желчных кислот включаются в энтерогепатическую циркуляцию. Остальные желчные кислоты экскретируются с калом. Нарушения этого этапа связаны с блокадой оттока желчи в

тонкую кишку из-за механического препятствия, избыточного выделения желчных кислот с калом вследствие нарушения их всасывания, а также нарушения бактериальной деконъюгации желчных кислот в проксимальных отделах кишки. Коррекция нарушений при блокаде оттока желчи проводится хирургическим методом устранения механического препятствия. При избыточной потере желчных кислот показана желчегонная терапия.

При недостаточном количестве желчных кислот, фосфолипидов (лецитина) и холестерина, образующих в водной среде мицеллы, появляется нерастворимый холестерин, и желчь становится пересыщенной, или литогенной. При застойных явлениях в желчном пузыре и желчных протоках, возникающих при дисфункциях билиарного тракта, происходят значительные изменения биохимического состава желчи, развивается воспалительный процесс в желчном пузыре и формируется желчнокаменная болезнь.

Нарушение коллоидной стабильности желчи, пересыщение желчи холестерином (литогенности желчи) сопровождается появлением осадка (билиарного сладжа) в желчном пузыре.

Из всех компонентов желчи в процессе пищеварения принимают участие только желчные кислоты.

Желчные кислоты — это природные детергенты, способные «размылить» жиры. Они смешиваются со съеденным жиром и размывают его до состояния эмульсии. Жир превращается в мельчайшие капли, плавающие в водной среде. Полученная жировая эмульсия обрабатывается ферментами, расщепляющими молекулы жира до структурных элементов, способных всасываться в кишечнике.

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина [11,14]. Часть холестерина в желчные кислоты не преобразуется и выделяется в желчь в чистом виде. Этот холестерин может стать главным источником желчных камней. Холестерин при температуре 37°C (температура тела) в воде не растворяется и начинает образовывать кристаллы, то есть фактически мельчайшие камни.

Лецитин, содержащийся в желчи, удерживает холестерин от кристаллизации, образуя структуры (мицеллы и везикулы), позволяющие транспортировать холестерин от печени до кишечника [9].

Внепеченочная билиарная система состоит из общего печеночного протока, желчного пузыря и его протока со сфинктером Люткенса, общего желчного протока, печеночно-поджелудочной ампулы со сфинктером Одди. Дно желчного пузыря располагается спереди, тело переходит в шейку и пузырьный проток. Слизистая оболочка желчного пузыря складчатая и не имеет желез. Сфинктер Одди координирует поступление желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку и предотвращает заброс дуоденального содержимого в желчные протоки. Он представляет собой фиброзно-мышечное образование, которое состоит из сфинктера собственного дуоденального сосочка, отграничивающего при своем сокращении полость сосочка и полость двенадцатиперстной кишки, сфинктера общего желчного протока – наиболее мощной части сфинктера Одди, отделяющего полость общего желчного протока от полости большого дуоденального сосочка, и, обычно слабо развитого, сфинктера главного панкреатического протока.

Во всех слоях стенки желчного пузыря и в области сфинктеров и протоков находятся нервные клетки, обеспечивающие их функцию. Накопление желчи и повышение ее концентрации происходит в желчном пузыре. После этого желчь периодически поступает в общий желчный проток и двенадцатиперстную кишку. Желчный пузырь регулирует и поддерживает на постоянном уровне давление желчи в желчных путях [15].

Форма желчного пузыря обычно грушевидная или коническая. При патологических состояниях его форма может измениться (форма песочных часов, рыболовного крючка и т. п.). Стенка желчного пузыря легко растяжима. Размеры, объем желчного пузыря могут изменяться при патологических процессах [10].

Без достаточного секреторного давления печени наполнения желчного пузыря не происходит. Передвижение желчи зависит

от тонуса желчных протоков, тонуса и моторики желчного пузыря и состояния запирающего механизма его шейки и пузырного протока, концентрационной способности желчного пузыря и функции сфинктера Одди.

Различают три типа движений желчного пузыря: ритмические сокращения, возникающие 3-6 раз в 1 мин в голодном состоянии; перистальтические волны, на которые наслаиваются ритмические сокращения; тонические сокращения, обуславливающие длительное, сильное повышение внутрипузырного давления.

Работа желчного пузыря имеет циклический характер, так как имеет связь с периодичностью приема пищи. При этом можно выделить четыре периода двигательной активности: (1) латентный; (2) первичной реакции; (3) опорожнения; (4) наполнения.

При естественном приеме пищи нервные центры мозга «запускают» секрецию желчи и моторику желчного пузыря. Акт еды, прохождение пищи по пищеводу и желудку вызывают рефлекторные изменения тонуса желчного пузыря и его наполнение.

Запирающий механизм шейки желчного пузыря и пузырного протока открывает доступ печеночной желчи в желчный пузырь или пузырной желчи в общий желчный проток и прекращает его. Смена направления тока желчи в пузырном протоке совершается каждые 1-2 мин. Продолжительность латентного периода от приема пищи до двигательной реакции желчного пузыря зависит от состава и объема пищи.

Первичная реакция вызвана рефлекторными влияниями из полости рта, пищевода и желудка и выражается в изменении формы и небольшом увеличении желчного пузыря.

При поступлении пищи в пилорический отдел желудка, двенадцатиперстную и тощую кишку к регуляции функции желчного пузыря подключается специфический гормон *холецистокинин*, выделяемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной и тощей кишки и вызывающий сильное тоническое сокращение желчного пузыря [12]. В регуляции желчеобразования и желчевыделения определенную роль играют секретин, адренкорти-

котропный гормон, кортикостероиды, тироксин, адреналин. Гладкие мышцы желудочно—кишечного тракта сокращаются в результате стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов. Гормоны действуют на секреторные элементы печени, мускулатуру желчного пузыря и сфинктеров не прямо, а через вегетативную нервную систему.

В период опорожнения желчный пузырь уменьшается в размерах и его содержимое выводится в желчные протоки. Длительность периода сокращения желчного пузыря зависит от количества жира в пище. При наличии большого количества жира сокращение желчного пузыря продолжается до выхода в двенадцатиперстную кишку последних порций желудочного содержимого. При малом количестве жира в пище сокращения желчного пузыря длятся недолго и заканчиваются еще до полного опорожнения желудка.

Объем остаточной желчи в желчном пузыре после окончания периода опорожнения зависит от его продолжительности и интенсивности, т.е. в конечном счете, характером и объемом принятой пищи. Период опорожнения желчного пузыря сменяется периодом его наполнения. В течение дня наблюдается смена периодов опорожнения и наполнения, связанная с приемами пищи. В ночные часы желчь накапливается в пузыре, и он становится «депо желчи» для пищеварения.

Таким образом, нормальное функционирование желчного пузыря, желчных протоков и сфинктера Одди обеспечивается тесной взаимосвязью нервных сплетений, находящихся в билиарном тракте и проксимальным отделом желудочно-кишечного тракта совместно с гастроинтестинальными гормонами.

Дисфункции билиарного тракта наблюдаются при расстройствах нейрогуморальных регуляторных механизмов. Нередко дисфункции билиарного тракта являются следствием невроза, возникают у детей со множественными очагами вторичной инфекции, при лямблиозе, глистной инвазии, после перенесенного вирусного гепатита, дизентерии, при неправильном режиме

дня (малоподвижный образ жизни, переутомление в школе), нарушенном режиме питания (нерегулярные или редкие приемы пищи с большими интервалами), насильственном кормлении, конфликтных ситуациях в школе, семье [1,4,5,7].

Дисфункции билиарного тракта согласно международной классификации подразделяют на два типа: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди [3,8]. Различают первичные и вторичные дисфункции билиарного тракта. К первичным билиарным дисфункциям относятся состояния, в основе которых лежат функциональные нарушения желчевыделительной системы на почве расстройства нейрогуморальных и нейрорегуляторных механизмов, обуславливающие нарушения оттока желчи и/или панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий [6,7,15].

Вторичные дисфункции билиарного тракта сочетаются с органическими изменениями желчного пузыря, сфинктера Одди или возникают рефлекторно при различных заболеваниях органов брюшной полости [6,7,12,13,14]. Типичными клиническими симптомами *дисфункций желчного пузыря* являются боли в области правого подреберья острые или тупые связанные с приемом пищи, физической нагрузкой, эмоциональным (стрессовым) напряжением, а также тяжесть в указанной зоне, тошнота (редко – рвота), горечь во рту.

Диагностика дисфункций желчного пузыря проводится на основании функциональных тестов во время ультразвукового исследования (УЗИ) или рентгенографии (холецистография).

Традиционно выделяют *гипомоторные* (гипокинетические) и *гипермоторные* (гиперкинетические) дискинезии. Диагностическим критерием их дифференцирования является характер сокращения поперечника или расчетного объема желчного пузыря после стимулятора. Нормальными показателями считается сокращение поперечника желчного пузыря на 1/2, а объема – на 35-65%. Использование терминов гипотоническая/ гипертони-

ческая дискинезия не рекомендуется, т.к. тонус сфинктерного аппарата при этом не определяется.

Дисфункции сфинктера Одди характеризуются нарушением моторной и эвакуаторной функции желчного пузыря и желчных протоков. Для *гипотонической формы* характерны ноющие, тупые боли в области правого подреберья или вокруг пупка при отсутствии повышения температуры. Для *гипертонической формы* характерны кратковременные приступы болей с локализацией в области правого подреберья или вокруг пупка при отсутствии повышения температуры. Диагноз ставится на основании манометрического исследования сфинктера Одди. Нарушения тонуса сфинктера Одди обычно сочетаются с дисфункцией желчного пузыря.

Для исключения органической патологии печени, желчевыводящей системы и поджелудочной железы изучают копрограмму, проводят исследование функции печени, определение уровня панкреатических ферментов в крови, гастродуоденоскопию, исследование кала на яйца гельминтов и цисты лямблий.

Лечение. Лечение билиарных дисфункций у детей зависит от формы дисфункции билиарного тракта.

1. Гиперкинетическая форма дисфункции билиарного тракта:

- седативные препараты (бром, валериана, транквилизаторы);
- желчегонные препараты: гепабене, хофитол;
- спазмолитические препараты: дюспаталин, одестон, папаверин, но-шпа.

Тюбаж (метод слепого зондирования) не показан.

При выявлении с помощью УЗИ или холецистографии перегибов, перетяжек желчного пузыря спазмолитические препараты назначают повторными курсами по 10-14 дней в месяц в течение 3-4 месяцев. В дальнейшем по показаниям — двухнедельный курс в квартал.

2. Гипокинетическая форма дисфункции билиарного тракта:

- нейротропные средства, стимулирующего действия (кофеин, свежесваренный чай);

- тюбажи по Демьянову 2-3 раза в неделю (на курс 10-12 процедур), сочетающиеся с приемом холеретиков (хофитол, гепабене, ЛИВ-52, аллохол, хологон, холензим) по 2 недели в месяц в течение 6 месяцев;
- лечебная физкультура тонизирующего типа с постепенным увеличением нагрузки;
- физиотерапевтические процедуры;
- витамины В1, В6, С, А, Е.

Холеретические средства усиливают образование желчи, раздражают её. Основными их представителями являются: *хофитол, гепабене, ЛИВ-52, холензим, аллохол, хологон, галстена, гепатофальк*. К синтетическим холеретическим препаратам относятся: *оксифенамид, циквалон, никодин*.

Холекинетические средства повышают тонус и вызывают сокращение желчного пузыря, поэтому противопоказаны при желчнокаменной болезни. К основным холекинетическим средствам относятся: *сульфат магния, сорбит, ксилит, маннит, минеральные воды*.

Основными видами **физиотерапевтического лечения**, которое применяется при дисфункциях билиарного тракта, являются: электрофорез новокаина, серноокислой магнезии, папаверина; ультразвук, диатермия, индуктотермия, аппликации парафина или озокерита. ЛФК назначается после снятия явлений обострения.

Лечебные мероприятия при дисфункции желчного пузыря.

Диета. При *гиперкинетической дискинезии* рекомендуется 4–5-кратный прием пищи; ограничение или исключение продуктов, вызывающих сокращение желчного пузыря: жирных продуктов (сало, свинина), пирожных, тортов, других изделий из жирного теста, сливок, сметаны, яиц всмятку, шоколада, какао, кофе, крепких бульонов, копченостей, газированных напитков, пива. Не рекомендуются холодные продукты, т.к. вызывают спазм желчных путей.

При *гипокинетической дискинезии* исключаются жареные животные жиры; рекомендуется включать в рацион хлеб с отрубями

или черный ржаной хлеб, в большом количестве фрукты и овощи, растительное и сливочное масло, сливки, сметану, яйца всмятку.

Желчегонные средства:

При *гиперкинетической дискинезии* назначаются холеспазмолитики:

- *одестон (гимекромон)* – усиливает образование и отделение желчи, оказывает избирательное действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, что способствует хорошему оттоку желчи из печени и желчных путей. Преимуществом одестона является отсутствие влияния на гладкую мускулатуру сосудов и кишечника. Суточная доза для детей от 5 до 10 лет – 300 мг (по 1/2 табл. 3 раза в день за 30 мин до приема пищи), для детей 10-14 лет – 600 мг/сутки (по 1 табл. 3 раза в день), курс лечения до 3-х недель;
- миотропные спазмолитики (*дюспаталин, но-шпа, галидор, папаверин, дицетел, метеоспазмил*) коротким курсом, т. к. они не обладают селективным действием на сфинктеры, а воздействуют и на кишечник.

При *гипокинетической дискинезии* применяются холецистокинетики:

- 10-25% раствор *магния сульфата* по 1-2 чайной, десертной, столовой ложки (в зависимости от возраста) 3 раза в день;
- 10% раствор *сорбита (ксилита)* по 20-50 мл 2 раза в день;
- тюбажи по Демьянову (слепое зондирование) с сульфатом магния (0,2-0,4 г/кг, развести в 100 мл теплой воды), ксилитом (0,5 г/кг в 100-200 мл воды), растительным маслом (15-30 мл на прием), свекольным соком (50-100 мл), соком черной редьки (15-30 мл с медом или сахаром), минеральной водой средней минерализации (разовая доза в мл = 10хп, где п – возраст в годах); проводятся 2-3 раза в неделю.

Применяются *гепатопротективные средства*, обладающие также желчегонным эффектом:

Хофитол – препарат растительного происхождения из листьев артишока. Препарат оказывает антисептическое, антитоксическое, противовоспалительное, спазмолитическое, желчегонное, антиоксидантное и иммуностимулирующее действие за счет содержания биологически активных веществ – биогенных аминов и углеводов, биофлавоноидов, терпеноидов, витаминов, микроэлементов. Составными частями хофитола являются кофеоловая и хинная кислоты, флавоноиды и секвитерпенлактон. Хофитол снижает уровень холестерина за счет усиления холеретического действия и снижения его внутривнутрипеченочного синтеза. Являясь холеретическим препаратом, он стимулирует желчеотделение и ослабляет литогенные свойства желчи, что снижает риск развития холелитиаза. Хофитол защищает печеночные клетки, укрепляет мембрану гепатоцита за счет антиоксидантного действия, стимулирует антитоксическую функцию печени, улучшает жировой и углеводный обмен, улучшает аппетит. Препарат способствует устранению воспалительных и застойных явлений в ткани печени и желчевыводящих путях. Препарат назначается по 1-2 таблетки (в зависимости от возраста) 3 раза в сутки за 15-20 минут до еды.

Гепабене – препарат растительного происхождения из расторопши пятнистой и дымянки лекарственной, содержащий алкалоид фумарин, оказывающий желчегонное действие и нормализующий моторно-эвакуаторную функцию билиарных путей, тонус сфинктера Одди. Назначается младшим детям - по 1 капс. 2 раза в день, старшим детям - по 1 капс. 3 раза в день, до 3 недель; используется у детей старше 5 лет как в монотерапии, так и в комплексном лечении.

ЛИВ-52 – препарат, содержащий экстракты трав и улучшающий моторику ЖКТ, желчеотделение и аппетит; назначается детям по 5-20 капель 3 раза в день или по 1-2 таблетки 2-3 раза в день на 2-3 недели.

Галстена – гомеопатический препарат, обладающий комплексным действием на гепатобилиарную систему (спазмолити-

ческое, противовоспалительное, холеретическое действие); назначается по 5-10 капель в зависимости от возраста до 3 недель.

Гепатофальк — препарат из экстрактов расторопши, чистотела и турмерика, применяется по 1-2 капсулы 3 раза в сутки до 3 недель.

Физиотерапия. При *гипомоторной дискинезии*: СМТ-форез сорбита, ультразвук низкой интенсивности, электрофорез прозерина. При *гипермоторной дискинезии*: электрофорез сульфата магния, ультразвук высокой интенсивности, парафиновые или озокеритовые аппликации, грязелечение.

Важным является лечение заболеваний, на фоне которых развились дисфункции желчного пузыря: гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника и другие, а так же *нормализация психо-эмоционального состояния*.

Минеральные воды средней минерализации (сульфатно-натриевые и сульфатно-магниевые) — Эссентуки 17, Славяновская, Смирновская, Боржоми, Арзни — комнатной температуры, 3 раза в день за 45-60 минут до еды, курсом до 3-4 недель.

Лечебные мероприятия при дисфункции сфинктера Одди.

Диета. Исключаются плохо переносимые продукты, употребление которых вызывает появление боли, диспепсии. Ограничиваются (но не полностью исключаются) жареные животные жиры. Рекомендуются регулярный 4-6 кратный прием пищи, добавление в пищевой рацион пищевых волокон или пищевых добавок (отруби и др.). При этом овощи, фрукты, травы лучше использовать термически обработанными (отварные, запеченные). Отруби могут применяться в виде готовых продуктов (каша, хлеб) или отдельно. При ожирении медленное снижение массы тела.

Консервативное медикаментозное лечение. Снятие спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди. С этой целью могут использоваться препараты, обладающие спазмолитическим эффектом: *одестон, дюспаталин, но-шпа, папаверин, мебеверин, дицетел* и др.

Ликвидация избыточного бактериального роста в тонкой кишке, т.к. основным патогенетическим механизмом развития дуоденальной гипертензии является избыточное содержание жидкости и газа в просвете двенадцатиперстной кишки в результате бродильно-гнилостных процессов, обусловленных микробной контаминацией.

Лечение гастроэнтерологических заболеваний, способствующих развитию дисфункции сфинктера Одди (функциональной диспепсии, хронического гастродуоденита и других).

Коррекция процессов пищеварения. Проводится при наличии патологических изменений в копрограмме. Предпочтение следует отдавать микросферическим ферментам (**креон, панцитрат**), которые назначаются в суточной дозе 1000-2000 единиц активности липазы на килограмм массы тела в 3-4 приема. У детей старшего возраста могут использоваться ферменты, выпускаемые в форме таблеток, покрытых оболочкой (**панкреатин, мезим-форте**). Ферментные препараты принимаются во время или сразу после еды в течение 10-12 дней.

Лечение дисфункций билиарного тракта проводится прерывистыми курсами (по 2 недели в месяц), чередуя желчегонные препараты, общей продолжительностью 3 месяца при отсутствии деформаций желчного пузыря и не менее 6 месяцев при выявлении деформаций желчного пузыря в виде перегибов и/или перетяжек. Затем, при отсутствии клинических проявлений заболевания, целесообразно проводить один двухнедельный курс лечения в квартал в течение 2-3 лет. При наличии билиарного сладжа первый непрерывный курс лечения желчегонными препаратами проводится в течение 4-х недель с последующим переходом к прерывистым курсам желчегонной терапии. При этом целесообразно проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря 2 раза в год в течение 2-3 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антропов Ю.Ф. Невротическая депрессия у детей раннего возраста. В кн.: *Детская гастроэнтерология. Сборник материалов 8-й конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. 2001; 29-34.
2. Баранов А.А., Шиялев Р.Р., Чемоданов В.В. и соавт. *Диагностические программы при различных заболеваниях и физиологические нормы детского организма*. Иваново. 1997; 83.
3. *Международный бюллетень: гастроэнтерология*. 2001;5: 4.
4. Неудахин Е.В. Патогенетическая роль хронической стрессовой реакции в развитии абдоминальной патологии у детей. В кн.: *Детская гастроэнтерология. Сборник материалов 8-й конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. 2001; 10-12.
5. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: критерии диагностики и коррекции. *Consilium medicum. Приложение. Педиатрия*. 2002;1: 23-24.
6. *Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии: Практическое руководство*. Под ред. А.И. Хавкина, С.В. Бельмера, Г.В. Вольнец, Н.С. Жихаревой М. 2001; 24.
7. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Жихарева Н.С., Осипова Э.К. Лечение билиарных дисфункций у детей. *Русский медицинский журнал*. 2002; 10 (18, 162): 839-841.
8. Эйберман А.С. Проект стандартов диагностики и лечения функциональных нарушений органов пищеварения у детей. *Русский медицинский журнал*. 2003; 11 (3, 175). Специальный выпуск. «Детская гастроэнтерология и нутрициология». *Материалы X Юбилейного Конгресса детских гастроэнтерологов России*. 46-51.
9. Crawford JM., Gollan GL. *Transcellular transport of organic anions in hepatocytes: still a long way to go*. *Hepatology* 1991;14:192.
10. Cullingford G., Davidson B., Dooley J. et al. *Case report: hepatolithiasis associated with anomalous biliary anatomy and a vascular compression*. *H.P.B.Surg.* 1991;3:129.
11. Hofmann A.F. *Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans*. *Hepatology* 1990;12:17.
12. Hopman WPM., Jansen JBMJ., Rosenbusch G. et al. *Role of cholecystokinin and the cholinergic system in intestinal stimulation of gallbladder contraction in man*. *J. Hepatology* 1990; 11:261.
13. Lundgren O., Svanvik J., Jivegard L. *Enteric nervous system ii. Physiology and pathophysiologie of the gallbladder*. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34:284.
14. Meier P.J. *The bile salt secretory polarity of hepatocytes*. *J. Hepatol.* 1989;9:124.
15. Shiffman M.L, Sugtrman H.J., Moore E.W. *Human gallbladder mucosal function*. *Gastroenterology* 1990;99:1452.

Глава 12. ЗНАЧЕНИЕ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Терминология. *Псевдоаллергическая реакция* — это патологический процесс, по клиническим проявлениям похожий на аллергию, но не имеющий иммунологической стадии развития, тогда как последующие две стадии — освобождения (образования) медиаторов (*патохимическая*) и стадия клинических симптомов (*патофизиологическая*) — при псевдоаллергии и истинной аллергии совпадают.

Термин *псевдоаллергия* тесно связан с другим понятием — *неспецифическая гиперчувствительность*. Наличие последней является характерной особенностью больных с аллергическими заболеваниями. Например, бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, ингаляцией лакокрасочных материалов и т.д.; обострение атопического дерматита при стрессе, использовании deterгентов; крапивница, связанная со стрессовой ситуацией и т.д. Все эти и многие другие ситуации подходят под общепринятое определение псевдоаллергии. Вместе с тем, столь широкое понимание псевдоаллергических реакций в реальной клинической практике не имеет смысла.

Несмотря на довольно ограниченные научные данные по проблеме псевдоаллергических реакций, при определении этого понятия вероятно надо подразумевать не только развитие патохимической стадии аллергической реакции, минуя иммунологическую, но и вполне определенные клинические проявления: *анафилаксия, крапивница/ангиоотек, бронхиальная астма*. Необходимо подчеркнуть, что наиболее часто псевдоаллергические реакции в педиатрии рассматриваются в рамках пищевой intolerance, клинические симптомы которой соответствуют перечисленным нозологиям. Аналогичная ситуация возникает и в случае псевдоаллергических реакций на фармакологические препараты, которые являются одним из типов побочного действия лекарственных средств. В трактовку термина «*псевдоаллергические реакции*» при различных нозологиях ведущие специали-

сты вкладывают различный смысл. В целом, в качестве индукторов псевдоаллергических реакций для крапивницы/ангиотека и анафилаксии рассматривают пищевые добавки и лекарственные средства; бронхиальной астмы – нестероидные противовоспалительные препараты. Необходимо подчеркнуть, что значение псевдоаллергических реакций, обусловленных пищевыми добавками у больных атопическим дерматитом и различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта достаточно спорно [13]. Большинство исследователей относят обострения этих заболеваний, несмотря на их соответствие определению «псевдоаллергия» к неспецифической гиперчувствительности.

Накопленные к настоящему времени научные данные обосновывают критерии, придающие интерпретации термина «псевдоаллергическая реакция» клиническую целесообразность:

1. Предполагаемое присутствие патохимической и патофизиологической стадий, соответствующих аллергической реакции, при отсутствии иммунологической.
2. Наличие симптомов типичных для аллергического заболевания (анафилаксия, крапивница/ангиотек, бронхиальная астма).
3. Возникновение клинических манифестаций под действием определенного субстрата, не являющегося специфическим аллергеном.
4. Факторы, вызывающие симптомы, не являются неспецифическими триггерами, индуцирующими реакцию у большинства больных с аллергическими заболеваниями.

Безусловно, последние 2 критерия не могут считаться абсолютными, однако соответствуют смыслу, который вкладывают в понятие «псевдоаллергическая реакция» клиницисты.

Анафилаксия – тяжелая аллергическая реакция, которая возникает внезапно и может явиться причиной смерти. ВОЗ рекомендует использовать термин **неаллергическая анафилаксия** и избегать понятия анафилактоидная реакция. При **аллергической анафилаксии** задействованы различные иммунологические ме-

ханизмы, тогда как в случае неиммунной анафилаксии эти механизмы не участвуют. **Неиммунная анафилаксия** возможна при воздействии различных пищевых добавок, лекарственных препаратов и представляется одним из вариантов проявления псевдоаллергических реакций. Диагностика анафилаксии к пищевым добавкам исключительно сложна и требует доказательства с использованием двойного-слепого плацебо-контролируемого тестирования, что в педиатрической практике практически невыполнимо. У взрослых описаны анафилактоидные реакции к сульфитам, нитратам, глутамату натрия – «синдром китайского ресторана» и ряду других соединений [2].

Патогенез и клинические проявления псевдоаллергических реакций. В настоящее время условно выделяют 4 основных механизма псевдоаллергических реакций, а именно, прямой (неспецифический) выход гистамина, прямая активация системы комплемента, увеличение продукции цистеинил-лейкотриенов из эйкозаноидов из арахидоновой кислоты и ингибирование деградации брадикинина.

Интолерантность к гистамину возникает при нарушениях равновесия между гистамином, поступившим энтеральным путем или высвободившимся из эффекторных клеток, и его метаболизмом. Основной фермент, ответственный за внеклеточный метаболизм гистамина, *диаминоксидаза*. Механизм прямого высвобождения гистамина в случае псевдоаллергических реакций, в частности при введении лекарственного препарата, плохо понятен. В большинстве случаев рассматривается прямое нецитостатическое высвобождение гистамина (экзоцитоз), однако описан прямой цитостатический эффект. Нарушение метаболизма гистамина, развившееся при снижении активности *диаминоксидазы*, и возникающий в результате избыток гистамина может вызвать многочисленные симптомы, клинически сходные с аллергическими реакциями, в том числе крапивницу. Могут развиваться и другие симптомы – диарея, головная боль, заложенность носа, бронхообструкция, гипотония, аритмия. Приблизительно 1% в

популяции страдает непереносимостью гистамина. Уменьшение активности диаминооксидазы выявлено у пациентов с хронической крапивницей и в определенной степени восстанавливается у больных, придерживающихся диеты, не содержащей гистамина и гистаминолибераторов [9].

Многочисленные бактерии и некоторые грибы имеют высокую активность *гистидиндекарбоксилазы*, что ведет к формированию гистамина из гистидина, который генерируется при аутолитических или бактериальных процессах. Поэтому, высокие концентрации гистамина найдены, главным образом, в продуктах микробного брожения, типа выдержанного сыра, квашеной капусты, вина, обработанного мяса, а также испорченной пищи. Некоторые продукты (клубника, помидоры, ананас, цитрусовые), несмотря на низкое содержание гистамина, могут вызывать прямое высвобождение гистамина из тучных клеток без участия IgE, что также приводит к образованию уртикарий. К хорошо известным псевдоаллергическим реакциям относится и отравление испорченной рыбой семейства скумбриевых (тунец, скумбрия, макрель), в мышечной ткани которой в большом количестве содержится гистидин, метаболизируемый при неправильном хранении в гистамин. Проявляется крапивницей/ангиоотекотом, болями в животе, диареей.

Механизмы непереносимости аспирина связаны с метаболизмом арахидоновой кислоты, что отражается в блокировании циклооксигеназного и активации липоксигеназного путей. В результате происходит избыточный синтез лейкотриенов (ЛТ), в частности цистеинил-лейкотриенов (C4, D4, E4) – мощных провоспалительных медиаторов, вызывающих сильный спазм гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, отек слизистых, повышение секреции, эозинофильную инфильтрацию. Необходимо отметить, что существует 2 изофермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 функционирует в обычных условиях, способствуя образованию из арахидоновой кислоты простагландинов, необходимых для выполнения физиологических функций

организма (цитопротекторное воздействие на слизистую оболочку желудка, функциональную активность тромбоцитов, микроциркуляторный кровоток и др.). ЦОГ-2 образуется преимущественно при воспалительных процессах. Аспирин и большинство нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) блокируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Любой НПВС с ингибиторной активностью к ЦОГ-1, может индуцировать приступ бронхиальной астмы. Механизм развития гиперчувствительности к аспирину, в первую очередь, связан с блокадой активности ЦОГ-1. Необходимо отметить, что чрезмерная продукция цистеинил-лейкотриенов тучными клетками и эозинофилами может являться следствием мутаций гена ЛТС4-синтазы, что ведет к повышенному синтезу лейкотриена С4. Атопия является важным фактором риска непереносимости НПВС. Пациенты с IgE-опосредованными заболеваниями составляют 80% среди больных, интолерантных к аспирину.

Активация комплемента может клинически проявляться развитием псевдоаллергических реакций. Результатом активации каскада реакций системы комплемента является продукция анафилатоксинов С3а, С4а и С5а, которые, в дополнение к индукции гистаминолиберации тучными клетками, оказывают выраженные эффекты на кровеносные сосуды, вызывая сокращение гладкой мускулатуры и увеличение сосудистой проницаемости, усиление агрегации тромбоцитов и местных воспалительных процессов. Биологические эффекты анафилатоксина С5а приблизительно в 100 раз сильнее, чем С3а, и в 1000 раз, чем С4а. Поскольку анафилатоксины вызывают выход гистамина и ряд других биологических эффектов, клинические признаки псевдоаллергических реакций, связанных с активацией системы комплемента, достаточно близки с таковыми при IgE-опосредованных реакциях [6].

Активация кинин-калликреиновой системы клинически может проявляться псевдоаллергическими реакциями и, прежде всего, развитием ангиоотека. При этом происходит повышение

продукции брадикинина из кининогена. Брадикинин метаболизируется *карбоксипептидазой N* и ангиотензин-превращающим ферментом. Брадикинин увеличивает сосудистую проницаемость, сокращает гладкую мускулатуру, усиливает болевую чувствительность.

Безусловно, в подавляющем большинстве ситуаций, наряду с ведущим механизмом псевдоаллергической реакции задействованы и другие. Вместе с тем, именно выделение ключевого медиатора позволяет предположить диагноз псевдоаллергической реакции.

В клинической практике врач может столкнуться с псевдоаллергическими реакциями во множестве ситуаций, и каждая из них требует определенного дифференциально-диагностического поиска: пищевая интолерантность, острая крапивница/ангиоотек, обострение хронической крапивницы, анафилаксия, в том числе и во время оперативного вмешательства, бронхообструктивный синдром, побочное действие лекарственных препаратов.

Псевдоаллергические реакции, проявляющиеся в виде *острой крапивницы*, могут развиваться вследствие употребления продуктов, богатых гистамином или другими вазоактивными аминами; продуктов, содержащих субстанции, способные вызывать либерацию гистамина; приема ряда лекарственных препаратов. В течение последних двух десятилетий значительно увеличилось количество детей с острой крапивницей, связанной с псевдоаллергическими реакциями на пищевые продукты, содержащие широкий спектр ингредиентов – пищевых добавок, которые выполняют многочисленные технические функции. Наиболее часто среди них индукторами крапивницы являются тартразин, салициловая кислота, бутилгидроксианизол/бутилгидрокситолуен, бензоат натрия, глутамат натрия.

Тартразин – широко используемый в пищевой и фармакологической промышленности краситель, является реагентом, вызывающим существенную деструкцию цистеина и цистина. Впервые крапивница, связанная с употреблением тартразина,

была описана в 1957 году. Предполагаемая частота уртикарных реакций на тартразина составляет порядка 5-10% от общего числа больных крапивницей. Описан синдром Мелкерссона-Розенталя (сочетание рецидивирующего ангиоотека лица, трещин языка и возможного поражения лицевого нерва), который индуцируется тартразином и/или бензоатом натрия и исчезает при соблюдении элиминационной диеты. Установлено наличие перекрестных реакций на сульфиты и тартразин.

Гиперчувствительность к *бутилгидроксианизолу/бутилгидрокситолуену*, которые являются антиоксидантами и добавляются в продукты, содержащие масло или жиры, выявляется у 6-10% пациентов с хронической крапивницей.

В случае подозрения на крапивницу, связанную с пищевыми добавками, у взрослых проводятся пероральные провокационные пробы. В педиатрической практике при постановке данного диагноза ориентируются исключительно на данные анамнеза, свидетельствующие об употреблении соответствующих продуктов. Диагноз острой крапивницы, связанной с псевдоаллергической реакцией на лекарственный препарат, обсуждается, прежде всего, в трех случаях: антибиотикотерапии; у пациентов с intolerантностью к аспирину и нестероидным противовоспалительным средствам; при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Среди детей, у которых отмечалось развитие реакции немедленного типа в виде крапивницы с наличием или отсутствием ангиоотека при приеме бета-лактамов антибиотиков на фоне инфекции, IgE-опосредованная аллергия доказана менее чем у 10% пациентов [11]. У 90% детей с негативными результатами тестов, повторный прием лекарства, вызвавшего первоначальную реакцию, вне периода инфекционного заболевания не вызывает клинических проявлений. Таким образом, можно предположить, что большинство детей с побочными реакциями на бета-лактамы антибиотиков страдают псевдоаллергическими реакциями. У некоторых детей крапивница развивается на антибиотики разных групп, что также подчеркива-

ет не-IgE-медируемый характер реакций. Патофизиология псевдоаллергических реакций неясна. Они отмечаются у детей с лихорадкой, инфекциями, воспалительным синдромом. По-видимому, для запуска симптомов необходимы два фактора: воспалительный синдром и лекарственный препарат. Если присутствует только один фактор, реакции не отмечается. Так, прием лекарственного препарата обычно хорошо переносится, если нет воспаления, которое запускает реакцию немедленного типа. Появление новой инфекции не сопровождается крапивницей, если не проводится терапия соответствующим препаратом.

Интерпретация понятия псевдоаллергия в отношении *хронических крапивниц* достаточно сложна в связи с особенностями патогенеза и диагностики данного заболевания. Причины хронической крапивницы обнаруживаются только в 20-25% всех случаев, из них на долю IgE-опосредованных реакций приходится приблизительно 1/3. Безусловно, оставшиеся случаи хронической крапивницы нельзя интерпретировать как псевдоаллергические реакции. В настоящее время под понятием псевдоаллергических реакций у больных с хронической крапивницей рассматриваются только те ситуации, когда реакции возникают на употребление продуктов, содержащих высокие концентрации гистамина и гистаминолибераторы, прежде всего, пищевые добавки. Пищевые добавки являются причиной не более 5% случаев хронической крапивницы, а среди детей только в 2,6% случаев [16]. Henz B. et al. [7] напротив, показали, что большинство случаев хронической крапивницы были не идиопатическими, а связанными с пищей. У 73% пациентов, находящихся на диете с исключением консервантов, красителей и натуральных «псевдоаллергенов» отмечалась ремиссия больше 6 месяцев, по сравнению с 24% детей со спонтанной ремиссией. Provocationные пробы показали, что 18% пациентов реагируют на красители и консерванты, 71% реагирует на томатную пасту. В последующем исследовании Zuberbier et al. [20] сделали вывод, что вещества с низкой молекулярной массой (салицилаты, ги-

стамин, альдегиды и кетоны) чаще вызывают реакции. Для диагностики псевдоаллергических реакций у больных с крапивницами используется достаточно сложный алгоритм, суть которого заключается в использовании на I этапе 4-х недельной диеты с низким содержанием продуктов, способных вызвать данные реакции (табл. 12.1). В дальнейшем при эффективности данной диеты проводится провокационная проба [13].

Таблица 12.1. Пример диеты с низким содержанием «псевдоаллергенов» [13]

Основное исключение: все продукты, содержащие ароматизаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты		
<i>Продукты</i>	<i>Разрешено</i>	<i>Запрещено</i>
Основные пищевые продукты	Хлеб и рулеты без стабилизаторов, манка, просо, картофель, рис, макаронные изделия из твердой пшеницы (без яиц), рисовые вафли	Все другие продукты (макаронные изделия, торты)
Жиры	Сливочное масло, растительное масло	Все другие жиры (маргарин, майонез)
Молочные продукты	Свежее молоко, свежие сливки, творог, натуральный йогурт, сливочный сыр	Все другие молочные продукты
Животные продукты	Свежее мясо, свежий мясной фарш, холодное мясо	Все приготавливаемые животные продукты, яйца, рыба, ракообразные
Овощи	Все овощи запрещены, за исключением салата, моркови, цукини, брюссельской капусты, белокочанной капусты, китайской капусты, брокколи, спаржи	Артишок, горох, грибы, ревень, шпинат, томаты и продукты из томатов, оливки, перец
Фрукты	–	Все фрукты и продукты из фруктов
Специи	Соль, сахар, лук, шнит-лук	Все другие специи, чеснок, травы
Сладости	–	Все сладости, включая жевательную резинку и заменители сахара
Напитки	Молоко, минеральная вода, кофе, черный чай (не ароматизированный)	Все другие напитки, включая травяные чаи и алкоголь
Хлебная начинка	Мед и продукты перечисленные выше	Все не упомянутые хлебные начинки

Для больных бронхиальной астмой представляются актуальными псевдоаллергические реакции, связанные, прежде всего, с аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами. Непереносимость аспирина была описана в 1901 году Hirschberg и клинически проявляется приступом бронхиальной астмы, полипозом носа, повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (аспириновая триада), у ряда больных возникает крапивница (аспириновая тетрада). Возможна изолированная манифестация одного из заболеваний при употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов. У детей риск развития реакций выше для аспирина и ибупрофена и ниже для парацетамола. Все дети с интолерантностью к парацетамолу также не переносят аспирин и ибупрофен. В противоположность, большинство детей с непереносимостью последних устойчивы к парацетамолу. Факторами риска развития непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов является наличие атопии и возраст 8 лет и старше [12]. Салицилаты широко используются как консерванты, предотвращающие брожение, и добавляются в овощные и фруктовые консервы и вина. Повышенный уровень салициловой кислоты обнаруживается и в некоторых природных продуктах (малина, клубника и черная смородина).

При необходимости назначения НПВС препаратами выбора у больных с аспириновой непереносимостью являются селективные блокаторы ЦОГ-2, которые в значительно меньшей степени влияют на синтез лейкотриенов. Отсутствие интолерантности к этим препаратам показано в ряде исследований у больных с аспириновой непереносимостью [17]. Кроме того, патогенетически обосновано назначение в качестве базисной терапии детей с бронхиальной астмой, имеющих гиперчувствительность к аспирину, селективных блокаторов рецепторов к цистеинил-лейкотриенам (*монтелукаст*).

Среди псевдоаллергенов, имеющих значение у больных бронхиальной астмой, необходимо отметить сульфиты, которые мо-

гут использоваться как пищевые добавки или входить в состав ряда препаратов. **Сульфиты** обладают антиоксидантными, бактерицидными и противогрибковыми свойствами. Их добавляют в вина для предупреждения ферментации, в консервированные и замороженные фрукты, мясо, морепродукты, джемы, сухофрукты. Сульфиты способны вызывать кожные проявления, бронхоспазм и анафилаксию. Известно множество случаев развития аллергической реакции со смертельным исходом при инъекции, ингаляции или приеме внутрь сульфитсодержащих препаратов у людей с гиперчувствительностью к ним. В большинстве сообщений при гиперчувствительности к сульфитам, указывается на отсутствие реактин-зависимых реакций. Показано, что воздействие метабисульфита натрия *in vitro* на лейкоциты периферической крови больных с интолерантностью к сульфитам приводит к высвобождению лейкотриенов [4]. Реакции гиперчувствительности к сульфитам сопровождаются стимуляцией парасимпатической системы, что проявляется в гипотензии, зуде, крапивнице, отеках Квинке и гастроинтестинальных симптомах. Для предотвращения реакции на сульфиты рекомендуется не допускать ежедневного их потребления свыше 0,7 мг (в пересчете на диоксид серы) на один килограмм массы тела.

Искусственные сахара и, прежде всего **аспартам**, также описаны как возможные агенты, вызывающие аллергические реакции.

Побочные действия лекарственных препаратов могут быть классифицированы как предсказуемые (тип А) или непредсказуемые (тип В). Псевдоаллергические реакции относятся к непредсказуемым побочным реакциям на лекарственные препараты, в эту же категорию включены лекарственная интолерантность, лекарственная идиосинкразия, лекарственная аллергия. Непредсказуемые реакции, по определению, не зависят от дозы, не связаны с фармакологическим действием препарата, и происходят только у предрасположенных людей. Вместе с тем, в общепринятом понимании псевдоаллергические реакции являются дозозависимыми.

Псевдоаллергические реакции, как проявление побочного действия лекарственных препаратов, связаны с активацией и высвобождением медиаторов из тучных клеток под действие фармакологических средств и являются немедленными реакциями, клинически проявляющимися сходно с IgE-опосредуемыми заболеваниями, однако специфические IgE у больных не обнаруживаются. Высвобождение медиаторов происходит без предшествующей сенсибилизации, образования специфических IgE-антител или формирования комплекса антиген-антитело на мембране тучной клетки, базофила. Реакция является немедленной и часто достаточно серьезной. Поскольку нет периода сенсибилизации, то реакция может произойти при первом введении препарата. Реакции могут возникать при введении малых доз препарата. Псевдоаллергические реакции возникают на введение различных групп лекарственных средств, таких как опиаты, плазмозамещающие средства (декстраны), полипептиды (полимиксин В, АКТГ), рентгенконтрастные вещества, ванкомицин, наполнители (Cremophor EL) и другие. Необходимо отметить, что ряд препаратов способен наряду с псевдоаллергическими реакциями вызывать и **иммунные реакции**. Например, декстраны могут индуцировать синтез специфических IgG, которые создают комплекс с антигеном (макромолекулы декстрана), что ведет к активации комплемента.

Кроме того, выделяют понятия: «лекарственная идиосинкразия» и «лекарственная непереносимость». **Лекарственная идиосинкразия** – побочный эффект препарата, который не может быть объяснен их известным фармакологическим действием, и происходят только у небольшой доли субъектов в популяции (например лекарственно-индуцированный гемолиз у лиц с наследственной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лекарственная непереносимость определяется как наличие у субъекта более низкого порога для естественного эффекта фармакологического препарата.

Постановка диагноза псевдоаллергической реакции на лекарственные средства достаточно сложна и базируется на дан-

ных анамнеза, соответствующей клинической картине, исключении иммунного генеза заболевания. Несмотря на то, что многие лекарственные препараты могут вызвать псевдоаллергические реакции, подавляющее их большинство связано только с ограниченными группами препаратов (например, ингибиторы ЦОГ или ангиотензин-превращающего фермента) и с этой точки зрения можно говорить об определенной предсказуемости развития симптомов.

К сожалению, до настоящего времени не существует объективного лабораторного теста, позволяющего доказать/предсказать псевдоаллергическую реакцию. Высвобождение гистамина можно показать, измеряя уровни гистамина в сыворотке крови немедленно после начала побочного действия препарата. В связи с тем, что период полужизни гистамина составляет 5-10 минут, то на практике оценить его уровень обычно не возможно. *In vitro* лекарственные препараты, вызывающие псевдоаллергическую реакцию спонтанно, в большинстве случаев не вызывают высвобождение медиаторов из базофилов. Роль теста дегрануляции базофилов в диагностике псевдоаллергических реакций до настоящего времени не установлена, однако базофилы больных с интолерантностью к нестероидным противовоспалительным препаратам демонстрируют повышенную реактивность в ходе выполнения этого теста [10].

Гиперосмолярные препараты (рентгенконтрастные вещества, коллоидные растворы, гиперосмолярный маннитол) могут вызывать псевдоаллергические реакции за счет прямого высвобождения гистамина непосредственно в сосудистом русле. Кроме того, рентгенконтрастные препараты вызывают активацию компонентов системы комплемента, что обуславливает развитие симптомов. Пациенты с наличием IgE-опосредованных реакций имеют более высокую вероятность возникновения псевдоаллергических реакций, вызванных рентгенконтрастными веществами. Реакции могут появляться уже при введении 1-2 мл контраста и могут прогрессировать от легких к жизнеугрожающим. Больные, ранее

имевшие неиммунные анафилактические реакции при введении рентгеноконтрастных средств, имеют повышенный риск повторных эпизодов, который составляет 16-44% при использовании гиперосмолярных растворов. Премедикация и применение низкоосмолярных рентгеноконтрастных средств позволяют снизить риск побочных реакций. Использование кортикостероидов и антигистаминных препаратов не предотвращает анафилаксию, однако, вероятно, может уменьшить выраженность псевдоаллергических реакций [18].

Опиаты и их аналоги — частая причина псевдоаллергических реакций. Эти соединения могут стимулировать выброс тучными клетками медиаторов без участия специфического иммунологического механизма. У таких пациентов может возникать генерализованный зуд и крапивница после применения наркотического анальгетика. Возможно умеренное затруднение дыхания. Вызванные приемом наркотического препарата псевдоаллергические реакции редко опасны для жизни. Результаты кожных тестов с опиатами трудно интерпретировать, потому что эти вещества вызывают высвобождение гистамина тучными клетками кожи у всех пациентов. В литературе имеется единственное сообщение о зарегистрированной IgE-опосредованной реакции на морфий. Интенсивность псевдоаллергической реакции может быть уменьшена предварительным введением антигистаминных препаратов.

Синдром красного человека (*red man syndrome*) представляет собой типичную псевдоаллергическую реакцию, возникающую за счет прямого высвобождения гистамина из тучных клеток под действием гликопептидных антибиотиков — **ванкомицина** и значительно реже **тейкопланина**. Этот синдром получил свое название от интенсивного покраснения и эритематозной макулопапулезной сыпи, возникающей сначала на шее пациента, кончиках ушей, лица и затем распространяющейся на грудь, спину, руки. Пациенты обычно жалуются на диффузное ощущение жара и зуда и общий дискомфорт. У них может развиваться головокруже-

ние, чувство тревоги, головная боль, ощущение холода, лихорадка и парестезия вокруг рта. В тяжелых случаях пациенты жалуются на боль в груди и затруднение дыхания. Чаще этот синдром возникает при введении первой дозы препарата. **Синдром красного человека** обычно не становится более тяжелым при последующем приеме препарата. Вместо этого, реакция уменьшается после первой дозы — тахифилаксия. Замечено уменьшение частоты и тяжести реакций в случае снижения дозы и скорости введения препарата. Необходимо подчеркнуть, что **ванкомицин** может вызвать и IgE-опосредованную анафилактическую реакцию [14].

К группе риска по возникновению псевдоаллергических реакций, связанных с прямым высвобождением гистамина, относятся больных **системным мастоцитозом**, у которых высока вероятность развития симптомов при введении наркотических анальгетиков и ванкомицина.

Прямая активация каскада системы комплемента вовлечена в псевдоаллергические реакции, вызванные растворителем **Cremonophor EL** (полиоксиэтилированное касторовое масло, неионный солюбилизатор и эмульгатор), который используется для растворения лекарственных соединений. **Cremonophor EL** — сложная смесь амфифильных молекул липидов, которые способны активировать комплемент [15]. В водноспиртовых растворах **Cremonophor EL** легко переводит в растворимую форму эфирные масла. С использованием **Cremonophor EL** могут быть приготовлены также водные растворы гидрофобных лекарственных препаратов (например, препаратов **миконазол, гексетидин, клотримазол, бензокаин**). Острые псевдоаллергические реакции вследствие использования **Cremonophor EL** были зарегистрированы при внутривенном введении **диазепама, витамина K1, циклоспорина и паклитаксела**.

Активация комплемента является наиболее вероятным механизмом развития псевдоаллергических реакций, вызванных **липосомами** [15]. Кроме того, активация комплемента имеет место у пациентов с острыми реакциями на внутривенное введение

моноклональных антител, таких как *муромонаб-CD3* и *ритуксимаб* (моноклональные антитела к CD20).

Особого внимания заслуживают псевдоаллергические реакции, возникающие во время оперативного вмешательства. Наиболее часто их возникновение связывают с блокаторами нейромышечной передачи, такими как сукцинилхолин, реже они развиваются при воздействии опиоидов, антибиотиков [8].

Ангионевротический отек, в развитии которого играет роль брадикинин, может быть результатом использования *иАПФ*. Частота встречаемости ангионевротического отека при употреблении данной группы препаратов составляет 0,1-0,2%. Обычно он развивается в течение первых 4-х недель терапии, но может возникнуть и после первого употребления препарата или через месяцы. При локализации ангиоотека в области лица/шеи возможна вероятность летального исхода. У некоторых больных симптомы могут исчезать, несмотря на продолжение лечения. Дифференциальный диагноз псевдоаллергического ангиоотека достаточно сложен и для его постановки необходимо исключение наследственного и приобретенного дефицита системы комплемента. Некоторые авторы относят к псевдоаллергическому ангиоотеку только ситуации, связанные с аспириновой непереносимостью, тогда как ситуация, связанная с использованием *иАПФ*, трактуется как ангионевротический отек, индуцированный *иАПФ* [5].

Лечение и профилактика. Самым эффективным способом предотвращения псевдоаллергических реакций на пищевые добавки является соблюдение элиминационной диеты. Это возможно только при полноценной маркировке продуктов питания, которая должна включать декларацию всех ингредиентов, входящих в состав продукта с расшифровкой пищевых добавок. В отношении лекарственной аллергии профилактика псевдоаллергических реакций возможна только у части больных, ранее имевших клинические проявления при использовании соответствующей терапии. В первую очередь это относится к пациентам с непереносимостью НПВС, *иАПФ*, рентгенконтрастных средств.

Вместе с тем, непредсказуемость псевдоаллергических реакций в случае лекарственной аллергии значительно снижает эффективность их профилактики.

Терапия псевдоаллергических реакций проводится в соответствии с клиническими проявлениями заболевания (крапивница, отек Квинке, атопический дерматит, бронхиальная астма, анафилаксия). Общепринятым является использование антигистаминных препаратов, кортикостероидов, β 2-агонистов, адреналина и т.д.

К возможным методам лечения и профилактики псевдоаллергических реакций относится применение препаратов, влияющих на патофизиологическую фазу реакции – высвобождение медиаторов аллергии. В случае гистамин-обусловленных псевдоаллергических реакций патогенетически обосновано применение антигистаминных препаратов 2 поколения, при непереносимости аспирина – селективных блокаторов рецепторов к цистеинил-лейкотриенам. Высвобождение медиаторов воспаления характерно как для аллергической, так и для псевдоаллергической реакции, в этой связи применение мембранотропных препаратов (*задитен, ксидифон, эйконол*) может иметь определенный успех. В частности, показана эффективность *ксидифона* у больных с аспириновой бронхиальной астмой [1], *эйконола* у детей с атопическим дерматитом и непереносимостью сульфитов [3]. Перечисленные препараты являются средствами базисной, но не ургентной терапии аллергических заболеваний и способны снижать уровень аллергического воспаления, предотвращать обострения заболевания, что позволяет сократить потребность в других препаратах.

В настоящее время термин «*псевдоаллергические реакции*», несмотря на определенные изъяны, представляется более оптимальным в сравнении с «*неаллергической (неспецифической) гиперчувствительностью*» [19]. Обоснованно можно предположить, что научные исследования будут способствовать расшифровке механизмов псевдоаллергических реакций что, вероятно, изменит

отношение к данному термину. По нашему мнению, при наличии известного патогенетического механизма и доказанной роли определенного триггера в индукции клинических проявлений у больного использование термина «псевдоаллергическая реакция» без расшифровки необоснованно, так как ограничивает возможности терапевтических и профилактических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Круглый Б.И. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение определения лейкотриенов при бронхиальной астме у детей. Автореф. дисс..... уч. степ. канд. мед. наук М., 1986; 25.*
2. *Лусс Л.В., Репина Т.Ю. Роль пищевых добавок в формировании истинной и ложной пищевой аллергии. (Часть 1) Российский аллергологический журнал 2009; 2: 28-39.*
3. *Пампура А.Н., Погомий Н.Н., Чебуркин А.А. и соавт. Опыт применения n-3 ПНЖК у детей с atopическим дерматитом. Лечащий врач 2000; 7: 44-45.*
4. *Погомий Н.Н., Пампура А.Н., Чернова О.И. и соавт. Роль сульфитных соединений в течении бронхиальной астмы и atopического дерматита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 6: 15-19.*
5. *Bas M., Adams V., Suvorava T. et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. Allergy. 2007; 62: 842-856.*
6. *Cugno M., Nussberger J., Agostoni A. et al. Kinins and pseudo-allergic reactions. Perspect. Exp. Clin. Immunotoxicol. 2007; 1: 41-50.*
7. *Henz BM, Zuberbier T. Most chronic urticaria is food-dependent, and not idiopathic. Exp. Dermatol. 1998; 7: 139-142.*
8. *Kroigaard M., Garvey LH, Gillberg L. et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. Acta Anaesthesiol. Scand. 2007; 51: 655-670.*
9. *Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85(5): 1185-1196.*
10. *Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy. 2007; 62(10): 1111-1118.*
11. *Ponvert C., Le Clainche L., de Blic J. et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. Pediatrics. 1999; 104: 1-9.*
12. *Ponvert C., Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2006; 46: 576-583.*

13. Reese I., Zuberbier T., Bunselmeyer B. et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2009; 7(1): 70-77.
14. Sivagnanam S., Deleu D. Red man syndrome. *Crit. Care.* 2003; 7: 119-120.
15. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy caused by amphiphilic drug carriers: the role of lipoproteins. *Curr. Drug Deliv.* 2005; 2: 443-449.
16. Volonakis M., Katsarou-Katsari A., Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy.* 1992; 69: 61-65.
17. West P. Safety of COX-2 Inhibitors in Asthma Patients with Aspirin Hypersensitivity. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2003; 37(10): 1497-1501.
18. Worthley DL, Gillis D, Kette F, Smith W. Radiocontrast anaphylaxis with failure of premedication. *Intern. Med. J.* 2005; 35: 58-60.
19. Zuberbier T. Pseudoallergy or nonallergic hypersensitivity. *Allergy.* 1999; 54(4): 397-398.
20. Zuberbier T., Pfrommer C., Specht K. et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 343-348.

Глава 13. ОКСАЛАТНЫЙ ДИАТЕЗ. ОКСАЛАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Актуальность изучения распространенности различных заболеваний на стадии доклинических изменений и пограничных состояний не вызывает сомнения, так как проблема ранней диагностики и профилактики прогрессирования нефропатий тесно связана с диспансеризацией населения [8,16]. Как справедливо указывал Ю.Е.Вельтищев (1986) [5], необходимо отказаться от изолированного подхода к диспансеризации детей и взрослых, поскольку большинство хронических заболеваний у взрослых начинается в детском возрасте, а патология детей зачастую возникает на фоне наследственной (семейной) предрасположенности.

В последние годы во всем мире акцентируется внимание на увеличение частоты заболеваний органов мочевой системы у детей [14]. При этом в структуре нефропатий у детей преобладают заболевания врожденного и наследственного генеза, а также болезни, связанные с наследственной предрасположенностью, имеющие скрытое начало и торпидное течение [18], среди которых наиболее значительную группу составляют больные с обменными нефропатиями различного генеза [3,11,19].

Терминология. Под *обменными (дисметаболическими) нефропатиями* понимается гетерогенная группа заболеваний врожденного, наследственного, мультифакториального и приобретенного генеза, характеризующаяся поражением почек различными продуктами обмена как за счет их накопления в почечной ткани, так и обусловленное непосредственным их токсическим воздействием на различные структурно-функциональные элементы нефрона. К ним относятся заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые развиваются при желудочно-кишечных заболеваниях с токсическим синдромом и нарушениями гемодинамики. Так же к ним могут быть отнесены поражения почек, протекающие на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D и других заболеваниях.

Оксалатный диатез — это наследственное предрасположение к нарушению обмена органических кислот, а также их транспорта в почечных канальцах [5,6,10] и характеризуется наличием оксалатно-кальцевой кристаллурии (ОКК) и/или гипероксалатурии, снижением антикристаллообразующей способности мочи [15].

Термин **дисметаболическая нефропатия** может быть употреблен и в более узком смысле слова для обозначения полигеннонаследуемой (мультифакториально развивающейся) нефропатии, которая связана с патологией обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности цитомембран [7].

В подавляющем большинстве случаев обменных нефропатий у детей выявляется **дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальцевой кристаллурией** (ДНОКК), в основе, которой лежит поражение цитомембран и интерстициальной ткани почек [12,13,18,21].

Клинически — это **дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальцевой кристаллурией** (синоним: **вторичная оксалатная нефропатия**), которая охватывает различные варианты заболевания: вторичную тубулопатию с минимальными клинико-морфологическими проявлениями патологии, интерстициальный нефрит (ИН), развивающийся вследствие нарушения метаболизма оксалатов, и мочекаменную болезнь. По своей патогенетической сущности дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальцевой кристаллурией является вариантом почечной мембранопатии.

В последние годы установлено, что так называемая **вторичная оксалатная нефропатия** в отличие от **первичной гипероксалатурии**, обусловленной нарушением метаболизма глиоксиловой кислоты, включает гетерогенную группу полигеннонаследуемых заболеваний почек, связанных с патологией обмена щавелевой кислоты и развивающихся в условиях нестабильности клеточных мембран [4,7]. При этом в генезе мембранодестабилизирующих процессов в тканях важная роль принадлежит процессам интенсификации

перекисного окисления липидов, активации эндогенных фосфолипаз, и окислительного метаболизма гранулоцитов [1].

Вторичная гипероксалурия может проявляться в виде *оксалатного диатеза* и *оксалатной нефропатии* (синоним: дисметаболическая нефропатия с ОКК). В дальнейшем может наблюдаться прогрессирование заболевания в направлении формирования интерстициального нефрита и/или МКБ.

Патогенез. Щавелевая (этандиоловая) кислота ($C_2H_2O_4 \times 2H_2O$) – самая простая дикарбоновая кислота, встречающаяся в природе. Щавелевая кислота – довольно сильная, в растворе диссоциирует на анион $C_2O_4^-$ и два протона ($2H^+$). При вступлении аниона щавелевой кислоты в химическую связь с катионом кальция образуется малорастворимая соль – оксалат кальция в виде моногидрата (веллит) и дигидрата (ведделлит). Повышение уровня щавелевой кислоты в крови (оксалемиа) зависит от экзогенных и эндогенных факторов. Экзогенная оксалемиа имеет в основном алиментарное происхождение, ведущую роль в котором играет избыток *оксалаторов* (продукты, содержащие щавелевую кислоту и ее соли: какао, шоколад, шпинат, ревень, перец, чай и др.). В эндогенном образовании оксалемиа участвуют *оксалигены*, содержащиеся в пищевых продуктах, при этом щавелевая кислота находится в преформированном состоянии. На повышение образования щавелевой кислоты существенно влияет углеводное питание.

Источником оксалатных камней являются соли щавелевой кислоты (кальциевые, магниевые). Растворимость солей оксалата кальция в моче выше, чем в воде. Это можно объяснить наличием в моче ингибиторов кристаллизации, а именно – низкомолекулярных полипептидов, кислых полисахаридов, мочевины, магния, пирофосфатов, дифосфатов, цитратов, других органических кислот.

Различают **2 типа** нарушения метаболизма оксалата. Первый из них обусловлен отсутствием или снижением активности *фосфатзависимого фермента*, катализатора метаболизма щавелевой кислоты. Увеличивается экскреция гликолата и глиоксалата (гликоевая ацидурия). При втором типе оксалатурии имеется *ферментный дефект*

метаболизма серина. Увеличивается продукция α -глицериновой кислоты. Ускорение кальций-оксалатной кристаллизации обусловлено действием урановой кислоты, изомеров хондроитинсульфата и гепаринсульфата. Роль аскорбиновой кислоты в образовании повышенного количества оксалатов в моче достаточно велика (около 17-40% аскорбиновой кислоты, принятой как лекарство, выводится из организма в виде оксалатов).

Синтез щавелевой кислоты усиливается при дефиците витаминов А, В, D, магния и, особенно, витамина В₆. При этом нарушается окисление глиоксиловой кислоты, образующейся при переаминировании глицина. Соотношение основных источников синтеза щавелевой кислоты может быть представлено следующим образом: треть — за счет эндогенных механизмов, другая треть связана с метаболизмом аскорбиновой кислоты, еще одна треть образуется вследствие абсорбции оксалата из кишечника в кровь. Здоровый человек выделяет за сутки 40 мг оксалата (0,46 ммоль). При гипероксалурии количество оксалатов возрастает до 90-315 мг (1-3,5 ммоль/24ч).

Вторичная гипероксалурия развивается вследствие избыточного введения оксалатов с пищей, нарушения функции кишечника, повышенного введения в организм аскорбиновой кислоты. Щавелевая кислота содержится в ревене, щавеле, свекле, шпинате, спарже, клубнике, а также орехах, чае, какао. Образование кристаллов оксалата чаще наблюдается в летне-осенний период в связи с повышенным потреблением органических кислот с овощами и фруктами, гиперосмотичностью мочи из-за повышенной потери жидкости, увеличением концентрации 1,25 дигидрокси-холекальциферола под действием ультрафиолетовых лучей.

Гипероксалурия подразделяется на 2 основные клинические группы:

1. с повышенной продукцией эндогенного оксалата;
2. с избыточным поступлением экзогенного оксалата в организм (преимущественно — за счет повышенной реабсорбции щавелевой кислоты в кишечнике).

При нарушении функций кишечника, связанном с илеитом, гепатохолециститом, частичной резекцией тонкой кишки концентрация оксалатов в моче повышается. В то же время в генезе камнеобразования большое значение придается нарушению кальциевого обмена.

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуется в процессе обмена веществ из аминокислот – серина, глицина, оксипролина, частично из аскорбиновой кислоты, а так же за счет оксалатов, которые поступают из кишечника при приеме с пищей оксалогенных продуктов (морковь, шпинат, помидоры, шоколад, кофе и др.). Повышение синтеза оксалатов (кроме наследственной патологии обмена) может быть связано с избыточным образованием в организме их предшественников, дефицитом пиридоксина, отравлением этиленгликолем. Оно отмечается также при подагре и после операций на кишечнике (илеостомия). В последние годы обращено внимание на возможность локального образования оксалатов в почках, что связано с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего образуются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли.

Непосредственными причинами распада мембранных фосфолипидов являются ишемия почек, активизация эндогенных или появление бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксических соединений и, возможно, образование токсических форм кислорода (кислород с неспаренным электроном, супероксиданион, гидроксильный радикал). Нестабильность мембранных структур клеток наследуется как полигенный признак.

Показан различный вклад генетических и средовых факторов в формирование оксалатной нефропатии. Выявлено сцепление признаков оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии с антигенами тканевой принадлежности (HLA) I класса, о чем свидетельствует достоверное преобладание у этих детей фенотипа В7

и менее достоверное А28. Наследование оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии соответствует модели полигенного наследования, коэффициент наследуемости составляет 40% и 46%, соответственно [2].

Морфология. При морфобиоптическом исследовании определяются деструкция щеточных каемок проксимальных и изменения дистальных канальцев с отрывом части из них и заполнением просвета канальцев ШИК-положительным веществом. В случае развития интерстициального процесса у детей с дисметаболической нефропатией с ОКК выявляется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, явления фокального склероза, иногда отмечается мезангиопролиферативная реакция гломерул. В просвете канальцев и интерстиции нередко обнаруживаются кристаллы оксалата кальция [9].

Клиника. Для вторичной гипероксалурии (независимо от стадии клинического континиума) характерны: гипероксалурия и/или оксалатно-кальциевая кристаллурия (крупные агрегированные кристаллы более 12 мкм), повышенная экскреция с мочой липидов, этаноламина, фосфоэтанолламина, сниженная антикристаллообразующая способность мочи. Для вторичной гипероксалурии, связанной с полигеннонаследуемой мембранопатией, характерно наличие аналогичной картины у нескольких членов семьи [9].

Оксалатный диатез диагностируется в случае выше перечисленной лабораторной симптоматики при отсутствии мочевого синдрома и нарушений со стороны функции почек (за исключением гиперстенурии). Для ДНОКК характерно появление мочевого синдрома в виде минимальной гематурии, протеинурии и/или абактериальной лейкоцитурии. Существует корреляция между размерами кристаллов, их агрегированностью и выраженностью клинических проявлений оксалатной нефропатии, а также отсутствие такой корреляции между величиной экскреции щавелевой кислоты и развитием оксалатной нефропатии.

Основные клинические и лабораторные проявления ДНОКК у детей:

- абдоминальный синдром,
- артериальная гипотония,
- клинические признаки аллергических и псевдоаллергических реакций,
- уменьшение объема мочи в течение суток и насыщенный ее характер, высокая относительная плотность мочи,
- усиленная потливость в периоды отчетливого уменьшения выделения мочи и при резком повышении ее относительной плотности.
- гипероксалурия и/или оксалатно-кальциевая кристаллурия (крупные агрегированные кристаллы более 12 мкм);
- мочевого синдром: микрогематурия;
- снижение антикристаллообразующей способности мочи;
- повышенная экскреция с мочой липидов, этаноламина, фосфоэтанололамина;
- характерно наличие аналогичной клинической картины у нескольких членов семьи.

Часто сложно провести грань между ДНОКК и тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН) метаболического генеза, так как при последнем снижение тубулярных функций почек наступает только на достаточно поздней стадии заболевания. Основой для диагностики может явиться выраженность мочевого синдрома и, прежде всего, гематурии и протеинурии. Подтверждением развития интерстициального процесса является выявление повышенной экскреции ферментов с мочой и микроальбуминурии, а при определении селективности протеинурии выявляется тубулярный тип протеинограммы.

Развитие тубулоинтерстициального процесса у детей с ДНОКК может происходить по двум направлениям: во-первых, развитие абактериального воспалительного тубулоинтерстициального процесса за счет воздействия кристаллов оксалата кальция (и других) на активизацию системы комплемента по альтерна-

тивному пути, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и активации фактора Хагемана. Кроме того, *in vitro* была установлена возможность образования токсических форм кислорода лейкоцитами под воздействием кристаллов оксалата кальция. Вторым путем является развитие бактериального тубулоинтерстициального процесса (пиелонефрита) у больных с ДНОКК. При этом важное значение играет активация фосфолипаз А и С. Нередко эти два процесса сочетаются.

Оксалатный диатез – распространенное состояние у детей. Проведенные в конце 20-го века популяционные исследования детского населения в эндемичном по мочекаменной болезни регионе с использованием селективного скрининга методом спонтанной кристаллурии и кристаллометрии установили высокую частоту оксалатного диатеза, которая составила 160:1000. Распространенность оксалатной нефропатии была значительно ниже и составила 31,7 на 1000 детей [2].

Максимум выраженности дисметаболических нарушений может обусловить возникновение мочекаменной болезни, причем даже в первые годы жизни. В других случаях заболевание чаще выявляется «случайно».

Лечение. В основе лечения дисметаболической нефропатии с ОКК лежит регулярное использование лечебной диеты, которая включает рациональное смешанное питание, исключающее функциональную нагрузку для активной части нефрона – тубулярного аппарата. Диета получила название картофельно-капустная, так как состоит в основном из приготовленных разными способами картофеля, капусты и других овощей (табл. 13.1). Предусматривается исключение экстрактивных бульонов и оксалогенных продуктов, в том числе листовых овощей, крепкого чая, какао; разрешаются белый хлеб, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана. С целью «подщелачивания» организма, предотвращения гипокалиемии и гипомагниемии вводится большое количество несладких фруктов (груши, чернослив, курага).

Таблица 13.1. Антиоксалурическая (капустно-картофельная) диета

Прием пищи	День недели		
	1-й	2-й	3-й
Завтрак	Отварной картофель в сметане. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги	Каша гречневая. Хлеб белый с маслом. Напиток из абрикосов.	Пшенинная каша. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.
Обед	Суп вегетарианский. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный.	Щи вегетарианские. Бефстроганов с картофелем. Хлеб черный. Яблоки.	Щи вегетарианские. Котлеты мясные с картофелем. Хлеб черный. Яблоки.
Полдник	Картофель печеный. Напиток из яблок.	Тушеный картофель с мясом. Напиток из яблок.	Картофель печеный. Яблоки.
Ужин	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.	Картофельные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.	Капустная запеканка. Хлеб белый с маслом. Компот из яблок.

Прием пищи	День недели			
	4-й	5-й	6-й	7-й
Завтрак	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Груши.	Геркулесовая каша. Хлеб белый с маслом. Компот из кураги.	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Груши.	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги.
Обед	Суп рисовый вегетарианский. Суфле мясное с тушеным картофелем. Хлеб черный. Арбуз.	Щи вегетарианские. Мясной фарш с картофелем. Хлеб черный. Арбуз.	Суп картофельный. Голубцы с мясом. Хлеб черный. Арбуз.	Щи вегетарианские. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный. Арбуз.
Полдник	Отварной картофель со сметанным соусом.	Картофель печеный. Яблоки.	Картофель печеный. Яблоки.	Картофель печеный. Яблоки.
Ужин	Картофельные котлеты со сметанным соусом. Хлеб белый с маслом. Груши.	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из яблок. Груши.	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.	Картофельные оладьи. Груши.

Учитывая растущие потребности детского организма в животном белке, мясо в диете не ограничивается, но рекомендуется только в отварном виде и в первую половину дня. Соотношение основных ингредиентов (белки, жиры, углеводы) в пище поддерживается в пределах возрастных потребностей.

Детям с дисметаболической нефропатией с ОКК:

Запрещаются продукты с большим содержанием витамина С и щавелевой кислоты: горох, фасоль, бобы, свекла, редька, редис, салат, щавель, шпинат, петрушка, укроп, шиповник, смородина, цитрусовые. Кальций содержащие продукты: сыр, творог, какао, крепкие бульоны, мясные и рыбные консервы.

Разрешаются в ограниченном количестве: крупяные, мучные, макаронные изделия, сливочное масло, молоко, молочные продукты жидкие, яйцо, макароны, помидоры, вываренное мясо и рыба, лук, кукуруза.

Разрешаются: бананы, яблоки (кроме антоновки), груши, кизил, сливы, айва, персики, абрикосы, земляника, клубника, все бахчевые культуры, картофель, белокочанная капуста, огурцы, клюквенный морс, минеральная вода «Смирновская», «Славянская», «Бжни», «Нафтуса».

Применение картофельно-капустной диеты в течение 2-3 недель сопровождается статистически достоверным снижением экскреции оксалатов, что сочетается с улучшением мочевого синдрома. Картофельно-капустная диета назначается на 3 недели с 3-х недельными перерывами. В перерывы ребенок получает диету № 5 по Певзнеру.

В обычной диете содержится от 97 до 930 мг оксалатов, но только 2,3-4,5% из них в норме адсорбируются в кишечнике. Показано, что и при первичной гипероксалурии адсорбция оксалатов из кишечника не изменяется и составляет 1,4-5,6% пищевых оксалатов. В физиологических условиях 10% экскретируемых с мочой оксалатов образуются из аскорбиновой кислоты и 40% – из глицина.

Картофель содержит умеренное количество щавелевой кислоты, которая почти не всасывается из желудочно-кишечного тракта, так как в этом продукте имеются значительные количе-

ства кальция, удерживающего оксалаты в нерастворенном состоянии и обеспечивающего практически полное выведение их с калом. В продуктах животного происхождения, как правило, мало щавелевой кислоты. Однако значительные ее количества содержатся в соединительной ткани: сухожилиях, хрящах, богатых коллагеном, и, следовательно, ближайшими предшественниками оксалатов – аминокислотами: ОН-пролином и глицином.

Для увеличения диуреза назначается большое количество жидкости (2 л на $1,73\text{м}^2$ поверхности тела). Высокожидкостный режим очень важно поддерживать в ночное время, когда моча более концентрирована, что создает условия для кристаллизации различных солей.

При лечении дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией показано применение средств, стабилизирующих клеточные мембраны: антиоксидантов, димефосфона, ксидифона, солей калия и магния, повторных курсов витаминов B_6 , А, Е.

Витамин B_6 применяется в дозе 1-3 мг/кг/24ч в первую половину дня в комбинации с **витаминами А** (1000 Ед на год жизни в сутки) и **Е** (1-1,5 мг/кг/24ч, но не более 15 мг/24ч) курсами по 3 недели в квартал. Использование витамина Е ограничено у детей в пубертатный период.

С мембраностабилизирующей целью весной и осенью используются 3-4 недельные курсы 15% димефосфона (1 мл на каждые 5 кг веса, 30 мг/кг в 3 приема) или 2% ксидифона (5-10 мг/кг/24ч, 0,25-0,5 мл/кг 2% раствора в 3 приема) в течение 2-4 недель.

Димефосфон – отечественный мембраностабилизирующий препарат, способный восстанавливать дыхательное фосфорилирование в мембранах митохондрий, что приводит к снижению процессов перекисидации липидов.

Ксидифон – комплексообразующий, мембраностабилизирующий препарат, улучшающий включение кальция в митохондрии, предупреждает отложение нерастворимых солей кальция в тканях организма.

Для предупреждения кристаллизации оксалатов в моче назначают цитрат натрия, цитрат калия и лимонную кислоту, магурлит, способствующие смещению рН мочи в щелочную сторону.

У детей с ДНОКК применяются с осторожностью препараты магния, так как при их передозировке возможно развитие магниевых солей в мочевых путях. Обоснованием применения препаратов магния при дисметаболической нефропатии с ОКК являются:

1. Магний участвует в метаболизме глиоксиловой кислоты и при его недостатке в большем количестве образуются оксалаты.
2. Подщелачивает мочу.

Из препаратов магния используется окись магния (до 7 лет — 100 мг в 2 приема, от 7 до 10 лет — 150 мг в 3 приема, старше 10 лет — 200 мг в 2 приема) в течение 3-4 недель ежеквартально.

Кроме того, из препаратов магния широко используется *магнерот* (активное вещество: магния оротата дигидрат 500 мг, содержит 32,8 мг магния). В состав **Магнерота®** входит оротовая кислота, которая способствует росту клеток, участвует в процессе обмена веществ. Кроме того, оротовая кислота необходима для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия. Назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, затем — по 1 таблетке 2-3 раза ежедневно. Продолжительность курса не менее 4-6 недель.

При лечении ДНОКК так же применяют растворимый препарат магния — *«Натурал калм»*, который содержит магния карбонат и лимонную кислоту (205 мг элементарного магния на одну чайную ложку порошка). Дозировка: детям до 10 лет — 1/4 чайной ложки в 1 прием, детям старше 10 лет — по 1/2-1 чайной ложке в 1-2 приема.

В отделении нефрологии ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» было проведено неконтролируемое, открытое исследование эффективности коррекции метаболических нарушений у 30 детей в возрасте от 4 до 17 лет препаратом «Натурал-Калм» при оксалатной нефропатии.

Препарат «Натурал-Калм» назначался в возрастных дозах в течение 2-х недель.

Критерии эффективности лечения препаратом «Натурал-Калм» базировались на основных клинико-биохимических параметрах, которые исследовались до назначения препарата и по окончании его приема (в течение 3-х дней):

- самочувствие и поведение детей, аппетит, наличие диспепсических расстройств и аллергических реакций.
- лабораторные данные:
 - общий анализ мочи,
 - биохимия крови (мочевина, креатинин, электролиты),
 - биохимический анализ мочи (рН, титрационная кислотность, суточная экскреция аммиака, оксалатов, кальция, осмолярность мочи).

Была также проведена оценка переносимости препарата (побочных реакций и осложнений).

У всех детей на момент начала терапии наблюдалась выраженная оксалурия от 162 до 330 мкмоль/24ч/1,73м² (норма 90-135 мкмоль/24ч/1,73м²), а у 9 она сочеталась с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Для объективизации данных рассчитывался оксалатно/креатининовый индекс, который был также повышен у всех пациентов с 0,18 до 0,82 (при норме с учетом возраста от 0,05 до 0,17).

Через 2 недели терапии препаратом «Натурал-Калм» нормализация экскреции оксалатов произошла у 21 из 30 пациентов, у них же нормализовался оксалатно-креатининовый индекс. У оставшихся 3-х пациентов сохранялось незначительное повышение экскреции оксалатов.

Кальциурия определялась до лечения препаратом «Натурал-Калм» у 9 пациентов, а после 2-х недельного курса лечения исчезла у всех больных.

Долечения у 21 из 30 детей имела местотубулярная дисфункция, проявляющаяся снижением уровня титрационной кислотности в моче до 22-38 ммоль/24ч/1,73м² (норма 48-62 ммоль/24ч/1,73м²),

эксcreции аммиака до 26-33 ммоль/24ч/1,73м² (норма 35-59 ммоль/24ч/1,73м²) (у 12 детей) и осмолярности мочи (у 15 детей). Снижения гломерулярной фильтрации не отмечено ни в одном случае. После терапии препаратом «Натурал-Калм» у 90% детей со снижением титрационной кислотности и эксcreции аммиака эти показатели нормализовались. Осмолярность мочи оставалась сниженной лишь у одного пациента. Побочных реакций у детей, получавших препарат «Натурал Калм» ни в одном случае не было выявлено. Переносимость препарата была удовлетворительной.

Таким образом, препарат «Натурал-Калм» эффективен у детей с оксалатной нефропатией и обладает нормализующим оксалатно-кальциевый обмен действием, а так же способствует улучшению функционального состояния тубулярного отдела нефрона (дистальный каналец, петля Генле).

В комплексной терапии ДНОКК большую роль играют препараты, защищающие мембраны – это метаболические препараты (убихинон, янтавит, лимонтар, элькар и др.). *Элькар* – средство для коррекции метаболических процессов. L-карнитин (природное вещество, родственное витаминам группы В) участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через мембраны клеток из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты окисляются (процесс бета-окисления) с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ). Нормализует структуру и функцию митохондрий, оптимизирует энергетический обмен в клетках. Использование карнитина при метаболических нарушениях позволяет достигнуть нормализации уровня гипероксалурии за счет улучшения перекисного окисления липидов и стабилизации клеточных мембран [17]. L-карнитин повышает устойчивость нервной ткани к поражающим факторам (гипоксии, травме, интоксикации и др.), угнетает образование кетокилот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза. Препарат восполняет щелочной резерв крови, способствует восстановлению ауторегуляции церебральной гемодинамики и увеличению кровоснабжения пора-

женной области, ускоряет репаративные процессы в очаге поражения и оказывает анаболическое действие. Применяется внутрь, за 30 мин до еды, разбавляя водой, чаем, киселем, взрослым 2–3 раза в сутки по 1/2–2 ч. ложки 20% раствора. По окончании периода новорожденности до 1 года назначают по 10 капель 20% раствора, детям 1–6 лет – по 14 капель, 6–12 лет – по 1/4 ч. ложки 2–3 раза в сутки.

У детей с ДНОКК широко используются фитопрепараты и лекарственные растения, обладающие литолитическим действием, улучшающие обменные процессы, способствующие выведению продуктов обмена не только через мочевую систему, но и через желудочно-кишечный тракт, а также антиоксиданты, особенно содержащие флавоноиды. Фитотерапия должна проводиться регулярно с использованием сборов трав, включающих не более трех по 1 месяцу ежеквартально: спорыш, укроп, золотая розга, земляника лесная, хвощ полевой, мята перечная, пырей, кукурузные рыльца (табл. 13.2).

Таблица 13.2. Прописи лекарственных сборов для лечения детей с обменными нефропатиями (Чистякова А.И., 1994) [20]

№ 1: брусника, лист	2 части
спорыш, трава	2 части
береза, лист	1 часть
№2: толокнянка, лист	1 часть
кукурузные рыльца	1 часть
№3: укроп, семя	1 часть
земляника лесная, плоды и лист	2 части
петрушка, лист	2 части
смородина черная, лист	2 части
№4: фенхель, плоды	1 часть
брусника, лист	2 части
одуванчик, корень	1 часть
шиповник, плоды	1 часть
кукурузные рыльца	1 часть

Из комбинированных фитопрепаратов рекомендуется использовать *канефрон Н, фитолизин и цистон*.

У детей наиболее удобно применять препарат канефрон Н, который выпускается в 2-х формах в виде драже и капель, и разрешен для применения начиная с грудного возраста. В состав канефрона Н входят три лекарственных растения: Золототысячник (*Herba Centaurii*), Любисток (*Radix Levistici*), Розмарин (*Folia Rosmarini*), которые оказывают разнообразное лечебное и профилактическое влияние (табл. 13.3).

Таблица 13.3. Лекарственные растения в составе канефрона Н и спектр их действия

Лекарственные растения	Золототысячник	Любисток	Розмарин
Лекарственное начало	Горечи, фенол-карболовые кислоты	Эфирные масла, фталиды	Розмариновая кислота, эфирные масла, флавоноиды
Диуретическое	+	+	+
Антибактериальное	+	+	+
Спазмолитическое	-	+	+
Противовоспалительное	-	-	+

Важным преимуществом канефрона Н является то, что мочегонное действие препарата по акваретическому типу позволяет снизить концентрацию солей в моче и, тем самым, повысить эффективность лечения.

Из *минеральных вод* применяются «Бжни», «Нафтуса», «Славяновская», «Смирновская» и некоторые другие по 3-5 мл/кг/24ч на три приема длительностью до 1 месяца 2 раза в год [9].

При развитии тубулоинтерстициального нефрита метаболического генеза дополнительно применяются курантил (дипиридабол) 6-8 мг/кг/24ч в три приема на протяжении 3-6 месяцев, более длительные курсы мембраностабилизирующих препаратов (ксидифон, димефосфон) и комбинированные фитопрепараты, прежде всего, канефрон Н и цистон.

В таблице 13.4 суммированы лечебно-профилактические средства, используемые на разных стадиях ДНОКК:

Таблица 13.4. Основные лечебно-профилактические средства, рекомендуемые для применения на различных стадиях ДНОКК (последовательно или в комбинации)

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема		
	Оксалатный диатез	Оксалатная нефропатия	ТИН метаболического генеза
Антиоксалурическая диета (картофельно-капустная)	по 6 недель весной и осенью	6 недель ежеквартально или 3 недели с 3-х недельными перерывами	6 недель ежеквартально или 3 недели с 3-х недельными перерывами
Повышенный питьевой режим (2 л/24ч/1,73м ²)	+	+	+
Минеральные воды (3-5 мл/кг/24ч) типа: «Бжни», «Нафтуса», «Славяновская», «Смирновская» и др.	3-4 недели весной и осенью	6 недель ежеквартально	6 недель ежеквартально
Витамин В ₆ (1-3 мг/кг/24ч)	3-4 недели весной и осенью	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально
Витамин А (1000 ЕД/год/24ч)	2-3 недели весной и осенью	2-3 недели ежеквартально	2-3 недели ежеквартально
Витамин Е (1-1,5 мг/кг/24ч, но не более 15 мг/24ч)	2-3 недели весной и осенью	2-3 недели ежеквартально	2-3 недели ежеквартально
Оксид магния: до 7 лет – 100 мг/24ч в 2 приема, 7-10 лет – 150 мг/24ч в 3 приема, старше 10 лет – 200 мг/24ч в 2 приема	2-3 недели весной и осенью	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально
«Натурал Калм»: до 10 лет – 1/4 чайной ложки в 1 прием, старше 10 лет – 1/2-1 чайная ложка в 1-2 приема	2-3 недели весной и осенью	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально
Димефосфон 15% (1 мл на каждые 5 кг веса в 3 приема)	–	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально
Ксидифон 2% (10 мг/кг/24ч в 3 приема)	–	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Курантил (6-8 мг/кг/24ч в 3 приема)	—	—	3-4 месяца 2 курса в год
Цистон (по 1 табл. 2-3 раза в день)	2-3 недели весной и осенью	3-4 недели ежеквартально	2-3 месяца 2-3 курса в год
Канефрон Н: детям школьного возраста — по 1 драже или 25 капель 3 раза в день, детям дошкольного возраста — по 15 капель 3 раза в день, грудным детям — по 10 капель 3 раза в день	2-3 недели весной и осенью	8-12 недель 2-3 курса в год	8-12 недель 2-3 курса в год
Фитолизин (по 1/4-1 чайной ложке 2-3 раза в день)	2-3 недели весной и осенью	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально
Сборы трав (не более трех)	2-3 недели весной и осенью	3-4 недели ежеквартально	3-4 недели ежеквартально

Диспансерное наблюдение при оксалатной нефропатии. Для профилактики кальциевого нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение за детьми из семей, в которых имеется наследственная предрасположенность к мочекаменной болезни с проведением регулярного профилактического лечения, включающего диетотерапию, питьевой режим, витаминотерапию (А, Е, В6) и другие препараты, прежде всего, фитопрепараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов А. В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике. *Врач* 2000;6: 38–39.
2. Ананенко А.А., Спектор Е.Б., Политова Л.Н. Значение исследования ПОЛ при воспалительных процессах у детей. В кн.: *Проблемы мембранной патологии в педиатрии*. М. 1984; 162-172.
3. Байгильдина Л.М. Клинико-диагностическое значение оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей при оксалатной нефропатии и интерстициальном нефрите метаболического генеза. Автореф.дис. ... канд. мед. наук М. 1987; 23.
4. Балтаев У.Б. Роль мембранопатологических процессов и наследственного предрасположения при вторичных оксалатных нефропатиях у детей. Автореф. дис..... докт. мед. наук. М. 1990; 41.

5. Вельтищев Ю.Е. Пути совершенствования методов профилактики наследственных заболеваний и охраны здоровья детей. *Педиатрия*. 1986; 8: 3-8.
6. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А. Дизметаболические нефропатии. В кн.: *Детская нефрология*. Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтищева Л.: Медицина 1982;309-331.
7. Воронцов И.М. Аллергические диатезы у детей. *Педиатрия* 1985; 12:63-68.
8. Игнатова М.С. Педиатрическая нефрологическая служба на современном этапе. *Практическая нефрология* 1997;2: 4-8.
9. Игнатова М.С. Наследственные и врожденные нефропатии. В кн.: *Нефрология: Руководство для врачей*. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина 2000,337-371.
10. Игнатова М.С. Оксалатные нефропатии или нефропатии с оксалурией. В кн.: *Соматические болезни у детей*. Под ред. М.С. Игнатовой М.-Оренбург: Южный Урал 2002;553-556.
11. Ишкабулов Д. Заболевания почек у детей в условиях жаркого климата Узбекистана. Автореф. дис..... д-ра мед. наук. М. 1980; 23.
12. Клембовский А.И., Баландина Е.К., Брыдун А.В., Бурова В.Я. Характеристика вариантов патологии клеточных мембран у детей при воспалении. В кн.: *Проблемы мембранной патологии в педиатрии*. М. 1984; 136-150.
13. Коровина Н.А. Семиотика и патогенез хронического интерстициального нефрита у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1980; 398.
14. Наумова В.И., Раупов А.Р., Руснак Ф.С. Гомеостаз кальция и его экскреция с мочой при болезнях почек. В сб.: *Регуляция P-Ca обмена в норме и при патологии*. Рига 1987; 209-215.
15. Османов И.М. Факторы риска и принципы диспансеризации при оксалатных нефропатиях у детей в эндемичном регионе. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1988; 27.
16. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я. О предболезни в клинической нефрологии. *Врачебное дело*. 1985; 7:6-10.
17. Рычкова С.В. Обменные нефропатии в педиатрической практике. Спб. 2008; 25.
18. Ситникова В.П. Интерстициальный нефрит. В кн.: *Современная педиатрия*. Под ред. М.Я. Студеникина М.: Медицина 1988; 37-47.
19. Слюсарева Л.И. Клинико-лабораторная характеристика и особенности гормонального статуса при пиелонефрите и дизметаболической нефропатии у девочек. Автореф. дис..... канд.мед.наук. Оренбург 1995; 21.
20. Чистякова А.И. Фитотерапия. В кн.: *Лечение заболеваний почек у детей*. Под ред. Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. С-П.: СОТИС 1994;344-381.
21. Юрьева Э.А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М. 1979; 31.

Глава 14. УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ. МОЧЕКИСЛЫЙ ДИАТЕЗ

Терминология. Термин «*мочекислый диатез*» был предложен Н.Ф. Филатовым в 1902 г. М.С. Маслов (1964) обратил внимание на высокую частоту нервно-психических отклонений у детей с уратным диатезом и он называл его — нервно-артритическим.

Нервно-артритический (мочекислый) диатез — наследственное нарушение обмена веществ, проявляющееся неустойчивостью углеводного и жирового обменов.

Мочекислый инфаркт — криз обмена веществ, возникающий при переходе из внутриутробной к внеутробной жизни.

Гиперурикемия — повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

Гиперурикурия — постоянное или частое выявление в моче кристаллов мочевой кислоты или ее солей.

Уратурия — патологическое состояние, которое проявляется повышенным выделением солей мочевой кислоты (уратов) с мочой.

Урикозурические нефропатии — патология почек, возникающая при нарушении обмена пуринов, или при, так называемом, «мочекислом» диатезе, когда поражение почек обусловлено избыточным поступлением в почки уратов. Сюда же относится и патология почек при ксантинурии.

Под *уратной (подагрической) нефропатией* понимается прогрессирующее заболевание почек, связанное с несбалансированностью урикоземии и урикозурии, которая проявляется гематурией и/или протеинурией, уратной кристаллурией с формированием ТИН и/или мочекаменной болезни (МКБ) [1].

Распространенность. В популяции в среднем выявляется 6,7% лиц с гиперурикемией и 19,2% с гиперурикозурией (норма 400-600 мг/24ч) [2]. Бессимптомное течение гиперурикемии у взрослых отмечается в 20-25% наблюдений. По данным эпидемиологических исследований, проведенных Л.Н. Астаховой (1985) распространенность гиперурикемии у детей составила 16% [цит. по 1].

Этиология и патогенез. Продуктом катаболизма пуриновых оснований в организме является мочевая кислота – $C_5H_4N_4O_3$ (2,6,8-триоксипурин). В основном она образуется в печени в результате распада нуклеотидов, дезаминирования аминопуринов (аденин, гуанин) и окисления оксипуринов (гипоксантин, ксантин). Эндогенная мочевая кислота синтезируется путем окисления из эндогенных пуринов. Это мочевая кислота, образующаяся в организме при беспуриновом питании. Та ее часть, которая соответствует разности между общим количеством в организме и эндогенной мочевой кислотой, относится к экзогенной. Экзогенная мочевая кислота образуется из пуринов, поступающих с продуктами питания в виде нуклеопротеидов. В процессе метаболизма пуриновых веществ образуются промежуточные продукты обмена – метаболиты, такие как глутамин, гликокол, фосфорибозпирофосфат, глицин, инозиновая кислота.

Различают *два основных пути* синтеза мочевой кислоты в организме. Первый – прямой путь образования мочевой кислоты в результате дезаминирования (под действием пуринодезаминаз) аденина, гуанина, окисления гипоксантина (под действием фермента ксантиноксидазы). Это быстрый синтез мочевой кислоты. Его длительность 2-3 дня. Второй – непрямой путь; источником образования мочевой кислоты являются нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, нуклеотиды, нуклеозиды. Он длится 8-10 дней.

Количество образующейся мочевой кислоты определяется количеством пуринов, поступивших с пищей, эндогенной продукцией и интенсивностью их перехода в мочевую кислоту. Большинство свободных пуриновых оснований утилизируется для ресинтеза пуриновых нуклеотидов. За сутки в организме образуется 570-1000 мг мочевой кислоты, одна треть количества которой секретируется в кишечник и разрушается там бактериями. Остальные две трети фильтруются в клубочках в виде моносодиевой соли, большая часть которой реабсорбируется и только 6-12% от профильтровавшегося количества экскретируются.

Причины повышенного образования мочевой кислоты:

- Первичные генетические детерминированные дефекты обмена пуринов.
- Вторичная гиперпродукция мочевой кислоты при большом количестве заболеваний (миело-, лимфопролиферативные, гемолитические анемии, гемоглобинопатии, инфекционный мононуклеоз и др.).
- Вторичная гиперпродукция мочевой кислоты, обусловленная приемом лекарств (салицилаты, оротовая кислота, эстрогены, тетрациклины, цитостатики, радиационная терапия и др.).
- Вторичная гиперпродукция мочевой кислоты, обусловленная воздействием экологических факторов (радиационное воздействие и др.).

Среди генетических факторов гиперурикемии выявлены основные энзиматические дефекты, проявляющиеся в раннем возрасте (табл. 14.1). Сюда относится дефицит глюкозо-6-фосфатазы (КФ 3.1.3.9), гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (КФ 2.4.2.8) (частичный и полный) и повышение каталитической активности фосфорибозил-пиро-фосфатсинтетазы (КФ 3.5.4.19). При всех этих дефектах резко повышена продукция пуриновых оснований, что обуславливает высокий уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в клетках и ускоряет цепь реакций деградации пуринов.

Таблица 14.1. Наследственные заболевания, обусловленные нарушением обмена пуринов

Заболевания	Тип наследования, локализация гена
Дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ): <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Леш-Нихана (отсутствие активности ГФРТ); • Синдром Келли-Зигмиллера (парциальный дефицит ГФРТ) 	Х-сцепленный рецессивный Xq26-q27.2
Гиперактивность фосфорибозил-пирофосфат-синтазы I (ФРПФС I)	Х-сцепленный рецессивный Xq22-q24
Дефицит ксантиндегидрогеназы (ксантинурия I типа)	Аутосомно-рецессивный 2p23-p22

Дефицит аденин-фосфорибозил-трансферазы (АФРТ)	Аутосомно-рецессивный 16q24.3
Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия	Аутосомно-доминантный 16p12.3

У многих больных, кроме генетических факторов, в повышении биосинтеза уратов в организме играет роль избыточное питание. Установлено, что азот глицина включается в молекулу уратов у больных подагрой в 3 раза быстрее, чем у здоровых людей. Это доказывает наличие усиленной продукции уратов при гиперурикемии. Такие же изменения выявлены при исследовании включения в ураты глутамина. При изучении экскреции аминокислот с мочой обнаружено значительное усиление выведения глутаминовой кислоты, что обусловлено блоком ее метаболизма. Почечный клиренс глутаминовой кислоты нормален, а клиренс серина, треонина и в особенности глутамина повышен даже при ограничении белка в пище. Недавно было показано, что часть уратов в организме может быть связана с белками плазмы (5-6%). Это говорит о том, что не все ураты способны свободно фильтроваться в клубочках. При подагре увеличивается процент уратов, прочно связанных с белком.

Обмен уратов в почках происходит в несколько этапов [2]:

I этап – фильтрация плазменных (несвязанных с белком) уратов (со скоростью инулина);

II этап – реабсорбция уратов;

III этап – секреция уратов;

IV этап – реабсорбция секретированных уратов.

Важнейшими факторами, регулирующими процесс обмена уратов в почке, являются: концентрация уратов в плазме, почечный плазматок, объем внеклеточной жидкости.

Нарушение обмена уратов в почках происходит, прежде всего, за счет экзогенных влияний, особенно на II и III этапы обмена уратов в почке. Урикозурическим эффектом обладают: салицилаты, оротовая кислота, эстрогены, тетрациклины, цитостатики, радиационная

терапия и др. Антиурикозурическое действие оказывают: этамбутол, хлортиазид, этакриновая кислота и фуросемид.

В норме клиренс уратов составляет от 3,6 до 7,6 мл/мин, а при подагре в 1,5 раза выше – 5,8–8,7 мл/мин. В канальцах реабсорбируется около 98% профильтрованных в первичную мочу уратов. Реабсорбция и секреция уратов, по всей видимости, происходит в дистальных отделах нефрона. Уменьшение экскреции почками уратов встречается значительно реже, чем выраженное усиление их биосинтеза. У некоторых больных этот дефект является основной причиной гиперурикемии, так как среди них не выявлено лиц с повышенной активностью фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (*КФ* 3.5.4.19) или с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (*КФ* 2.4.2.8). Предполагается, что отложение уратов может быть результатом дефицита урат-солюбилизующих протеогликанов в тканях, относительно плохо снабжаемых кровью, и последующего повреждения лизосом. Это усиленное разрушение приводит к локальному перенасыщению ткани моновалентной солью мочевой кислоты и образованию кристаллов.

Растворимость моновалентной соли мочевой кислоты в биологических жидкостях (рН 7,4, $t = 37^{\circ}\text{C}$, концентрация натрия – 140 ммоль/л) составляет 0,57 ммоль/л. При охлаждении, снижении рН, повышении концентрации ионов натрия снижается порог кристаллизации уратов, что приводит к образованию кристаллов и формированию мочекислых камней [1].

При *мочекислым диатезе* в отличие от *подагры* выделение мочевой кислоты не нарушено, но она вместе с солями выпадает в осадок, давая начало образованию уратных камней. Таким образом, подагра и мочекислый диатез – различные заболевания. Однако подагра часто сочетается с мочекислым диатезом, почечнокаменной болезнью, что указывает на общие причины их развития.

Морфология. Макроскопически при тяжелых случаях *урикозурической нефропатии* почки представляются внешне измененными, значительно уменьшенными в размерах. Субкапсулярная поверхность в большинстве случаев бугристая и покрыта мелки-

ми рубцами. Ширина коркового слоя может быть уменьшена. Мозговой слой и пирамиды, также могут быть уменьшены, и содержать белые линии отложений мочевой кислоты, расположенные радиально. В лоханке можно обнаружить мочекислые камни. При световой микроскопии выявляются различной степени поражения клубочков от почти нормальных до частично или полностью гиалинизированных. В канальцах также отмечаются атрофия, дилатация или очаги регенерации. В интерстициальной ткани обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация и фиброз, что типично для интерстициального нефрита. Собирательные канальцы могут быть дилатированы и содержать кристаллы уратов, гиалиновые цилиндры и кальциевые конкременты. Кристаллы мочевой кислоты располагаются диффузно, в виде отдельных скоплений. Характерными областями отложения уратов является интерстициальная ткань мозгового слоя, пирамид или сосочков, где они могут быть окружены лимфоцитами и гистиоцитами. Кроме того, кристаллы уратов встречаются в просвете собирательных канальцев мозгового слоя почек. Общепринятым считается, что повреждение почек начинается с обструкции собирательных протоков с последующей атрофией, дилатацией, вторичным некрозом и фиброзом проксимальных канальцев. Наиболее высокая концентрация уратов у человека обнаруживается в области петли Генле нефрона, где особенно высока также концентрация натрия и чаще всего выявляются отложения мочекислого натрия (мононатриевый моногидрат мочевой кислоты). Почечная пирамида, мозговой слой и интерстиций содержат значительное количество кислых мукополисахаридов.

Классификация. С клинической точки зрения можно различить *три типа нарушений* пуринового обмена. Первый обусловлен повышенным синтезом мочевой кислоты в организме (*метаболический тип*). Второй возникает вследствие снижения выделения (элиминации) мочевой кислоты почками (*почечный тип*). Существует и третий тип, когда, наряду с гиперпродукцией мочевой кислоты, замедлено ее выделение почками (*смешанный тип*).

При *метаболическом типе* нарушения пуринового обмена имеется биохимический дефект (изменение активности ферментов), вызывающий изменения, приводящие к пуриновому дисбалансу. Этот дефект передается по наследству как доминантный признак. Генетическими факторами гиперпродукции мочевой кислоты в организме является недостаточность глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы. Кроме генетических факторов, в повышении биосинтеза пуринов в организме существенную роль играет чрезмерное питание.

Содержание пуринов в организме зависит как от поступления их с пищей, так и от эндогенного образования. В физиологических условиях организм регулирует образование и выделение мочевой кислоты, поддерживая ее концентрацию в определенных пределах. Общее количество мочевой кислоты в организме взрослого человека зависит от равновесия процессов синтеза, распада, выделения. Большая часть ее (75-80%) выводится почками, остальная часть — через пищеварительный тракт. При почечном типе 95% мочевой кислоты выделяется почками, а 5% — через кишечник.

Выделение мочевой кислоты с мочой обеспечивает основные почечные функции — реабсорбцию, секрецию, экскрецию. Поступающая в почку мочевая кислота полностью фильтруется в клубочках. Затем почти полностью профильтровавшаяся мочевая кислота реабсорбируется в проксимальных канальцах. После этого она секретируется в канальцах и вторично подвергается реабсорбции в их дистальных отделах. Лишь 1-12% мочевой кислоты выводится с окончательной мочой.

Реакция мочи является одним из наиболее существенных факторов в патогенезе образования камней. В водной среде мочевая кислота ведет себя как двухосновная кислота, которая имеет две константы диссоциации. Мочевая кислота в недиссоциированной форме относительно нерастворима, но в диссоциирован-

ной форме растворимость ее резко возрастает. Это означает, что при слабокислой или нейтральной реакции мочи мочева кислота даже при высокой концентрации не выпадает в осадок и находится в ионизированном (растворенном) состоянии. При снижении рН мочи растворимость мочево кислоты резко падает, так как большая часть ее переходит в неионизированную форму, которая плохо растворима и легко выпадает в кристаллический осадок. Процесс насыщения мочи мочево кислотой и ее солями и кристаллообразования зависит не от абсолютного количества выводимой мочево кислоты, а от рН титруемой кислотности, ионного состава, осмотичности.

Урикозурические нефропатии могут быть *первичными (наследственными)* и *вторичными (приобретенными)* в зависимости от причины усиления биосинтеза мочево кислоты в организме. Первичная уратная нефропатия возникает при первичном наследственно обусловленном дефекте метаболизма мочево кислоты (подагра, синдром Леш-Нигана и др.), а вторичная — как осложнение других заболеваний — при миелопролиферативной болезни, хронической гемолитической анемии, алкоголизме и лекарственной терапии (салуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, циклоспорин А и др.), неблагоприятных экопатологических воздействий (свинец, малые дозы радиации и др.) [3].

Гиперурикемия является одним из наиболее частых симптомов нарушения пуринового обмена. Она наблюдается у больных подагрой, при уратных нефропатиях, мочекисл кризе, мочекисл уролитиазе и может определяться у здоровых лиц.

Повышение концентрации мочево кислоты в крови может быть следствием высокой скорости ее синтеза, снижения клубочковой фильтрации, усиления канальцевой реабсорбции или снижения секреции мочево кислоты.

Деление на наследственную и приобретенную урикемию условно, поскольку многие низкомолекулярные вещества способны временно тормозить выведение мочево кислоты. Этим объясняется гиперурикемия при метаболическом ацидозе (диабете

тической этиологии, при токсикозе беременных, алкоголизме). Повышению концентрации мочевой кислоты в крови способствуют малые дозы салицилатов, диуретиков, поваренная соль (гипернатриемия), препараты кальция, атропин. Диарея, рвота, уменьшенный диурез способствуют увеличению уровня урикемии. Повышению концентрации мочевой кислоты в плазме крови способствуют психоэмоциональные стрессы, тип нервной системы, гипоксия тканей, повышение уровня катехоламинов.

Гиперурикурия — один из симптомов мочекислотога диатеза и уролитиаза. Если при подагре и подагрической нефропатии основной причиной является повышение продукции мочевой кислоты (гиперурикемия), то при мочекислотога уролитиазе идет речь о повышении выделения мочевой кислоты с мочой. Среди больных, страдающих мочекислотога уролитиазом, гиперурикурия наблюдается более чем в 90% случаев, а гиперурикемия — в 3,5 раза реже. В то же время, почти у 3/4 больных, страдающих подагрой, показатели урикурии нормальны. Однако у четверти больных подагрой, наблюдается мочекислотога уролитиаз.

Основные причины гиперурикурии: эндогенная гиперпродукция или дефект почечной экскреции. Гиперурикурия характерна так же для заболеваний с повышенным распадом клеток: лейкозы, лейкемия, эритремия, новообразования, острая дистрофия печени, острый гепатит, ожоги, декомпенсация сердечной деятельности. Имеются данные о повышении урикурии при радиационном облучении, что также вероятно связано с повышенным распадом клеток, в первую очередь ядер.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что в организме здоровых людей имеется прямо пропорциональная зависимость между образованием и выделением мочевой кислоты и, в большинстве случаев, это зависит не от функциональной способности почек, а от нарушения ферментных систем, отвечающих за транспорт мочевой кислоты в почечных канальцах.

Гиперурикурия также является одним из симптомов мочекислотога диатеза, она встречается гораздо реже, чем гиперурикемия и

гиперурикурия. Этот термин получил широкое распространение в литературе, что не совсем правильно. В клинической практике чаще наблюдается уратная кристаллурия (кристаллы мочевой кислоты и реже — ее солей). Под уратурией понимают патологическое состояние, которое проявляется клинически повышенным выделением солей мочевой кислоты (уратов) с мочой. Они представлены в основном солями натрия и калия, реже — калия и магния. Существует еще одна соль мочевой кислоты — кислый урат аммония, который, в отличие от других солей, выпадает в осадок в щелочной моче. Ураты натрия и аммония являются малорастворимыми солями. Выведение этих солей в виде песка или крупных кристаллов нарушает выведение уратов и приводит к образованию мочевых камней, дающих слабые тени на рентгенограммах.

В плазме крови и в моче мочевая кислота растворена в виде натриевой или калиевой соли, они обладают лучшей растворимостью по сравнению с мочевой кислотой, поэтому мочекислые камни чаще состоят из мочевой кислоты и реже — из уратов.

Клинико-морфологические варианты уратной нефропатии [2]:

- острая мочекислая нефропатия (пример: уратный (моче-кислый) инфаркт почек у новорожденных);
- уратный нефролитиаз;
- хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит;
- иммунокомплексный, чаще мезангиопролиферативный, гломерулонефрит с резко выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

Клинические проявления. *Мочекислый инфаркт почки.* У новорожденных детей моча может давать значительный осадок, оставляя на пеленке пятна красно-кирпичного цвета, обусловленные большим количеством уратов. Эти соли выпадают из насыщенной мочи непосредственно в почках, образуя желтовато-оранжевые полосы, идущие от пирамид к корковому слою. Мочекислый инфаркт представляет собой своеобразный криз обмена веществ, возникающий при переходе из внутриутробной к внеутробной жизни. Концентрированная моча новорожден-

ного ребенка богата аморфными и кристаллическими солями, главным образом солями натрия и аммония мочево́й кислоты, которые могут осаждаться в прямых канальцах и собирательных трубочках мозгового слоя почек. Этот «мочево́й песок» в единичных случаях ведет к образованию почечных камней.

Нервно-артрический (мочекислый) диатез. Наследственное нарушение обмена веществ, проявляющееся неустойчивостью углеводного и жирового обменов, что обуславливает предрасположенность ребенка к развитию хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата, почек, желчного пузыря. Частота нервно-артрического диатеза у детей составляет 3-5% и в последние годы увеличивается. Ведущее значение в развитии диатеза играет накопление в крови пуринов (продуктов распада нуклеиновых кислот) и мочево́й кислоты. Они раздражают центральную нервную систему, вызывая повышенную возбудимость ребенка. Дети беспокойно спят, у них снижен аппетит, отмечаются неустойчивый стул, недостаточная прибавка массы тела. Постоянное раздражение центральной нервной системы продуктами пуринового обмена способствует более раннему психическому и эмоциональному развитию. Дети быстро овладевают речью, рано начинают читать, но эмоционально неустойчивы, у них часто бывает привычная рвота.

В клинической картине при нервно-артрическом диатезе преобладают два основных синдрома: нервно-психический (повышенная возбудимость, подергивания, тики, ночные страхи, эмоциональная неустойчивость, ускоренное развитие психики и речи) и дисметаболический, или синдром нарушения обмена: извращение аппетита или его стойкое отсутствие, медленная прибавка массы тела, «беспричинные» повышения температуры тела, нарушения работы сердца (периодические аритмии, функциональные шумы, приглушение тонов). У многих детей признаки невропатии имеются уже в раннем возрасте в виде периодического «беспричинного» возбуждения, беспокойства, снижения аппетита, срыгивании, нарушения сна. В возрасте от 3-4 до 8 лет характерно появление

ацетонемических кризов: внезапная многократная рвота, иногда в течение нескольких дней, с развитием признаков обезвоживания, с запахом ацетона изо рта, с повышением содержания ацетона в моче. Кризы обычно продолжаются от нескольких часов до 1-2 суток. В большинстве случаев рвота прекращается так же внезапно, как и началась. К 9-11 годам ацетонемические кризы у детей обычно прекращаются. Часто отмечаются болевые симптомы: боли в животе, расстройства мочеиспускания, боли в мышцах-разгибателях, мигрени, невралгии, боли в суставах, реже артриты. Заболевания почек и боли в суставах, как правило, развиваются уже в школьном возрасте. В общем анализе крови у таких детей определяется умеренное увеличение числа лимфоцитов. При биохимическом исследовании крови типичным является повышенное содержание мочевой кислоты (норма для детей до года — 140-210 мкмоль/л, после года — 170-410 мкмоль/л).

Важно знать, что нарушенный обмен веществ может длительно компенсироваться правильным воспитанием и диетой.

Уратная нефропатия. Выделение мочевой кислоты обеспечивается почками и желудочно-кишечным трактом. С мочой выводится 2/3 синтезированной в организме мочевой кислоты. Почки, как орган, ответственный за элиминацию мочевой кислоты при гиперурикемии и гиперурикозурии страдают рано. В основе уратной нефропатии лежит неиммунный диффузный интерстициальный процесс, связанный с накоплением уратов в прилегающей к собирательным трубочкам интерстициальной ткани. Клинические проявления уратных нефропатий отличаются скудностью и обнаруживаются значительно реже по сравнению с морфологическими изменениями, с чем и связана малая изученность этой патологии на ранних стадиях и трудности диагностики.

Уратная нефропатия — это хронически протекающее заболевание, характеризующееся умеренной протеинурией, микрогематурией и мочекислотой кристаллурией.

Результаты обследования детей с уратурией и их родственни-

ков выявили обменные нарушения, носящие семейный характер. Уратурия, как причина, обусловившая поражение почек, выявляется у 14-26% больных [2]. Очень информативным оказался генеалогический анализ родословных, что позволяет выявлять определенный спектр почечной и внепочечной патологии среди родственников. Характерна высокая частота среди родственников мочекаменной болезни, хронически протекающих заболеваний почек (гломерулонефрит, пиелонефрит), холецистита, гипертонии, ожирения, подагры. У 14,3% матерей обследованных больных детей имеет место вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу.

При ретроспективном анализе течения беременности у матерей, наблюдаемых больных, выявлена высокая отягощенность акушерского анамнеза: у 31,7% матерей беременность протекала с токсикозом на протяжении всего срока. У 40% – с выраженным токсикозом второй половины беременности.

Первые проявления заболевания (изолированный мочево́й синдром) возникают в раннем детском возрасте. Содержание мочево́й кислоты в крови у здоровых детей в возрасте от 1 года до 7 лет составляет в среднем $120,8 \pm 11,9$ мкмоль/л, старше 7 лет – $166,6 \pm 11,9$ мкмоль/л.

Экскреция мочево́й кислоты с мочой считается превышающей норму при уровне более 1 мг/мл, когда возникает опасность повреждения интерстициальной ткани почек, сосудов и камнеобразования.

Для уратной нефропатии характерно латентное развитие процесса, которое у детей обычно протекает без клинических признаков подагры со стороны суставов. На ранних этапах заболевания мочево́й синдром непостоянен. Наряду с этим могут наблюдаться симптомы, напоминающие почечную колику: боли в пояснице, дизурия, макрогематурия. Уратные нефропатии часто осложняются пиелонефритом и у 5-41% по наблюдению различных авторов – уролитиазом. Для больных с уратной нефропатией характерна олигурия, особенно в жаркий летний период: суточ-

ный диурез падает до 300-400 мл, моча высокого удельного веса (1032-1040) и в ней появляется значительный густой осадок кирпичного цвета. Соответственно, эти больные предъявляют жалобы на дизурию и нередко макрогематурию. При этом отсутствуют всякие внепочечные симптомы заболевания, но может наблюдаться повышенное АД. На этапах обследования у них исключают наличие конкрементов в мочевых путях, аномалии развития, опухоли и туберкулез почек. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гемограммы, неспецифических показателей иммунитета, протеинограммы изменений не выявляется. В более поздние стадии развивается гепаторенальный синдром и изменения показателей липидного обмена.

При наложении пиелонефрита у части детей наблюдаются симптомы интоксикации и выявляется бактериурия. Для пиелонефрита, развившегося у детей с уратной нефропатией, характерным является торпидное течение.

Лечение. Новорожденные с *мочекислым инфарктом почек* в специальном лечении не нуждаются при отсутствии осложнений.

При нервно-артрическом диатезе следует организовать правильное питание: на 1-м году жизни в качестве первого прикорма вводят кашу (гречневую, овсяную, перловую), мясо начинают давать после 8 месяцев. В дошкольном и школьном возрасте исключаются продукты с высоким содержанием пуринов и животных белков (печень, почки, мозги, сало, рыбные и мясные бульоны, бобовые). Мясо следует употреблять в отварном виде, так как около половины пуринов переходит в бульон. Подлежат исключению также колбасные изделия, грибы, студень, некоторые овощи (щавель, шпинат, ревень, петрушка, спаржа, цветная капуста), дрожжи, овсяная крупа, полированный рис, соусы. Ограничиваются продукты, возбуждающие нервную систему (кофе, какао, крепкий чай, пряности, специи). Рекомендуются преимущественно молочно-растительная диета. Ограничивают также потребление мяса и рыбы, которые дают в отварном виде 2-3 раза в неделю. Потребность в белках удовлетворяют за счет яиц, мо-

лочных (сыр, творог) и растительных (крупы, орехи) продуктов, в жирах - за счет растительного (30-40%) и сливочного масла. Необходимо обеспечить ребенку обильное питье в виде соков, компотов, морсов. Ввести дополнительный прием пищи на ночь для исключения длительного перерыва в питании.

Ежемесячно в течение 7-10 дней полезно проводить ощелачивание организма – прием щелочных минеральных вод («Боржом», «Смирновская», «Славяновская» и др.). Необходима строгая молочно-растительная диета с преимущественным употреблением кислых фруктов. Биохимические механизмы этого диатеза сложны, но фруктовые кислоты подщелачивают внутреннюю среду организма. Ни в коем случае нельзя кормить ребенка насильно.

Если у ребенка имеются психоневрологические проявления, надо пройти курс лечения у невролога. При аллергических реакциях назначают антигистаминные средства, эффективны пантотенат и пангамат кальция. Детям с поражением почек и суставов показаны средства, способствующие уменьшению синтеза и выведению мочевой кислоты: аллопуринол, этамид, уродан. Необходимо оградить ребенка от дополнительных психических нагрузок: одновременного посещения нескольких кружков, длительных просмотров телепередач и др. При появлении предвестников ацетонемической рвоты (полное отсутствие аппетита, тошнота, запах ацетона изо рта, раздражительность, плаксивость) детей переводят на диету, которая предполагает, кроме ограничения пуринов, исключение из рациона жиров, мяса и рыбы на 2-4 дня, достаточное потребление углеводов и белков за счет меда, каш, овощей, фруктов, молочных продуктов, яиц с постепенным введением с 4-6-го дня жиров (растительное и сливочное масло, сметана); дробное 5-6 разовое кормление блюдами, исключая раздражение пищеварительного тракта; ежедневное ощелачивание и обильное питье.

При предвестниках ацетонемических рвот и любых не связанных с диатезом острых заболеваниях показаны курсы медикаментозной терапии обменных нарушений: кокарбоксилаза и АТФ внутримышечно; витамин В₆ внутримышечно или пи-

ридоксальфосфат; липоевая кислота; витамин Е; оротат калия; аскорбиновая кислота; питье (5%-й раствор глюкозы первые 1-2 суток, затем отвары шишек хмеля, брусничного листа, почечного чая). При возникновении ацетонемической рвоты в течение первых 6-12 часов ребенка не кормят. Каждые 10 минут следует выпивать по 1-2 глотка жидкости. Если у ребенка начнется некротимая рвота, его надо госпитализировать и вводить жидкие питательные растворы с помощью капельницы внутривенно. Назначают эссенциале форте или витамин В₁₂. Для улучшения выведения токсических веществ из кишечника обязательно делают очистительную клизму. В период ацетонемических кризов необходимо 1-2 раза в неделю устраивать ребенку разгрузочные дни — яблочные, арбузные, картофельные и др.

Лечение урикозурических нефропатий. Основная задача при лечении больных с гиперурикемией — снизить ее концентрацию в крови ниже 360 мкмоль/л, чтобы установить отрицательный тканевый баланс уратов.

Диетотерапия занимает важное место при лечении заболеваний, обусловленных нарушением обмена пуринов. Лечебное питание предусматривает ограничение введения с пищей пуриновых оснований, уменьшение концентрации мочи путем увеличения диуреза и ощелачивание мочи за счет употребления продуктов, богатых щелочными валентностями.

Энергетическая ценность рациона должна соответствовать энергозатратам организма. Однако количество белков в диете следует несколько ограничивать (0,8-1 г/кг), так как их выраженное специфически-динамическое действие способствует образованию эндогенной мочевой кислоты.

Следует вводить в рацион достаточное количество витаминов. В частности, недостаток ретинола в организме способствует образованию конкрементов в мочевых путях. С целью увеличения диуреза и уменьшения концентрации мочевой кислоты и уратов в моче показано увеличение количества вводимой жидкости (до 2 л на 1 м²/24ч). Необходимость ограничения соли связана со свой-

ством последней задерживать жидкость в организме.

Показано обогащение рациона солями калия, которыми наиболее богаты овощи и фрукты. Соли калия оказывают мочегонное действие, способствуя тем самым снижению концентрации мочевой кислоты и уратов в моче.

С целью ощелачивания мочи необходимо заботиться об употреблении достаточного количества продуктов, богатых щелочными валентностями, подлежат исключению из диеты продукты, богатые пуринами. Запрещаются алкогольные напитки, соленья, копчености, консервы, острые закуски, пряности и специи (горчица, перец, хрен).

Рекомендуется преимущественно молочно-растительная диета. Разрешаются: молоко и молочные продукты, овощи (кроме запрещенных), фрукты (груши, абрикосы, персики, виноград, вишни, айва, черная смородина, яблоки, за исключением антоновских), мучные и крупяные изделия, варенье, мед, сахар, сливочное и растительное масло, слабый чай; из специй — уксус, лавровый лист. Допускается употребление 2-3 раза в неделю мяса и рыбы в отварном виде.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ включать в диету следующие продукты: кофе, какао, шоколад, орехи, грибы, бобы, жареное мясо, птица, мясные и рыбные консервы, маринады, копчености, субпродукты, шпроты, сардины, паштеты, бананы, мед, красное вино.

РАЗРЕШАЕТСЯ в ограниченном количестве: черника, земляника, малина, абрикосы, сливы, виноград, язык, свинина, рыба (карп, судак, семга, треска), соль, хлеб, баклажаны, желток, вареное мясо (особенно телятина) не более 3 раз в неделю.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ включать в питание: молочно-растительные продукты, крупы, лимон. Регулярно проводить разгрузочные дни: фруктовые, картофельные, молочнокислые.

В настоящее время для терапии заболеваний, обусловленных гиперурикемией, применяются следующие препараты: **колхицин, аллопуринол и оротовая кислота.**

Механизм противовоспалительного эффекта колхицина до

конца не выяснен. Однако известно, что препарат стимулирует продукцию коллагеназы в клетках, секрецию стероидных гормонов, снижает выход гистамина и лизосомальных гидролаз из тучных клеток, подавляет секрецию тиреоидных гормонов, катехоламинов и т.д. Колхицин подавляет транспорт большинства пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, блокирует выход кининов в плазму. В результате лечения колхицином экскреция уратов с мочой или уровень их в крови не изменяются, но возрастают скорость их обмена, и снижается общее их содержание в организме. Многие авторы рекомендуют длительный непрерывный прием колхицина для профилактики обострений и осложнений гиперурикемии (0,5-2 мг в день от 18 месяцев до 10 лет). Ряд авторов считают, что все больные с уровнем уратов в крови более 540 мкмоль/л должны постоянно принимать с профилактической целью умеренные дозы колхицина. Это связано с тем, что даже асимптоматическая гиперурикемия зачастую является причиной развития микроангиопатий, приводящих к необратимой патологии сердца, гипертензии, отложению кристаллов уратов в ткани почек и изменению функций тромбоцитов. При лечении колхицином возможны осложнения: желудочно-кишечные расстройства (рвота, тошнота, боли в животе и диарея), повышение свертывающей способности крови, изменение функции костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией, иногда возникает алоpecia, которая исчезает через 3-12 недель после прекращения лечения.

Аллопуринол является ингибитором ксантиоксидазы и блокирует переход 6-тиопурина в 6-тиопуриновую кислоту, что клинически проявляется снижением уровня уратов в крови и в моче уже через 24-48 часов после приема, но при этом повышается уровень предшественников уратов (ксантина, гипоксантина) в крови и моче. Суточная доза препарата составляет 200-300 мг в 2-3 приема в течение 6-12 месяцев. Возможными осложнениями терапии аллопуринолом являются повышение уровня ксантина

в крови, появление токсического эпидермального некроза, гепатита, алопеции, лейкопении, тромбоцитопении.

Оротовая кислота в дозах 2–6 мг/24ч также снижает уровень мочевой кислоты в крови за счет урикозурического эффекта. Рекомендуются так же уродан, магурлит и их аналоги (дозы подбираются индивидуально с учетом рН мочи). В качестве мембранотропного средства используется ксидифон в дозе 10 мг/кг 2 раза в день [1].

Таким образом, проблема урикозурической нефропатии – это, прежде всего, проблема взрослого населения. Однако заболевание начинается в детском возрасте и течет обычно латентно, проявляясь уже тяжелой, часто малокурабельной патологией во взрослом состоянии. Поэтому важна ранняя диагностика заболеваний, обусловленных нарушением обмена уратов и раннее проведение профилактических, а при необходимости и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С. Наследственные и врожденные нефропатии. В кн.: Нефрология: Руководство для врачей под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина 2000;337-371.*
2. *Мухин Н.А., Балкаров И.М. Подагрическая почка. В кн.: Нефрология: Руководство для врачей под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина 2000;422-428.*
3. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Тубулопатии В кн.: Клиническая нефрология детского возраста под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой СПб: Сотис 1997;201-224.*

Глава 15. ЭНУРЕЗ У ДЕТЕЙ

Проблема недержания или неудержания мочи имеет не только медицинские, но и социальные аспекты. Это расстройство тревожит умы человечества очень давно. Еще в XI веке Авиценна в своей книге «Канон врачебной науки» выделил главу «Мочеиспускание в постель». Но, несмотря на длинную историю изучения данного заболевания, оно продолжает волновать представителей различных областей медицины, в том числе нефрологов.

Терминология. Международное общество по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) определяет *недержание мочи* как мочеиспускание в несоответствующее время и месте у ребенка в возрасте 5 лет и старше [23,24]. Подразделяют *непрерывное* недержание мочи (связанное с врожденными пороками мочевых путей или повреждением сфинктера) и *непостоянное* (интермитирующее) недержание мочи, которое подразделяется на *дневное недержание* и *ночное недержание мочи*, последнее называют *энурезом*. Термин дневной энурез в настоящее время не употребляется.

Если ребёнок 5-ти и старше лет мочится 8 и более раз в день, говорят об увеличенной дневной частоте мочеиспусканий (*поллакиурия*). Если ребенок мочится 3 и менее раз ежедневно, то говорят о сниженной дневной частоте мочеиспусканий. О полиурии говорят, когда суточный диурез составляет более чем 2 л/м² поверхности тела ребенка. Это применимо у детей всех возрастов.

Остаточная моча – количество мочи, которое остается в мочевом пузыре сразу после мочеиспускания. У взрослых в норме этот объём должен быть менее 10% (ICCS, 2008) [24]. У детей любого возраста нормальный объем остаточной мочи равен 0-5 мл; объем 20 мл и более при повторных измерениях считается патологией; значения от 5 до 20 мл являются пограничными. Следует отметить, что измерение остаточной мочи должно проводиться не менее 3-х раз и не позднее 5 минут после мочеиспускания. Если измерение проведено позже, то на каждые 5 минут после микции от измеренного объема остаточной мочи отнимают 1–2 мл (ICCS, 2008) [24].

По существующей статистике частота энуреза уменьшается с возрастом [6,27,28]:

- в 5 лет он определяется у 15–20% детей;
- в 10 лет – у 7–12 % детей;
- в 14 лет – у 2–5% детей;
- в 18 лет и у взрослых – у 1–1,5%.

Мальчики страдают энурезом в 2-3 раза чаще, чем девочки. Выделяют первичный и вторичный энурез. *Первичный энурез* появляется с раннего возраста ребенка и при этом не наблюдается длительных (3–6 месяцев) периодов «сухих ночей», отсутствуют симптомы органического или психоэмоционального характера [6,10,25,26]. *Вторичным называют энурез*, который возникает после периода «сухих ночей», продолжающегося не менее 6 месяцев. При вторичном энурезе прослеживается связь с психическими, неврологическими, эндокринными, урологическими и другими заболеваниями и патологическими состояниями. Эпизоды недержания мочи могут наблюдаться независимо от сна [4,6,10,25,26].

При ночном энурезе непроизвольное мочеиспускание наблюдается только ночью (85% случаев), дневное недержание мочи встречается значительно реже (5% случаев). Примерно у 10% детей встречается сочетание энуреза и дневного недержания мочи [6,23,24]. Такое деление мало значимо для дальнейшей тактики диагностики и лечения, однако названные критерии необходимо учитывать при установлении диагноза энуреза.

В качестве возрастного критерия установления диагноза «энурез» предложен 5-летний возраст ребенка, в котором, все дети в норме должны контролировать мочеиспускания во время сна [23,24]. Однако нервно-психическое созревание у каждого человека происходит в индивидуальные сроки, зависящие от множества факторов (наследственность, течение беременности, родов и послеродового периода, перенесенные заболевания и т.п.), вследствие чего, время становления контроля над диурезом в период сна может варьировать в широких пределах (несколь-

ко лет). Более подходящим критерием диагностики энуреза нам видится сохранение эпизодов недержания мочи в период сна в сознательном возрасте, т.е. когда ребенок становится обеспокоенным своим состоянием и проявляет заинтересованность в его ликвидации.

Классифицирование энуреза предусматривает выделение *моносимптомного*, когда, кроме энуреза, нет других расстройств, а именно [2,6,24]:

- урологических нарушений, чаще в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря;
- неврологических или психологических нарушений;
- эндокринных заболеваний.

В тех случаях, когда наблюдается сочетание энуреза с неврологическими, психическими, эндокринологическими или урологическими заболеваниями, энурез носит название *немоносимптомного (полисимптомного)*. При сочетании энуреза с патологией спинного мозга его нередко называют *«спинальным»* [2,6,9,24]. Частой причиной энуреза в этих случаях оказывается патология нервной системы, особенно спинного мозга от С₁ до S₁, что сопровождается гиперрефлексией детрузора [2,3,6].

Термин *«гиперактивный мочевого пузырь»* был рекомендован Международным обществом по проблемам удержания мочи (ICCS) для широкого применения в клинической практике в 2004 г. Это чрезвычайно распространенное состояние у детей – в возрастной группе от 4 до 7 лет у каждого пятого ребенка наблюдается эта дисфункция мочевого пузыря. Ключевым симптомом гиперактивного мочевого пузыря является ургентность – внезапное императивное желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно или невозможно отложить.

Этиология. Энурез может быть генетически обусловлен. Приблизительно 50-75% детей с энурезом имеет близкого родственника с той же проблемой (у 56% – это отец, у 36% – мать, у 40% – брат или сестра). Если один из родителей страдал энурезом, то вероятность возникновения этой проблемы у ребенка – 40-50%,

если оба родителя — 70-80%. Если один из однояйцовых близнецов имеет энурез, то вероятность его у второго близнеца — 68% (у разнойяйцовых близнецов вероятность несколько ниже). Считается, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью гена [12,13,19].

В настоящее время известны 2 гена, мутация которых ответственна за развитие этой патологии: *Enur1* расположен в регионе 13q13-q14.31 [6,14], *Enur2* картирован на хромосоме 12 в регионе 12q13-q21 [11]. Кроме того, по-видимому, ответственные за энурез гены локализуются на хромосомах 8, 15, 16, 22 [6,22].

Ю.В. Наточин и А.А. Кузнецова в 1997 г. показали, что при наследственной форме энуреза нарушена физиологическая роль аутокоидов — биологически активных веществ, которые образуются в клетках различного функционального назначения и могут воздействовать на соседние клетки. При энурезе отмечено повышение продукции простагландина Е и других аутокоидов, которые снижают ответ эпителиальных клеток на вазопрессин. Кроме того, было доказано, что при данной форме энуреза снижается реакция на воздействие антидиуретического гормона клеток-мишеней [8,10]. Дети, страдающие генетически обусловленным энурезом, по сравнению со здоровыми детьми, выделяют ночью большее количество мало концентрированной мочи. Относительная никтурия у таких детей обусловлена селективным нарушением ночной секреции антидиуретического гормона (или вазопрессина) или повышенной ночной резистентностью почек к эндогенному антидиуретическому гормону, что характерно в основном для подростков и молодых людей, страдающих ночным недержанием мочи [5,21,27,28].

Еще одной причиной энуреза может быть низкая ночная функциональная емкость мочевого пузыря. *Функциональная емкость мочевого пузыря* — это количество мочи, которое человек может удержать в мочевом пузыре до появления нестерпимого желания помочиться. У детей до 12 лет функциональная емкость мочевого пузыря рассчитывается по формуле [1,2]:

$$[30 + (\text{возраст в годах} \times 30)] \text{ мл}$$

Максимальный объём мочеиспускания считается маленьким, если он составляет менее 65% от функциональной емкости мочевого пузыря, объём мочеиспускания считается большим, если он составляет более 150% от указанной емкости. У взрослых функциональная емкость мочевого пузыря составляет 350-500 мл. Когда функциональная емкость маленькая, мочевой пузырь не удерживает всю мочу, произведенную за ночь.

До недавнего времени эту теорию считали мало вероятным объяснением энуреза, т.к. низкая функциональная емкость мочевого пузыря должна привести к изменению диуреза (учащение, недержание) в период бодрствования. Но в литературе появились сообщения об изучении групп тщательно отобранных пациентов с энурезом, у которых показатели уродинамики в период бодрствования находятся в пределах нормы, однако во время сна некоторые из этих детей имеют низкую функциональную емкость мочевого пузыря. Причины такого различия уродинамики днем и ночью пока не ясны [16,18,20].

В исследовании, проведенном G. Gladh и соавт. [15], функциональная емкость мочевого пузыря положительно коррелировала с ночным диурезом. У детей с энурезом сокращение детрузора ночью происходит при меньшем объеме наполнения мочевого пузыря, что обуславливает его низкую ночную функциональную емкость. Согласно этой теории, низкая ночная функциональная емкость мочевого пузыря – следствие, а не причина энуреза.

Помимо генетически детерминированных вариантов, энурез также выявляется при следующих видах патологии:

- патологии нервной системы в виде остаточных явлений перинатальной энцефалопатии, травм, нейроинфекции [3,5,6,9],
- органической патологии головного или спинного мозга [2,6,7],
- неврозе, часто при неврозе навязчивых состояний [6,7,12],
- урологических заболеваниях, чаще всего при гиперактивном мочевом пузыре [2,3,6],

- аллергических заболеваниях (тяжелом атопическом дерматите, нейродермите) [3,9,12],
- эндокринных заболеваниях (сахарном, несахарном диабете) [6,8,9,12],
- при сочетании нескольких неблагоприятных факторов [12].

Патогенез. В практике детского нефролога чаще всего встречаются 2 варианта энуреза: *моносимптомный*, обычно связанный с латентным дефицитом антидиуретического гормона и *немоносимптомный*, который чаще обусловлен нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (гиперактивный или гипорефлекторный мочевого пузырь).

Антидиуретический гормон синтезируется в гипоталамусе. Основное его физиологическое действие связано с его воздействием на V1 и V2 рецепторы. Воздействуя на V1 рецепторы в сосудах и кишечнике, вызывает их сокращение. Воздействуя на V2 рецепторы в почках, уменьшает образование мочи, концентрирует мочу. Для больных с моносимптомным энурезом характерно снижение ночной секреции антидиуретического гормона и увеличение ночного диуреза со снижением осмолярности мочи.

Критерии диагностики основных форм энуреза. Диагностировать *генетически детерминированный моносимптомный энурез* можно на основании следующих признаков:

- наличие энуреза у родственников;
- развитие энуреза с первых лет жизни без периода «сухих ночей»;
- наличие у ребенка вечерней полидипсии, никтурии и сниженной осмолярности мочи в ночное время;
- снижение активности вазопрессина (антидиуретического гормона) ночью;
- отсутствие изменений при проведении цистотонOMETрии;
- выявление мутаций соответствующих генов молекулярно-генетическими методами.

В основе немоносимптомного энуреза у детей, связанного с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря чаще всего лежат

спинальные нарушения, и вариант нейрогенной дисфункции мочевого пузыря зависит от уровня поражения спинного мозга:

- при повреждении на уровне $S_1 - S_1$ (вследствие травмы, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, грыжи дисков, Spina bifida) развивается *гиперактивный мочевой пузырь*;
- при повреждении на уровне ниже S_1 (вследствие травмы, миелодисплазии, периферической полинейропатии, рассеянного склероза, синдрома Cauda equina, Herpes zoster) развивается *гипотоничный мочевой пузырь*.

Подробнее о клинических проявлениях и диагностике нейрогенного мочевого пузыря см. главу 16.

Лечение энуреза.

Исходы моносимптомного энуреза: самоизлечение наступает в 15-20% случаев, к моменту призыва в армию энурез сохраняется у 1,5% призывников и у 0,5% взрослых. Поэтому встает вопрос — а надо ли лечить энурез.

Основными причинами, почему детей с энурезом необходимо обследовать и лечить являются следующие:

- Нарушение формирования личности у детей («комплексы неполноценности»; снижение уровня самооценки).
- Ухудшение успеваемости в школе и контакта со сверстниками.
- Появление дополнительных материальных затрат у родителей (памперсы, матрасы, одеяла, клеёнка, бельё и т.д.).
- Психические расстройства в подростковом периоде.
- Ухудшение качества жизни (невозможность поехать куда-либо и т.д.).
- Может привести к нарушению потенции в зрелом возрасте у мужчин.
- Высокая частота осложнений ГАМП в виде развития пузырно-мочеточникового рефлюкса, мочевой инфекции и рефлюкс-нефропатии.

Режим. Очень важно создать для ребенка максимально спокойную обстановку, что включает в себя: отсутствие ссор, нака-

заний за «мокрую постель», исключение активных игр, включая компьютерные, отмена просмотра телевизионных передач перед сном и т.д. Перед сном рекомендуется, чтобы ребенок 3 раза помочился. Спать ребенок должен на жесткой постели, а засыпать желательно с валиком под коленями.

При *неврозоподобном синдроме* необходимо будить ребенка, заставляя его проснуться и помочиться в туалете, что способствует укреплению условного рефлекса.

Диета. Ужин должен быть за 3 часа до сна без продуктов, обладающих мочегонным действием. К ним относятся практически все молочные продукты, а также яблоки, огурцы, клубника, арбуз, дыня, крепкий чай, кофе, кока-кола и т.п. На ужин рекомендуется яйцо, рассыпчатые каши, стакан слабо заваренного чая. Непосредственно перед сном ребенку дается кусочек хлеба с селедкой или просто подсоленный хлеб.

Тренировка мочевого пузыря. Ребенка просят выпить большое количество воды и попытаться максимально долго удержать мочу. Этот метод подходит для детей с маленькой ночной функциональной емкостью мочевого пузыря и эффективен лишь у немногих пациентов [29].

Мотивационная терапия. Родители поощряют ребенка в борьбе с энурезом, но необходимо, чтобы сам ребенок хотел достичь успеха. Положительное подкрепление мотивации, вроде похвалы или награды за удачные попытки контроля мочеиспускания помогают улучшить самооценку и постепенно избавиться от проблемы. Наказание за неудачные попытки будет затрагивать чувство собственного достоинства ребенка, и усугублять проблему [29]. Обычно используются следующие методы:

А) Модификация поведения. Этот метод терапии нацелен на повышение ответственности ребенка за состояние контроля мочеиспускания во сне путем воспитания новых стереотипов поведения. Например, детей приучают избегать пить жидкость после ужина и стараться мочиться перед сном.

Б) Сигнальный метод. Изобретен в 1907 г., заключается в не-

посредственном обучении ребенка управлять функциями мочевого пузыря в течение сна. Рядом с ребенком помещается специальное устройство, состоящее из звонка и прокладки с датчиком влажности, который чувствителен к нескольким каплям мочи. Последнюю укладывают в нижнее белье ребенка. При непроизвольном мочеиспускании датчик реагирует и включается звонок, который будит родителей (обязательно!) и ребенка. Он бежит в туалет и мочится. Необходимо вымыть ребенка, перестелить кровать, переодеть его в чистую пижаму (еще лучше, если он сделает это сам). Воспитание в ребенке чувства комфорта от чистоты увеличивает его мотивацию встать, когда он слышит звонок. Родительское отношение к проблеме, их заинтересованность в помощи своему ребенку являются основой успеха этого метода. Эффективность метода, по сравнению с другими фармакологическими и не фармакологическими способами терапии, составляет 75%, рецидивы возникают в 41% случаев (уровень доказательности В) [22]. Эффект достигается самое раннее через 2 недели, но у большинства – только через месяц. После достижения эффекта необходимо продолжать использовать метод еще 2 недели. Если эффект не достигается за 3 месяца, то лечение этим методом должно быть приостановлено. Однако неудача не препятствует возможности достижения успеха при повторной попытке в более старшем возрасте [17,22].

Медикаментозная терапия. Медикаментозное лечение наследственного и спинального энуреза различно, но именно эти варианты терапии должен знать нефролог.

При нарушении выработки *антидиуретического гормона* показано применение *десмопрессина*. Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин) является синтетическим аналогом вазопрессина, синтезирован в 1967 г. и в первое время применялся исключительно при несахарном диабете. Нами впервые применен интраназальный десмопрессин в 1997 г. [5]. В дальнейшем происходило усовершенствование методики лечения с использованием таблетированной формы десмопрессина – *минирина* [1]. Началь-

ная дозировка минирина 0,1 мг на ночь с возможным последующим увеличением до 0,2 мг (после одной недели приема) и при необходимости — до 0,4 мг (на третьей неделе приема). На период лечения потребление жидкости за 1 час до приема и в течение 8 часов после приема должно быть резко ограничено (только для утоления жажды). Минирин может использоваться как в экстренных случаях (однократно), так и для достижения стойкого эффекта (длительный прием). В последнем случае препарат назначается курсами по 3 месяца, между которыми делают 1 месячный перерыв и определяют эффективность лечения. Наш опыт использования минирина для лечения детей с моносимптомным ночным энурезом [1] показал, что полная ремиссия энуреза развилась у 40% детей, 48% наблюдалось существенное улучшение или частичный эффект и только у 12% детей эффекта не было. При контрольном обследовании через 3 месяца после окончания лечения минирин у 12% детей отмечалось возобновление эпизодов энуреза, у остальных сохранялся достигнутый эффект. Таким образом, у детей с моносимптомным энурезом необходимы были повторные курсы лечения минирин через 3 месяца наблюдения. Побочных эффектов (тошноты, головной и абдоминальной боли) при применении минирина не зарегистрировано

В настоящее время появилась новая форма Минирин — *Минирин таблетки подъязычные (Minirin Melt)*. При меньшей дозировке *Минирин, таблетки подъязычные* более эффективно снижает диурез и повышает осмоляльность мочи, чем Минирин таблетки.

Дифференциальный диагноз у детей с энурезом. У 20% детей с *сахарным диабетом* отмечается появление ночного недержания мочи, что обусловлено развитием полиурии. При подозрении на сахарный диабет необходимо определить уровень сахара в крови, суточную потерю глюкозы с мочой, удельный вес и/или осмолярность мочи в разовых порциях, провести пробу Зимницкого. Для сахарного диабета кроме полиурии характерна полидипсия, гипергликемия, глюкозурия, высокий удельный вес и/или осмолярность мочи.

Нередко ночное недержание мочи развивается у детей с **нефроурологической патологией**. В этих случаях необходимо комплексное обследование ребенка: анализы мочи разовые и по Нечипоренко, посевы мочи, консультация гинеколога для исключения аномалий развития, ультразвуковое исследование мочевых путей, при необходимости рентгенологическое (экскреторная урография, микционная цистография) и радиологическое (статическая и динамическая неросцинтиграфия) обследования. Обязательным является исключение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря по клиническим данным и уродинамическим показателям.

Ночное недержание мочи **может** наблюдаться у детей с **патологией нервной системы и нарушениями психики** (невроз олигофрения шизофрения). Поэтому важным является уточнение анамнеза для исключения черепно-мозговых и спинальных травм, в обследование обязательно должна быть включена консультация невролога, при необходимости психиатра. При отклонениях в неврологическом статусе ребенку проводятся дополнительные обследования: ЭЭГ, эхоэнцефалоскопия, при необходимости миография, компьютерная томография или МРТ позвоночника и/или головы.

Таким образом, наличие у детей энуреза вызывает медицинские и социальные проблемы. Именно поэтому, несмотря на постепенное снижение количества больных энурезом с возрастом, дети должны получать соответствующее лечение. Нефрологам приходится чаще сталкиваться с причинами энуреза, связанными с латентным дефицитом антидиуретического гормона, и применять для лечения минирин, а также с больными, где основой патологии бывает врожденная аномалия спинного мозга и гиперактивный мочевой пузырь. В таких ситуациях должны использоваться средства антихолинергического плана, в частности, **дриптан** или новый препарат α_1 -адреноблокатор — **альфузосин**. Во всех случаях при назначении лекарственных препаратов основой успешного лечения остается установление *причин энуреза*, осоз-

вание механизма расстройства, правильный подбор препарата, разумная комбинация медикаментозных и немедикаментозных методов терапии, контроль состояния (с применением уродинамических исследований и дневников мочеиспускания), профилактика осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов Е.Г., Длин В.В., Османов И.М. Эффективность минирина у детей с первичным ночным энурезом. *Вест. пед. фарм. нутр.* 2006;3:6-10.
2. Вишневский Е.Л. Функциональные нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс.докт мед. наук. М. 1982;29.
3. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение. *Неврологический журнал.* 2001; 1: 42-46.
4. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии. *Лечащий врач* 2009;1:37-44.
5. Игнатова М.С., Байгильдина Л.М. Положительное влияние десмопрессина (диуретина CD) на проявление нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Нефрол. Диал.* 1999;1: 6-10.
6. Казанская И.В., Отпущенкова Т.В. Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение. *Вопр. совр. пед.* 2003;6: 58-66.
7. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. СПб. 1995; 561.
8. Наточин Ю.В., Кузнецова А.А. Ночной энурез как проявление аутокоидоза. *Тер. арх.* 1997; Вып. 69. (12): 67-72.
9. Никитин С.С. Обоснование и эффективность сочетанного применения М-холинолитиков и альфа-адреноблокаторов при лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2006;23.
10. Папаян А.В. Энурез у детей. СПб. 1996; 77.
11. Arnell H., Hjalmas K., Jagervall M. et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 360-365.
12. Bauer S., Koff S.A., Jayanthi V.R. Voiding dysfunction in children: neurogenic and non-neurogenic. In: Walsh PC et al. (eds.) *Campbell's Urology. 8th ed.* Philadelphia, Penna: WB Saunders Co, 2002; 2231-2283.
13. Delvin J.B. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. *Irish Med. J.* 1991; 84: 118-120.
14. Elberg R. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1995; 173: 15-18.

15. Gladh G., Mattsson S., Lindstrom S. *Anogenital electrical stimulation as treatment of urge incontinence in children. B.J.U. Int.* 2001; 87(4): 366-371.
16. Gorodzinsky F.P. *Enuresis. Paediatrics & Child Health.* 2002;2(6): 419-421.
17. Hagglof B, Andren O, Bergstrom E. et al. *Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 1997; 183:79-82.
18. Hogg R., Landa H., Kaplan G. *Nocturnal enuresis: Evaluation, education, treatment. Contemp. Pediatr.* 2000; 6: 4-22.
19. Jarvelin M.R. *Developmental history and neurological findings in enuretic children. Dev. Med. Child Neurol.* 1989; 31:728-736.
20. Kazinari K., Shuichiro F., Yoshiyuki O. et al. *Combined pharmacotherapy for nocturnal enuresis. Pediatric Nephrology.* 2001; 16: 662-664.
21. Kovacs L., Robertson G.L. *Syndrome of inappropriate antidiuresis. Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am.* 1992; 21: 859-875.
22. Monda J.M., Husmann D.A. *Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. J. Urol.* 1995; 154 (2): 745-848.
23. Nevéus T. *The new International Children's Continence Society's terminology for the paediatric lower urinary tract - why it has been set up and why we should use it. Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 931-932.
24. Nevéus T., von Gontard A., Hoebeke P. et al. *The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society.* 2008; 1-11.
25. Norgaard J.P., Djurhuus J.C., Watanabe H. et al. *Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. J. Urol.* 1997; 79: 825-835.
26. Reinberg Y., Crocer J. *Therapeutic efficacy of extended-release oxybutynin, and immediate release and long acting tolterodine tartrat in children with diurnal urinary incontinence. J. Urol.* 2003;169 (1): 317-319.
27. Ritting S, Kludsen U., Norgaard J. et al. *Abnormal diuretic rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Am. J. Physiol.* 1989; 256: 664-671.
28. Ritting S., Matthiesen T.B., Hunsballe J.M. et al. *Age-related changes in the circadian control of urine output. Scand. J. Urol. Nephrol.* 1995; 173: 71-76.
29. Wiener J. S., Scales M. T., Hampton J. et al. *Long term efficacy of simple behavioral therapy for day time wetting in children. J. Urol.* 2000; 164: 786-790.

Глава 16. НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

Терминология. «*Нейрогенный мочевой пузырь*» – собирательное понятие, объединяющее большую группу нарушений его резервуарной и эвакуаторной функций, которые развиваются вследствие поражений нервной системы на различных уровнях – от коры головного мозга до интрамурального аппарата.

Этиология и патогенез. Наиболее тяжелые расстройства функции мочевого пузыря наблюдаются при врожденных пороках развития (миелодисплазия), травмах, опухолях и воспалительно–дегенеративных заболеваниях спинного мозга, т. е. при частичном или полном разобщении спинальных, супраспинальных центров и мочевого пузыря. Однако в практической работе уролог и нефролог гораздо чаще сталкивается с ситуацией, когда анатомического дефекта в нервной системе нет, а расстройства акта мочеиспускания и уродинамики обусловлены задержкой созревания высших центров вегетативной регуляции нижнего отдела мочевого тракта. В этих случаях речь идет о разновидности нейрогенного мочевого пузыря, его дисфункциональных «заболеваниях». Этиология дисфункций мочевого пузыря до конца не ясна. В патогенезе ведущая роль принадлежит гипоталамо–гипофизарной недостаточности, задержке созревания центров системы регуляции акта мочеиспускания [2].

Указанные варианты расстройств акта мочеиспускания обусловлены (преимущественно) гиперрефлекторными дисфункциями мочевого пузыря, симптоматика которых отражает степень их выраженности.

Рабочая классификация дисфункций мочевого пузыря

1. *Гиперрефлекторный мочевой пузырь:*
 - а) адаптированный,
 - б) неадаптированный (незаторможенный).
2. *Норморефлекторный мочевой пузырь:*
 - а) неадаптированный (незаторможенный).
3. *Гиперрефлекторный мочевой пузырь постуральный:*
 - а) адаптированный,
 - б) неадаптированный (незаторможенный).

4. *Норморефлекторный мочевой пузырь постуральный:*
 - а) неадаптированный (незаторможенный).
5. *Гипорефлекторный мочевой пузырь:*
 - а) адаптированный,
 - б) неадаптированный (незаторможенный).
6. *Гипорефлекторный мочевой пузырь постуральный:*
 - а) неадаптированный (незаторможенный).

Эта рабочая классификация была внесена в качестве добавления (фрагмента) в общую классификацию нейрогенного мочевого пузыря на 3-м Всесоюзном съезде урологов (г. Минск, 1984).

Клиническая картина. Обращают внимание на наличие дизурических явлений, дневное и ночное недержание мочи, подпускание мочи в спокойном состоянии и при смехе или кашле. К ведущим симптомам нарушения акта мочеиспускания относятся поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, (составляющие в совокупности синдром императивного мочеиспускания) и энурез.

Для гиперактивного мочевого пузыря характерно наличие ургентного синдрома, ноктурии (учащение мочеиспусканий в ночные часы, термин применяется у детей старше 6-ти лет) [15,16], нередко выявляются спинальные нарушения (выше S1), при цистотометрии отмечается значительное (более 40 см H₂O) превышение детрузорного порогового давления потери мочи при низкой функциональной емкости мочевого пузыря.

Для гипорефлекторного мочевого пузыря характерно редкое мочеиспускание (менее 3-х раз в день), наличие большого количества остаточной мочи (в норме — 5-20 мл), моча может отходить каплями (парадоксальная ишурия), при мочеиспускании ребёнок напрягает брюшной пресс для опорожнения мочевого пузыря, на цистограмме определяется большой мочевой пузырь, при цистотометрии отмечается низкое (менее 8 см H₂O) детрузорное пороговое давление в точке потери мочи при высокой функциональной емкости мочевого пузыря, часто выявляются спинальные нарушения (ниже S1).

Диагностика. Важным является определение 3-х дневного ритма мочеиспускания при обычном для ребенка питьевом режиме и свободном мочеиспускании. Фиксируется частота мочеиспусканий и их количество. Нормальные показатели свободно мочеиспускания отражены в таблице 16.1.

Таблица 16.1. Показатели объема и частоты свободных мочеиспусканий у детей разного возраста в норме

Возраст	Количество мочеиспусканий за 24 часа	Объем одного мочеиспускания (минимальный/максимальный) в мл
5-10 лет	7-9	70-80/170-180
10-15 лет	5-6	100-120/220-250
Старше 15 лет	3-5	150/300-350

Функциональное исследование мочевого пузыря (урофлоуметрия, прямая цистометрия, ректоманометрия) проводится в период ремиссии цистита. Оцениваются гидродинамические параметры: внутрипузырное давление, объемная скорость потока, давление и сила струи.

Для оценки **фазы накопления** проводятся ретроградная цистометрия, профилометрия уретры и уретеро-везикального соустья, электромиография наружного уретрального, анального сфинктеров и мышц тазового дна. Для оценки **фазы опорожнения** проводятся прямая цистометрия, урофлоуметрия, ректоманометрия, электромиография указанных выше мышечных структур.

При обследовании детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря необходимо провести неврологическое (ЭЭГ, эхоэнцефалоскопию, оценить состояние вегетативной нервной системы) и эндокринологическое обследование. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря нередко определяются следующие нарушения [2]:

- негрубые, общемозговые нарушения биоэлектрической активности головного мозга (дезорганизация альфа-ритма, дизритмия среднего и низкого вольтажа, смена видов фоновой активности, увеличение периодов медленных колебаний тета—дельта диапазонов в передне—центральных отделах

мозга, без признаков латерализованной пароксизмальной активности или других очаговых изменений на ЭЭГ);

- отклонения в биоритме «сон—бодрствование» (достоверное увеличение продолжительности засыпания, латентных периодов всей стадий, поверхностных стадий сна, значительной редукции 4 стадии и фазы быстрого сна; указанные нарушения структуры ночного сна обусловлены изменениями взаимоотношений между синхронизирующими и десинхронизирующими системами лимбико—ретикулярного комплекса);
- нарушения деятельности вегетативной нервной системы в состоянии бодрствования в виде гипертонуса и гиперактивности симпатического и, особенно, парасимпатического ее звеньев;
- выраженные сдвиги в большинстве звеньев эндокринной системы (гипофизарно- надпочечниковой, гипофизарно—половой, соматотропинообразующей, регулирующей водно-солевой баланс и др.).

По результатам анализа клинической картины, дополненном результатами регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий, можно выделить следующие варианты нарушений мочеиспускания у детей с дисфункциями мочевого пузыря [2]:

1 вариант.

Расстройства акта мочеиспускания днем (синдром императивного мочеиспускания):

- А. Поллакиурия.
- Б. Поллакиурия и императивные позывы (последние не каждый день).
- В. Поллакиурия и императивные позывы (несколько раз в день).
- Г. Поллакиурия, императивные позывы и императивное недержание мочи (последнее не каждый день).
- Д. Поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи (последнее несколько раз в день).

2 вариант.

Расстройства акта мочеиспускания ночью:

- А. Непроизвольное мочеиспускание во время сна только после приема большого количества жидкости.
 - Б. Непроизвольное мочеиспускание во время сна не каждый месяц.
 - В. Непроизвольное мочеиспускание во время сна несколько раз в месяц.
 - Г. Непроизвольное мочеиспускание во время сна несколько раз в неделю.
 - Д. Непроизвольное мочеиспускание во время сна нерегулярное (со светлыми промежутками).
 - Е. Непроизвольное мочеиспускание во время сна каждую ночь.
 - Ж. Непроизвольное мочеиспускание во время сна более 1 раза каждую ночь.
3. Непроизвольное мочеиспускание во время ночного и дневного сна.

3 вариант.

Комбинированные расстройства акта мочеиспускания:

- А Любая комбинация признаков расстройств акта мочеиспускания 1 и 2 типов.

Принципы терапии.

Для лечения гиперактивного мочевого пузыря важным элементом является лекарственная терапия. Наиболее часто применяются препараты из групп М—холиноблокаторов и α_1 -адреноблокаторов.

Механизм действия М-холиноблокаторов заключается в блокировании мускариновых рецепторов мочевого пузыря и препятствовании взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Таким образом, достигается уменьшение или полное прекращение действия ацетилхолина на детрузор и, как следствие, снижение его активности. В нашей стране в практике лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей применяют третичный

амин – *оксибутинин (дриптан)* и четвертичный амин – *троспия хлорид (спазмекс)*. Эффективность оксибутина (дриптана) в различных группах наблюдения составляет 90%. Этот препарат у детей назначается в возрасте старше 5 лет в разовой дозе 0,1 мг/кг (от 2,5 до 5 мг 2–3 раза в день). Максимальная доза у детей составляет 15 мг. При применении высоких доз дриптана рекомендуется строгий контроль в отношении побочных эффектов, таких как: тахикардия, сухость во рту, снижение продукции слезной жидкости, нарушения зрения (мидриаз, паралич аккомодации, амблиопия), повышение внутриглазного давления, запоры, неприятные ощущения и боли в животе, а также сонливость или бессонница, слабость, головокружение, тревожность, галлюцинации. Могут встречаться пониженное потоотделение, аллергические реакции. В ряде случаев указанные побочные явления служат основанием для прекращения лечения. Поиск путей снижения выраженности побочных эффектов привел к внедрению внутривезикулярного применения оксибутина и назначению оксибутина замедленного высвобождения [3,4].

Наш опыт применения оксибутина свидетельствует о том, что максимальные дозировки показаны детям со сложными нейрогенными расстройствами мочеиспускания при условии отсутствия значимой обструкции. В случаях идиопатических нарушений препарат может назначаться в более низких дозировках, что обуславливает благоприятный профиль безопасности при достаточной клинической эффективности. Длительность приема препарата не менее 3-4 недель. Повторные курсы (при рецидиве ургентного синдрома) можно проводить ежеквартально. Европейские исследователи считают, что курс лечения должен составлять не менее 2–3 месяцев [4-6,10].

Троспия хлорид (спазмекс) относится к классу четвертичных аминов, по сравнению с третичными аминами хуже проникает через биологические мембраны, поэтому медленнее всасывается в желудочно-кишечном тракте и не проникает в ЦНС. Это обстоятельство имеет важное значение в отношении развития побочных

эффектов. Препарат применяется у подростков в дозе от 5 до 20 мг 2–3 раза в день. Длительность приема от 1 до 3 месяцев. Лечение проводится при периодическом контроле остаточной мочи, побочные эффекты со стороны ЦНС практически отсутствуют.

Толтеродин (детрузитол) – первый препарат из группы антихолинергических средств, разработанный специально для лечения симптомов гиперактивности мочевого пузыря. Сегодня в США это наиболее часто назначаемый пациентам с данной патологией препарат. Международная программа клинических исследований препарата является одной из самых обширных. Толтеродин не обладает рецепторной селективностью, но при клинических испытаниях он оказывал более избирательное действие по отношению к гладким мышцам мочевого пузыря. Применение толтеролина приводит к снижению частоты мочеиспусканий и эпизодов недержания мочи. Исчезают дизурические явления, и увеличивается объем мочеиспускания [4,9,10,13].

M-холиноблокаторы противопоказаны при наличии остаточной мочи более 20 мл, так как могут усилить спазм сфинктеров уретры и обструкцию [10,12].

В зарубежной печати появились сведения о первых результатах применения толтеролина в педиатрической практике. Так, установлено, что у 73% детей, принимавших препарат, наблюдалось улучшение или излечение. Эффективность оказалась сравнимой с эффективностью оксибутинина, а переносимость — значительно лучше. Важными результатами исследования стало полное отсутствие развития толерантности при длительном (более 12 месяцев) применении препарата. Толтеродин назначают в суточной дозе 4 мг: таблетки, покрытые оболочкой – по 2 мг 2 раза в сутки, капсулы пролонгированного действия – по 4 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг в сутки. При нарушениях функции печени и/или почек, а также при одновременном применении с кетоназолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуемая суточная доза

составляет 2 мг: таблетки, покрытые оболочкой — по 1 мг 2 раза в сутки, капсулы пролонгированного действия — по 2 мг 1 раз в сутки. Эффективность и безопасность длительного применения толтероидина подтверждена Детским международным обществом по проблемам удержания мочи (ICCS, 2008) [9,10,13,15,16].

Показана большая эффективность оксибутинина и толтероидина замедленного высвобождения в отношении дневного недержания мочи, чем у обычного толтероидина. Оксибутинин замедленного высвобождения значительно эффективней любой формы толтероидина в отношении недержания мочи и поллакиурии [4,17].

Необходимо отметить, что применение многих лекарственных препаратов с антихолинергическим действием не может быть оценено как эффективное, прежде всего, из-за отсутствия достоверных отличий по сравнению с плацебо и в связи с выраженностью побочных эффектов. В настоящее время уже широко используется у взрослых новый высокоселективный антагонист M_3 -рецепторов — *солифенацин (везикар)* [4].

Помимо оксибутинина, в зарубежной практике применяются препараты *пропиверин* и *теродилин*, которые обладают антихолинэстеразным действием и блокируют кальциевые каналы. Пропиверин повышает емкость мочевого пузыря, снижает амплитуду максимальных сокращений детрузора. Побочные эффекты, характерные для антимускариновых препаратов, наблюдаются при использовании пропиверина у 20% больных. Контролируемые клинические исследования европейских и японских ученых доказали эффективность его применения у пациентов с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Пропиверин хорошо переносится, при сравнительном анализе — лучше, чем оксибутинин, особенно в отношении частоты и выраженности сухости во рту [4,14].

Совсем недавно немецкие ученые завершили двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы, в ходе которого изучалась эффективность и безопасность применения пропиверина у детей с данной патологией. В исследование был включен 171 ребенок в возрасте 5-10 лет;

87 детей получали пропиверин в дозе 10 или 15 мг 2 раза в сутки, 84 – плацебо. Было показано, что на фоне применения пропиверина у детей с синдромом гиперактивного мочевого пузыря по сравнению с плацебо достоверно уменьшалась частота мочеиспусканий ($p=0,0007$), увеличивался объем выделяемой мочи ($p<0,0001$), снижалось количество эпизодов недержания мочи ($p=0,0005$). Следует также отметить хорошую переносимость пропиверина – побочные эффекты были зарегистрированы у 23% детей, в то время как при приеме плацебо – в 20% случаев [11].

В двойном слепом контролируемом исследовании применяли теродилин в дозе 25 мг в сутки у 58 детей в возрасте от 6 до 14 лет с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Было отмечено клинически значимое снижение числа мочеиспусканий и эпизодов недержания мочи. Препарат хорошо переносится, низкая частота встречаемости побочных эффектов также способствует его применению у детей [4,18].

Основанием к применению α_1 -адреноблокаторов служит преобладание α -адренорецепторов в дне, шейке мочевого пузыря и уретре и связанные с их блокированием такие эффекты, как снижение частоты микций, увеличение объема, улучшение опорожнения мочевого пузыря и снижение объема остаточной мочи [3,4,5,7]. В настоящее время доказано, что препараты этой группы воздействуют не только на рецепторы гладких мышц нижних мочевых путей, но и на α_1 -адренорецепторы, расположенные в сосудах стенки мочевого пузыря, вследствие чего происходит активация кровообращения в нём и существенное улучшение адаптационной и сократительной активности детрузора, что приводит к снижению выраженности расстройств мочеиспускания [4,5,7]. Имеются сообщения об успешном применении α_1 -адреноблокаторов у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Так, у детей с синдромом императивного мочеиспускания при приеме *доксазозина (кардура)* отмечалась стойкая положительная динамика клинической симптоматики (исчезновение поллакиурии, увеличение эффективного объема мочевого пузыря) и ста-

билизация показателей цистотонетрии (снижение удельного внутрипузырного давления). Полученные положительные результаты применения α_1 -адреноблокаторов позволяют считать перспективным дальнейшее изучение и внедрение этих препаратов при лечении расстройств мочеиспускания у детей [4,5].

Новым препаратом в детской практике является α_1 -адреноблокатор — *альфузосин (дальфаз)*, который, как и антихолинергические средства, расслабляет мочевой пузырь, увеличивает его объем и улучшает мочеиспускание [7,8]. Препарат широко используется у взрослых, но проходит в настоящее время Международное исследование для выработки оптимальных доз у детей (0,1—0,2 мг/кг/24ч). В исследование включены дети в возрасте от 2 до 16 лет с гиперактивным мочевым пузырем нейрогенной этиологии с детрузорным пороговым давлением потери мочи от 40 до 100 см H_2O . Длительность первоначальной терапии должна составлять не менее 3-х месяцев с последующим контролем цистотонетрии. При сохранении симптомов гиперактивного мочевого пузыря и повышенном внутрипузырном давлении (более 40 см H_2O) показано продолжение терапии до 6-12 месяцев. Противопоказаниями для назначения препарата служат: врожденные пороки развития мочевого пузыря, уретероцеле, семейный анамнез синдрома удлиненного QT, QTcF более 450 мсек, использование сопутствующих препаратов снижающих АД и удлиняющих интервал QT, ортостатическая гипотензия, прием ингибиторов цитохрома P-450-3A4, тяжелые заболевания ЖКТ, печени, почек.

При *гиперрефлекторном мочевом пузыре* назначаются, чаще последовательно, ноотропные препараты. В последние годы, чаще всего, применяется *пикамилон* (детям от 3 до 10 лет по 0,02 2 раза/24ч; старше 10 лет — по 0,02 3 раза/24ч или 0,05 2 раза/24ч). Можно так же применять *ноотропил*, *пиридитол*, *энцефабол* и др. Длительность курса лечения 2-4 месяца. При необходимости проводят повторные курсы лечения, а так же их сочетание с приемом карнитина.

В проблеме гиперактивного мочевого пузыря дополнительно необходимо указать на снижение энергетики мышц мочевого пу-

зря, что требует соответствующей коррекции (*элькар, нейромультивит, пикамилон*). У 41 ребёнка в возрасте от 3 до 15 лет с гиперактивным мочевым пузырем проводили монотерапию элькаром в дозе 30–50 мг/кг/24ч в течение 1 мес. Лечение было наиболее успешно при исходно нормальном среднеэффективном объёме мочевого пузыря и у детей с его сниженной ёмкостью при отсутствии энуреза, максимальная инволюция патологических симптомов отмечена у пациентов моложе 5 лет [1]. Однако не проводилось рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих эффективность данных препаратов.

При *гипорефлекторном мочевом пузыре* так же назначают ноотропные препараты, адаптогены (*жень-шень, элеутерококк, лимонник* и др.), *карнитин*. Важным является использование ритма принудительных мочеиспусканий (каждые 2–3 часа), а при необходимости – катетеризация мочевого пузыря для выведения остаточной мочи после каждой микции.

Важное место в лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря занимают физиотерапевтические процедуры. Из *физиотерапевтических процедур* в терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря заслуживают внимания [2]:

1. Электростимуляция.
2. Ультразвуковое воздействие.
3. Регионарная гипертермия мочевого пузыря.

При *гиперрефлекторной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря* используют следующие методы физиотерапевтического воздействия:

- Внутрипузырное применение ультразвука.
- Накожное применение ультразвука (надлобковая область).
- Электростимуляция анального сфинктера и перианальной области.
- Электростимуляция головки полового члена или клитора.
- Электрофорез с атропином на область мочевого пузыря.
- Воздействие диадинамическими токами на низ живота.

- Электростимуляция уретеро–везикального соустья.

При *гиперрефлекторной дисфункции мочевого пузыря* назначаются так же тепловые процедуры (до 20–30 сеансов на курс лечения) – регионарная гипертермия мочевого пузыря (аппликации с парафином, озокеритом, нафталановой мастикой).

При *гипорефлекторной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря* применяются:

- Трансректальная электростимуляция мочевого пузыря.
- Лазеротерапия.
- Воздействие диадинамическими токами в ритме синкопа (на низ живота).
- Курс электрофореза с прозеринном, галантамином или хлористым кальцием на низ живота.
- Синусоидально-модулированные токи в стимулирующем режиме.

Электропроцедуры при гипер- и гипорефлекторной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря назначается по 10–12 сеансов на курс лечения, повторяя курсы через 2–4 месяца.

Наряду с лечением, непосредственно направленным на улучшение функционального состояния мочевого пузыря осуществляются так же мероприятия, нормализующие состояние ЦНС. При наличии внутрочерепной гипертензии – дегидратационная терапия. При явлениях вегетососудистой дистонии – лекарственные средства симпатотропного или парасимпатотропного действия в зависимости от характера дисфункции [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова И.С., Вишневский Е.Л., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И. *Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. Росс. вестн. перинат. педиатр. 2004; 1: 51-55.*
2. Вишневский Е.Л. *Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. В кн.: Ребенок и лекарство. Фармакотерапия в педиатрии. Под ред. Таболина В.А., Царегородцева А.Д. М.: Оверлей, 2000; 2: 215-229.*
3. Заваденко Н.Н. *Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение.*

- Неврологический журнал. 2001; 1: 42-46.*
4. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевого пузыря у детей. Возможности фармакотерапии. *Лечащий врач 2009;1:37-44.*
 5. Никитин С.С. Обоснование и эффективность сочетанного применения М-холинолитиков и альфа-адреноблокаторов при лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2006;23.
 6. Напаян А.В. Энурез у детей. СПб. 1996; 77.
 7. Austin P.F., Homsey Y.L., Masel J.L. et al. Alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J. Urol. 1999; 162(3, Pt. 2):1064-1067.*
 8. Bauer S., Koff S.A., Jayanthi V.R. Voiding dysfunction in children: neurogenic and non-neurogenic. In: Walsh PC et al. (eds.) *Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia, Penna: WB Saunders Co, 2002; 2231-2283.*
 9. Boldac S. The use of tolterodin in children after oxybutinin failure. *B.J.U. Int. 2003; 91(4):398-401.*
 10. Goessl C., Sauter T., Michael T. et al. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology 2000; 55: 414-418.*
 11. Daniela Marschall-Kehrel, Cornelia Feustel, Charlotta Persson de Geeter, Maximilian Stehr et al. Treatment with Propiverine in Children Suffering from Nonneurogenic Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trials./ *European Urology 2009; 55(3): 729-738.*
 12. Gorodzinsky F.P. Enuresis. *Paediatrics & Child Health. 2002;2(6): 419-421.*
 13. Larsson G., Hallen B., Nilvebrant L. Tolterodine in the treatment of overactive bladder: analysis of the pooled phase II efficacy and safety data. *Urology 1999; 53: 990-998.*
 14. Madersbacher H., Murtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *Word J. Urol. 2001; 19(5): 324-335.*
 15. Nevés T. The new International Children's Continence Society's terminology for the paediatric lower urinary tract - why it has been set up and why we should use it. *Pediatr. Nephrol. 2008; 23: 931-932.*
 16. Nevés T., von Gontard A., Hoebeke P. et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. 2008; 1-11.
 17. Reinberg Y., Crocer J. Therapeutic efficacy of extended-release oxybutynin, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J. Urol. 2003;169 (1): 317-319.*
 18. Yoshihara H., Yasumoto R. Clinical study of terodiline hydrochloride for the treatment of urinary frequency and urinary incontinence, and its cardiovascular adverse effects. *Hinyokika. Kiyō. 1992; 38(8): 967-972.*

Глава 17. БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ

Бронхиальная реактивность (БР) – способность дыхательных путей отвечать изменением своего диаметра на внешние и внутренние воздействия.

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) – это состояние дыхательных путей, выражающееся в их повышенной реакции на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц.

Строго говоря, различают гиперчувствительность и гиперреактивность дыхательных путей.

Гиперчувствительность (hypersensitivity, англ.) – повышенная чувствительность к раздражителю, т.е. уменьшение объема форсированного выдоха (ОФВ₁) на 20% после ингаляции даже очень низкой дозы бронхоконстриктора.

Гиперреактивность (hyperreactivity, англ.) – чрезмерная бронхоконстрикторная реакция на раздражитель (оцениваемая по крутизне подъема кривой «доза-эффект» при увеличении концентрации ингалируемого вещества).

Следует отметить, что оба эти феномена в настоящее время нередко объединяют одним термином **гипервосприимчивость (hyperresponsiveness, англ.)** – снижение порога чувствительности бронхов к различным воздействиям.

В основе БГР лежит нарушение механизмов регуляции диаметра бронхов, который зависит от тонуса гладкой мускулатуры, толщины слизистой оболочки и количества бронхиального секрета. В норме существует равновесие между системами регуляции, вызывающими уменьшение просвета бронхиального дерева (парасимпатическая нервная система, медиаторные клетки, отчасти α -адренергическая система) и теми, которые вызывают расширение бронхов (β -адренергическая система и несимпатическая ингибиторная система).

Гиперреактивность бронхов обуславливается повышенной чувствительностью ирритативных рецепторов бронхов, реагиру-

ющих бронхоспазмом на действие очень низких концентраций таких медиаторов как ацетилхолин, метахолин или гистамин. При нормальной реактивности бронхов эти медиаторы в тех же концентрациях бронхоспазм не вызывают. БГР регистрируют при многих заболеваниях легких. Однако она может выявляться и у здоровых лиц. В этих случаях БГР является первичной (врожденной) и может при определённых обстоятельствах стать основой для развития клинических проявлений обструкции дыхательных путей.

Гиперреактивность бронхов, выявляемая у здоровых людей, может никак клинически не проявляться. В целом, бронхоспастическая реакция у здоровых лиц — это защитный рефлекс гладкой мускулатуры бронхов. Раздражение рецепторов слизистой оболочки бронхов вызывает их возбуждение, передающееся по афферентным (чувствительным) волокнам в центр *n. vagus*. Далее возникающий в этом центре импульс передается по эфферентным (двигательным) волокнам *n. vagus* к гладкой мускулатуре бронхов, а именно — к его нервным окончаниям, что приводит к высвобождению из них ацетилхолина. Выброс ацетилхолина вызывает сокращение гладких мышц бронхов и возникновение бронхоспазма. Параллельно со спазмом гладкой мускулатуры бронхов в ответ на раздражитель увеличивается выделение бронхиального секрета. Спазм гладкой мускулатуры бронхов и избыток секрета проявляются затруднением дыхания и кашлем. Эти механизмы являются защитно-рефлекторными. В последующем бронхиальная мускулатура расслабляется, и спазм бронхов устраняется под воздействием инактивирующего ацетилхолин фермента — ацетилхолинэстеразы, прекращая действие последнего на гладкую мускулатуру бронхов. Если выброс ацетилхолина произошел в чрезмерном количестве — запускается механизм выброса адреналина, который вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Между этими процессами в норме поддерживается баланс. Если баланс нарушен в пользу ацетилхолина, развивается гиперреактивность бронхов.

БГР по данным разных авторов выявляется у 4-48% здоровых взрослых. Столь высокий разброс в данных о распространенности БГР объясняется различными методами проведения провокационных тестов и разными подходами к оценке их результатов. Данные сопоставимых исследований у здоровых взрослых отличаются гораздо меньшим разбросом. Так, по результатам исследований, проводившихся в 35 медицинских центрах Европы, и оценивавших снижение $ОФВ_1$ на 20% в ответ на ингаляцию менее 1 мг метахолина, БГР выявлена у здоровых лиц в возрасте 20-44 лет с частотой от 3,4% (в Испании) до 28% (в Великобритании).

Не меньший разброс результатов исследования БГР отмечен у здоровых детей Е.Б.Кролик (1990), М.Т.Шугуновой (1995) и Н.Ф.Дороховой (1996). Так, согласно эпидемиологическим исследованиям уровень распространенности БГР среди здоровых детей, выявленный бронхопровокационной пробой с гистамином, составляет 11,2%; при проведении других тестов распространенность БГР в детской популяции в России колеблется от 4 до 11%.

Гипервосприимчивость бронхиального дерева может быть связана с высоким уровнем загрязнения атмосферы, действием различных промышленных и бытовых поллютантов, табачного дыма, подвержена сезонным колебаниям, имеет околосуточный ритм и более выражена ночью. На состояние тонуса бронхов существенное влияние оказывает уровень циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ).

Вторичная (приобретенная) БГР возникает в результате различных легочных и внелегочных патологических процессов, в том числе на основе разных биологических дефектов в тех или иных функциональных системах, клинически реализующихся при развитии воспалительных изменений в бронхах. Полагают, что внешние факторы способствуют проявлению или усилению генетически обусловленной предрасположенности к БГР [53].

Поскольку в основе БГР могут лежать как первичные (конституциональные, наследственные), так и вторичные причи-

ны, важно выработать единые диагностические мероприятия и дифференцированную профилактику бронхиальной обструкции у этих лиц.

Физиологическая регуляция просвета бронхов осуществляется с помощью скоординированных биохимических процессов, ведущих к констрикции и дилатации гладкой мускулатуры. Непосредственными эффекторами сокращения гладкой мускулатуры (актина и миозина) являются ацетилхолин, ионы кальция, аденозинтрифосфат (АТФ), ферменты кальциевого насоса, а также адренергические медиаторы, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), субстанция Р, эпителиальный фактор расслабления гладкой мышцы (ЭФМР), нейрокинин А, пептид кальцитонинового гена, а также некоторые медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриены С₄, Д₄, Е₄ и др.), поэтому «поломки» любого звена в этих сложных взаимодействиях могут отразиться на состоянии бронхиальной реактивности.

Однако большинство исследователей основополагающим в формировании неспецифической БГР считает дисбаланс в системе вегетативной иннервации с преобладанием холинергической функции и β-адренергической недостаточностью. Имеются сведения о конституциональных нарушениях, при которых может длительно преобладать ваготония с предрасположенностью к спазмам гладкой мускулатуры. В таких случаях для определения холинергической активности (маркеров предрасположенности к бронхоспазму) перспективны исследования уровней ацетилхолина, холинэстеразы и функции М₂-ацетилхолиновых рецепторов, участвующих в регуляции просвета бронхов и ингибирующих холинергический спазм. Считается, что незрелость этих рецепторов тоже может проявляться готовностью к бронхоспазму.

Причину длительно сохраняющейся БГР без клинической симптоматики бронхообструкции многие связывают с уменьшением числа β-адренергических рецепторов, что может быть обусловлено генетически детерминированными дефектами адре-

норецепторов или их незрелостью (т.н. первичная десенситизация). В таких случаях снижение функции β -адренорецепторов, уровня аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) также можно считать признаками предрасположенности к БГР [63].

В то же время многие авторы указывают на то, что выявляемое у больных бронхиальной астмой снижение количества β -адренорецепторов на поверхности клеток – не первичный этиологический фактор болезни, а чаще носит вторичный характер, развиваясь, в частности, вследствие активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и выброса медиаторов воспаления.

В нейровегетативной регуляции тонуса бронхов также участвуют пептиды нехолинергической неадренергической системы, однако точная их роль в формировании БГР до сих пор не ясна.

Кроме того, важная роль в формировании БГР отводится регуляции внутри- и внеклеточного гомеостаза кальция. Так, повышенная интенсивность обмена кальция может быть одной из причин БГР. К этому же может вести наследственный или приобретенный дисбаланс в системе регуляции кальциевого обмена, приводящий к персистирующей гипокальциемии. Изучение субклеточных механизмов развития БГР тесно связано с концепцией патогенеза бронхиальной астмы (БА), выдвинутой E.Middleton, в основе которой лежит предположение о повышении внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} за счет мобилизации кальция из саркоплазматического ретикулума и увеличения входа в клетку внеклеточного кальция [45]. Поэтому в случае семейного неблагополучия по бронхообструктивным заболеваниям целесообразно контролировать и корректировать уровень кальция в крови.

В то же время, при всей бесспорной важности кальций-зависимых процессов в развитии БГР, вопрос о первичности или вторичности нарушений кальциевого гомеостаза у больных БА остается неясным. Скорее всего, эти нарушения развиваются вторично под влиянием многих факторов, в том числе при аллер-

гическом и инфекционном воспалении из-за воздействия различных биологически активных веществ (БАВ), при снижении чувствительности β -адренорецепторов, нарушении гомеостаза глюкокортикостероидов и других причинах.

Установлено, что бронхоспастический эффект могут вызывать некоторые вирусы за счет активации вагусных эффектов и высвобождения нейропептидов, в частности, субстанции Р. Повышенная реактивность чаще связана с деструктивными изменениями, вызванными RS-вирусами, риновирусами, метапневмовирусом человека, коронавирусами и т.д. Поэтому лица, перенесшие инфекции, вызванные вирусами, тропными к эпителию бронхов и склонными к персистенции, составляют группу риска по формированию вторичной (экзогенной) БГР [28].

Регуляция тонуса бронхов может быть нарушена в результате гипоксически-травматических поражений головного мозга и эпителия дыхательных путей. БГР при этом может сохраняться длительное время, усиливая действие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды присоединения инфекционных заболеваний [67].

Кроме того, в сокращении мышц гладкой мускулатуры модуляторную роль выполняют так называемые G-белки. Их структурная активность определяется наследственными факторами, обеспечивающими проводимость электрических сигналов к актомиозину. Считается, что высокая активность субъединиц G-белка также может определять предрасположенность к БГР [27].

Таким образом, даже не проявляющаяся клинически, БГР может служить фоновым состоянием для формирования бронхообструктивного синдрома. Воздействие различных внешних факторов, повреждение эпителия бронхов, активизация клеток воспаления с выделением биологически активных веществ и дисбаланс различных рецепторов бронхов могут явиться причинами развития БГР. Следует учесть, что некоторые из указанных причин развития воспаления и БГР (например, рецепторный и

ионный дисбаланс, дефекты эпителия, повышенная активность клеток воспаления) могут быть вторичными или представлять собой первичный биологический дефект.

Нарушения различных регулирующих систем на организменном уровне также способствуют развитию БГР. Особый интерес в этом отношении представляет дисбаланс обмена глюкокортикоидов, влияющий также на воспаление бронхов. Глюкокортикоидная недостаточность также принимает участие в развитии БГР, причем речь идет не только и чаще не столько о нарушении синтеза глюкокортикоидов надпочечниками, сколько о роли вненадпочечниковых факторов недостаточности: повышении связывания гормонов транскортином и/или нарушении «узнавания» глюкокортикоидов рецепторами клеток-мишеней. В свою очередь, вызванный любыми причинами тканевой дефицит глюкокортикоидов снижает чувствительность β -адренорецепторов и способствует развитию хронического воспаления, что в еще большей степени усугубляет нарушенную чувствительность бронхов [20, 47].

В целом, вероятно, правы те авторы, которые считают вторичную БГР полиэтиологическим приобретенным состоянием, развитию которого способствует генетическая предрасположенность, и которое может предшествовать развитию БА. Аллергическое воспаление бронхов, лежащее в основе этого заболевания, всегда сопровождается формированием БГР, являющейся в свою очередь одним из наиболее значимых маркеров этого заболевания [5, 22].

В то же время, помимо больных бронхиальной астмой, БГР часто выявляется при хроническом бронхите, болезни гиалиновых мембран, бронхолегочной дисплазии, легочной форме муковисцидоза, вирусной инфекции дыхательных путей, особенно у детей, а также при активном и пассивном курении [51]. Имеются данные о том, что у 40-84% больных, перенесших пневмонию, длительно определяется БГР, причем она более выражена при сопутствующем хроническом бронхите [40, 62].

Установлено, что ген рецептора IgE сцеплен как с развитием БА, так и БГР даже в отсутствие астматических проявлений. Также выяснено, что БГР связана с генетическим локусом сегмента 5q31.1.-q.33. хромосомы 5, что указывает на сочетанное наследование предрасположенности к повышенному уровню общего IgE и нарушения тонуса бронхов; вариант гена FcεRIb-bE237G, картированного в 11q.13 (хромосома 11), связывают БГР и с атопией [32]. По данным W.Cookson (1998), не установлены гены, влияющие на гиперчувствительность бронхов независимо от атопии. Однако в эксперименте было показано, что трансплантация стволовой клетки от линейных мышей с врожденной БГР приводит к появлению этого свойства у здоровых мышей-реципиентов. Перенос признака осуществлялся даже в безантигенных условиях, но в этих случаях БГР не сопровождалась появлением воспалительных изменений в бронхиальной стенке. Данные эксперименты указывают на наличие эндогенного генетического механизма, регулирующего БГР и опосредованного связанными с лимфоцитами регулирующими факторами [25]. Установлено, что молекула CD23 регулирует как неспецифическую (к метахолину), так и аллерген-специфическую БГР [43]. Значимость генетических факторов в развитии БГР подтверждается тем, что у больных атопическими заболеваниями без признаков бронхиальной астмы БГР выявляется чаще, чем в популяции в целом. У 50% родителей детей, больных БА, выявляется БГР в отсутствие признаков БА. У значительного количества детей, перенесших острый бронхиолит, уже изначально имелась БГР и впоследствии сформировалась БА, т.е. имеется наследственная предрасположенность также к развитию бронхиолита. Это тем более убедительно, что у 24,2% здоровых родителей детей, перенесших бронхиолит, была выявлена БГР [44]. Гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, выявляемая с большой частотой у здоровых кровных родственников больных БА, можно рассматривать как генетически детерминированный дефект, являющийся предрасполагающим фактором для возникновения

БА. У 87% кровных родственников больных БА при отсутствии жалоб и отклонений от нормы со стороны внутренних органов была выявлена БГР, а у 16% лиц этой группы при нормальных показателях функции внешнего дыхания отмечался скрытый бронхоспазм [61].

Связь БГР и структурных изменений бронхов также оценивается по-разному. Если ряд авторов наиболее частой и важной причиной гиперреактивности считают десквамацию эпителия бронхов, нарушение эпителиального покрова, разрыв нитевидных мостиков между эпителиальными клетками и возбуждение чувствительных нервных окончаний, в частности *p.vagus*, лежащих за этими мостиками, то гистологические исследования не выявляют каких-либо изменений бронхиального эпителия даже на ультраструктурном уровне, по крайней мере, при нетяжелой БА [29]. Многие авторы утверждают, что наиболее важную роль в развитии БГР играют клеточные элементы, инфильтрирующие слизистую оболочку: тучные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки и особенно активные эозинофилы, вызывающие аллергическое воспаление. R.Pare считает, что наиболее важный фактор, приводящий к развитию БГР, – гипертрофия гладкомышечных элементов бронхов. По мнению M.Fujimura et al. (1990) [30], важную роль в формировании БГР играют пороговые дозы тромбоксана A₂, не влияющие на тонус бронхов. С другой стороны, S.Wenzel et al. (1996) [66] выявили, что чем меньший уровень выделения с мочой ряда медиаторов у больных БА, тем более у них была выражена БГР. Автор объясняет это не столько снижением продукции БАВ, сколько нарушением их метаболизма и клиренса. В последнее время обнаружено, что ингаляция аллергена приводит к экспрессии на поверхности эпителиальной клетки до того располагавшихся внутриклеточно рецепторов-молекул адгезии-1 (ICAM-1). При этом также увеличивается экспрессия молекул адгезии на эндотелии сосудов дыхательных путей (E-selectin), что в итоге приводит к лейкоцитарной, преимущественно эозинофильной, инфильтрации бронхов и акти-

вазии этих клеток с выделением различных БАВ, что является важнейшей причиной развития БГР [55, 68]. Не исключается, что в самом начале аллергены или другие повреждающие факторы активируют изначально находящиеся в бронхиальной стенке и в просвете бронха провоспалительные клетки (альвеолярные макрофаги, тучные клетки, а также непосредственно эпителиальные клетки бронхов), которые выделяют различные БАВ, в том числе хемотаксические факторы, участвующие в привлечении в бронхи клеток крови и их активации, что может привести в условиях функционального дефекта противовоспалительной системы к каскадному и самопрогрессирующему нарастанию воспаления бронхов и развитию БГР.

Одно из необходимых условий формирования БГР – повреждение эпителия в зоне воспаления. L.Laitinen и A.Laitinen (1996) [41] подчеркивают, что десквамация (“shedding”) эпителия является причиной развития БГР, причем в поддержании структурной целостности эпителия важную роль играет взаимодействие между эпителиальной клеткой, рецепторами на ее поверхности и базальной мембраной, поэтому экспрессия дополнительных рецепторов, в частности молекул адгезии на клетках эпителия, способствует их дестабилизации. Повреждение эпителия приводит к повышению чувствительности различных рецепторов бронхиальной стенки. Например, даже небольшие субклеточные нарушения – разрывы нитевидных мостиков между эпителиальными клетками – вызывают гиперчувствительность холинергических рецепторов, находящихся сразу позади этих мостиков. Выделение медиаторов, вызывающих нейрогенное воспаление (субстанция Р, нейрокинины А и В, ВИП) связано со стимуляцией аллергенами, различными ирритантами (в частности, табачным дымом) БАВ-ирритантных рецепторов, которые включают антидромный аксон-рефлекс и выброс нейромедиаторов, приводящий к усилению воспалительной реакции и развитию БГР [29]. Важную роль в развитии БГР играет дисбаланс адренорецепторов в бронхах [35]. Воспалительный процесс в бронхах дестабилизирует

лизосомальные мембраны, обнаружено β -адреноблокирующее действие аутологичного бронхиального секрета за счет его протеазной активности. Блокада β -адренорецепторов потенцируется бактериальными эндотоксинами.

Ингаляция озона и других раздражителей, хронический воспалительный инфекционный и аллергический процессы в бронхах сопровождаются повреждением эпителия бронхов, что облегчает доступ гистамина, ацетилхолина и других биологически активных веществ к нервным рецепторам бронхов и гладких мышц. Повреждение эпителия может, как бы обнажать раздражительные рецепторы блуждающего нерва, обуславливая бронхоконстрикцию, и формируя гиперреактивность бронхов. Деструкция эпителия, кроме того, вызывает гиперреактивность дыхательных путей из-за увеличения проницаемости слизистой оболочки бронхов, в результате чего ингалируемые вещества, особенно крупные частицы (аллергены), в повышенных концентрациях достигают клеток-мишеней (сенсорные нервные окончания, тучные клетки, гладкие мышцы и др.). Повреждение эпителиальных клеток бронхов у больных БА, кроме того, связано с токсическим действием на них БАВ, секретлируемых эозинофилами [36]. Повышенный выброс клетками органов дыхания метаболитов арахидоновой кислоты, действующих на различные клетки-мишени, включая афферентные и эфферентные нервные окончания и гладкомышечные клетки, является еще одним патогенетическим механизмом, формирующим измененную чувствительность и реактивность бронхов.

К настоящему времени хорошо изучены особенности труда, быта и болезни пациентов, которые могут рассматриваться как *предрасполагающие к развитию БГР факторы*:

1. воздействие агрессивных факторов внешней среды, ингаляции производственных аллергенов, химических и механических раздражителей, холодный, горячий, сухой воздух;
2. контакт с аллергенами и агрессивными химическими веществами (фосфорорганические соединения и др.) в быту;

3. повторные, частые эпизоды острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания;
4. нервнопсихический стресс, наличие функциональных расстройств центральной нервной системы;
5. сотрясение головного мозга;
6. дизовариальные расстройства у женщин и девушек;
7. активное и пассивное курение.

Интересные данные накоплены о связи БГР и занятий спортом. В настоящее время принято считать, что сильные физические нагрузки сами по себе могут быть одним из факторов, способствующих возникновению БГР у молодых спортсменов. БГР чаще встречается у спортсменов, испытывающих длительные физические нагрузки, таких как лыжники (у 14–55%), пловцы (у 13–44%) и бегуны на длинные дистанции (у 15–24%), хотя она встречается и у спортсменов, подвергающихся скоростным и силовым нагрузкам, например у хоккеистов (у 15–19%) и легкоатлетов (у 16%). Возникновение БГР – весьма сложный патофизиологический процесс, но у всех спортсменов существует ряд общих факторов риска:

1. вызванная физической нагрузкой иммуносупрессия и, как следствие, повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям;
2. вызванная физической нагрузкой гипервентиляция, в результате которой в дыхательные пути попадают большие, чем в норме, количества аллергенов, мелких частиц и газов;
3. при вдыхании больших объемов холодного сухого воздуха происходит обезвоживание слизистой оболочки.

Для велосипедистов и бегунов основным фактором риска являются присутствующие в воздухе поллютанты, а для пловцов, конькобежцев и фигуристов – раздражители и газы. У тех, кто занимается зимними видами спорта, систематическое обезвоживание слизистой оболочки дыхательных путей может вызывать неспецифическую БГР, тогда как у спортсменов с атопией может возникать пассивная сенсibilизация гладкой

мускулатуры и развиваться «аллерген-индуцированная БГР», т.е. бронхиальная астма [33]. Для профилактики развития БГР у спортсменов предлагается снижение уровня воздействия вредных средовых факторов, например хлора, содержащегося в воде и воздухе плавательных бассейнов, взвешенных в воздухе частиц озона и диоксида углерода в воздухе хоккейных площадок. Интересно, что среди активно тренирующихся пловцов распространенность БГР на гистамин составила 44% в начале 5-летнего наблюдения и 50% в конце наблюдения, тогда как у спортсменов, прекративших активные тренировки, этот показатель уменьшился с 31% до 12% ($p < 0,05$) [26]. Считается, что спортсмены с БГР могут самостоятельно регулировать уровень физической нагрузки, тем самым, уменьшая воздействие триггеров на организм [50, 62].

Чувствительность и реактивность дыхательных путей определяются с помощью бронхопровокационных тестов. Выделяют *два вида гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов*: специфическую и неспецифическую. Под *специфической* понимают *реакцию бронхов* на аллергены, а бронхоспазм, индуцированный медиаторами (метахолином, гистамином), химическими и физическими раздражителями, определяется как *неспецифическая реакция*. Во избежание развития тяжелого бронхоспазма при проведении этих тестов *должны тщательно учитываться требования безопасности*.

Противопоказанием к проведению провокационных тестов является обострение основного заболевания, недавно (менее 4 недель) перенесенное острое респираторное заболевание, эпилепсия, невозможность соблюдения условий проведения теста, возраст до 6 лет.

Провокационные пробы для выявления БГР проводят с фармакологическими препаратами (метахолин, гистамин, карбохолин, аденозин, ацетилхолин, обзидан), физическими раздражителями (неизотонические аэрозоли, холодный или сухой воздух, дозированная физическая нагрузка), сенсibiliзирую-

шими агентами и ирритантами (аллергены, профессионально вредные вещества, табачный дым).

По механизму действия факторы, выявляющие БГР, можно разделить на 3 группы:

- агенты, вызывающие бронхоспазм посредством прямого воздействия на гладкую мускулатуру бронхов (метахолин, гистамин, карбохолин, аденозин, ацетилхолин, обзидан);
- факторы, оказывающие не прямое воздействие за счет высвобождения фармакологически активных субстанций из секретирующих клеток (например, из тучных клеток под действием гипер- и гипоосмолярных растворов) и окончаний немиелинизированных чувствительных нервных волокон (брадикинин, двуокись серы);
- факторы, обладающие одновременно прямым и непрямым действием (физическая нагрузка, ингаляции холодного или сухого воздуха).

Провокационные пробы с фармакологическими препаратами и сенсibiliзирующими агентами высоко чувствительны, однако по соображениям физиологичности, простоты, доступности, высокой информативности и большей специфичности, чаще всего используют *тесты с дозированной физической нагрузкой* на велоэргометре (1,5 Вт/кг массы тела) или тредмиле (угол



наклона дорожки 5-10°; для детей 5-8 лет скорость бега – 6,0 км/ч, 9-10 лет - 6,5 км/ч, 11-12 лет – 7,0 км/ч, 13-15 лет – 7,5 км/ч, старше 15 лет – 8,0 км/ч) [15] (рис. 17.1).

Рисунок 17.1. Проведение теста с дозированной физической нагрузкой на тредмиле.

В ходе исследования измеряется $ОФВ_1$ до процедуры и спустя 1, 3, 5, 10, 15 и 30 минут после завершения 6-минутной нагрузки. Также допустимо использование свободного бега по горизонтальной поверхности в течение 6 минут. Падение $ОФВ_1$ на 10% и больше от донагрузочного значения следует считать доказательством развития постнагрузочного бронхоспазма. В случае значимого стойкого снижения исходного уровня $ОФВ_1$ необходимо назначить бронходилататор с повторным проведением спирометрии для того, чтобы убедиться, что удалось купировать проявления бронхиальной обструкции (восстановление уровня $ОФВ_1$ до 90% от исходного).

При проведении *фармакологических проб* через специальное устройство закрытого типа, предназначенное для бронхопровокационных тестов, ингалируется препарат (обычно — метахолин) в постепенно повышающихся дозах до снижения величины $ОФВ_1$ на 20%, что указывает на достижение провокационной дозы ($ПД_{20}$) или провокационной концентрации ($ПК_{20}$). Пологая зависимость ответа от дозы свидетельствует о низкой реактивности бронхов, крутая — о высокой бронхиальной реактивности. Чем ниже $ПД_{20}$ (или $ПК_{20}$), тем выше степень гиперчувствительности к данному стимулу. У здоровых лиц $ПК_{20}$ к метахолину составляет более 16 мг/мл, значения в пределах 8-16 пг/мл расцениваются, как пограничные. Для большинства больных БА характерно снижение $ОФВ_1$ на 20% при ингаляции метахолина ≤ 8 мг/мл. Для легкой БГР характерны величины в пределах 2-8 мг/мл, для умеренной — 0,25-2 мг/мл, выраженной — менее 0,25 мг/мл (рис. 17.2).

Осложнениями метахолинового теста могут быть бронхоконстрикция, гиперинфляция и выраженный кашель, а также головокружение, боль в грудной клетке, чувство стеснения в груди; возможна также индивидуальная чувствительность к провоцирующему агенту.

Провокационный тест с метахолином должен выполняться под контролем врача, прошедшего специальную подготовку и имеющего опыт проведения бронхиальной провокации. В слу-

Пример кривой «доза-эффект» при проведении
метахолинового теста



Рисунок 17.2. Смещение влево и увеличение угла наклона кривой доза-эффект, построенной в ходе провокационного теста, характеризует соответственно степень *гиперчувствительности* и *гиперреактивности* бронхов.

чае положительного ответа на провокацию (снижение исходного уровня ОФВ₁ на 20% и более) необходимо назначить бронходилататор с повторным проведением спирометрии (для того, чтобы убедиться, что показатели вернулись к исходному уровню или составляют не менее 85% от исходного). При необходимости повторения провокационного теста с метахолином это можно сделать не ранее, чем через 24 часа.

Чувствительность положительного метахолинового теста составляет 85%, но положительные результаты могут иметь место и у больных с аллергическим ринитом, фиброзирующим альвеолитом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Результаты бронхопровокационного теста представляют трудности для интерпретации в случаях положительного ответа у пациентов без симптомов БА или у пациентов с отрицательными результатами теста при наличии явных клинических симптомов заболевания. Считается, что примерно до 7% лиц в популяции имеют бронхиальную гиперреактивность при отсутствии каких-либо симптомов (т.н. асимптомные пациенты с положительным бронхопровокационным тестом). Этим пациентов

принято рассматривать как лиц с пограничными показателями, у которых в дальнейшем высок риск развития симптомов бронхиальной обструкции [1]. Здоровые люди могут демонстрировать транзиторное повышение бронхиальной реактивности в течение 2-6 месяцев после перенесенной респираторной вирусной инфекции (синдром «поствирусной бронхиальной гиперреактивности») [2].

В настоящее время в качестве провокационных тестов используются *также ингаляции гипотонических и гипертонических (неизотонических) солевых растворов*. Доказано, что неизотонические аэрозоли индуцируют сужение дыхательных путей косвенным путем за счет высвобождения эндогенных медиаторов бронхоспазма. В качестве раздражителей чаще применяют дистиллированную воду и 4,5% солевой раствор. Кривые «доза-эффект» получают при увеличении времени воздействия одной концентрации солевого раствора или используется удвоение концентрации изотонического раствора (0,9%, 1,8%, 3,6%, 7,2% 14,4%). Для ингаляции неизотонического аэрозоля рекомендуют ультразвуковые распылители. Достаточно широко распространен ингаляционный провокационный тест с гипертоническим раствором хлорида натрия, при котором используются последовательные ингаляции 4,5% раствора хлорида натрия в течение 30 сек., затем 1, 2, 4 и 8 минут до достижения общего объема ингалируемого раствора 15 мл. Снижение показателя $ОФВ_1$ на 20% и более при ингаляции менее 15 мл гипертонического раствора свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности [143].

Одним из методов использования физических раздражителей является *гипервентиляция холодным и/или сухим воздухом*. Воздух охлаждается в специальной установке до $-12-15^{\circ}\text{C}$ [21]. Однако тесты с физическими стимулами, несмотря на высокое сходство с естественно встречающимися раздражителями, всё же недостаточно стандартизованы, что ограничивает их широкое использование.

В качестве метода динамической оценки гиперреактивности дыхательных путей также предлагается оценка variability пиковой скорости выдоха, определяемой в ходе её мониторингирования методом пикфлоуметрии.

Таким образом, гиперреактивность бронхов, как повышенная их реакция на различные раздражители, по своей природе неоднородна и может являться следствием самых разнообразных причин. Она может быть врожденной, генетически детерминированной и при этом даже не проявляться клинически. Может быть приобретенной вследствие воздействия различных химических, физических, психических, аллергенных инфекционных и других факторов. Может сопутствовать атопии, развиваться вследствие различных острых и хронических бронхолегочных заболеваний. При этом она может быть перманентной или транзиторной и обуславливаться различными патофизиологическими механизмами. Многие аспекты БГР до сих пор остаются неисследованными. В то же время БГР во многих случаях может явиться основой развития бронхиальной астмы, усугублять течение другой хронической патологии легких, в связи, с чем совершенно очевидна необходимость разработки стандартизованных диагностических подходов, схем дифференцированной профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р. Исследование респираторной функции. Пульмонология. Клинические рекомендации. М.: «Геотар-Медиа» 2005;36.
2. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей. РМЖ, 2006; 3: 38-40.
3. Баранов В.П., Куренкова И.Г., Казанцев В.А., Харитонов М.А. Исследование функции внешнего дыхания. СПб: «Элби-СПб» 2002;302.
4. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика. Национальная программа (третье издание). М. 2008;132.
5. Бронхиальная астма у детей. /под ред. С.Ю. Каганова. М.: «Медицина» 1999;368.
6. Дж. Рис. Диагностические тесты в пульмонологии. Пер. с англ. М.: «Медицина» 1994;240.
7. Гавриш И.В., Гавриш Т.В. Проблемы медицинского контроля и диагностики гиперреактивности бронхов у юношей, занимающихся физической культурой. Теория и практика физической культуры 2006;1: 55–57.
8. Горячкина Л.А. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Аллергология СПб.: «Эскулап» 2000; 2: 21-27.
9. Казначеева Л.Ф., Гавалов С.М., Казначеев К.С, Молокова А.В. Генетические маркеры регуляции тонуса бронхов. Аллергология СПб.: «Эскулап», 2001; 1: 13-17.
10. Коростовцев Д.С., Лукина О.Ф., Трусова О.В., Куличенко Т.В. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой. Пособие для врачей М. 2004; 28.
11. Лукина О.Ф., Куличенко Т.В., Гончарова Н.В., Середа Е.В. Проведение и оценка бронхопровокационного теста с метахолином у детей (методические рекомендации). М. 2001;14.
12. Лукина О.Ф., Куличенко Т.В., Гончарова Н.В. Провокационные тесты у детей с бронхиальной астмой (БА). Пульмонология 2002 (Прил.); 96.
13. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции легких у детей. Лечащий врач 2003; 3: 32-34.
14. Лунцов А.В., Скороходкина О.В. Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Пульмонология. 2007; 4: 29-33.
15. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: «Медицина» 2001; 230.
16. Савельева М.И., Цой А.Н. Физические нагрузки, спорт и гиперреактивность бронхов. Consilium Medicum 2009; 11(3): 3-11.
17. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика. М.: «Медицина» 2005; 304.

18. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества: Пер. с англ. Пульмонология 1993 (Прил.); 92.
19. Стручков П.В., Веницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания. М. 1996; 73.
20. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб: «Медицинское информационное агентство» 1995; 335.
21. Черняк А.В., Савельев Б.П., Реутова В.С., Ширяев И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту у детей и подростков. Медицинский научн. и учебно-метод. журн. 2001; 5: 121.
22. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма М.: «Агар» 1997; 232.
23. Amrani Y., Tliba O., Deshpande D.A., Walseth T.F., Kannan M.S., Panettieri R.A. Bronchial hyperresponsiveness: insights into new signaling molecules. *J. Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4(3): 230-234.
24. Anderson SD, Kippelen P.J Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(2): 225-235.
25. Bernstein D.I. Genetics of occupational asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11 (46): 33-35.
26. Bjermer L., Anderson S.D. Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. *Eur. Res. Monograph.* 2005; 33 (10): 19–29.
27. Cume Y., Mikava K., Tagagi K. et al. Role of G-proteins and Ca-K channels in the muscarinic and beta-adrenergic regulation of airway smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 221-229.
28. Dakhama A., Lee Y.M., Gelfand E.W. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2005; 24(11 Suppl): S159-169.
29. Davies D.E. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2009; 6(8): 678-682.
30. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y. et al. Thromboxane A2 could be involved in bronchial hyperresponsiveness to methacholine in asthmatic subjects but not in bronchitic subjects. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1990; 28(1): 121-125.
31. Gtschi T., Sunyer J., Chinn S. et al. Air pollution and lung function in the European Community Respiratory Health Survey. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37(6): 1349-1358.
32. Gu M.L., Zhao J. Mapping and localization of susceptible genes in asthma. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2011; 124(1): 132-143.
33. Haahntela T, Larsson K. Epidemiology of Asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in sports. *Eur. Res. Monograph.* 2005; 33 (10): 1–3.
34. Hammerman S.I. Asthma screening of high school athletes: identifying the undiagnosed and poorly controlled. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002: 380–384.
35. Hizawa N.J Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34(6): 631-643.

36. Hogg J. *The pathophysiology of asthma*. *Chest* 1982; 82(1 Suppl): 8S-12S.
37. Hopp R.J., Biven R.E., Degan J.A., Bewtra A.K., Townley R.G. *The usefulness of questionnaire-derived information to predict the degree of nonspecific bronchial hyperresponsiveness*. *Allergy Proc.* 1995; 16(3): 129-134.
38. Joos L, Weir TD., Connert JE., Anthonisen NR., Woods R., Par PD., Sandford A. *Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers*. *J. Thorax* 2003; 58(8): 703-707.
39. Karjalainen E.M., Laitinen A., Sue-Chu M. et al. *Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine*. *Am. J. Res. Gri. Care Med.* 2000; 161: 2086-2091.
40. Kolnaar B.G.M. *Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescents and young adults*. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 44-50.
41. Laitinen L.A., Laitinen A. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98(5, Pt 2): S3-6.
42. Louis R., Corhay J.L., Bury T., Radermecker M.F. *Non-specific bronchial hyperreactivity: epidemiological aspects and clinical significance*. *Rev. Med. Liege* 1993; 48(4): 213-219.
43. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. *The genetics of asthma and allergic disorders*. *Discov. Med.* 2011; 11(56): 35-45.
44. Meyers D.A. *Genetics of asthma and allergy: what have we learned?* *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(3): 439-446;
45. Middleton E. *The anatomical and biochemical basis of bronchial obstruction in asthma*. *J. Ann. Intern. Med.* 1965; 63(4): 695-714.
46. Mistretta A., Crimi N., Palermo F. *Modulation of non-specific bronchial reactivity*. *Int. J. Tissue React.* 1986; 8(5): 431-437.
47. Morris H.G. *Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease*. *Chest*, 1985; 88(2 Suppl.): 133S-141S.
48. Neukirch F., Cartier A. *Measure of bronchial hyperreactivity in epidemiology*. *Rev. Mal. Respir.* 1994; 11(2): 101-109.
49. Nogalo B., Miric M., Maloca I., Turkalj M., Plavec D.J. *Normal variation of bronchial reactivity in nonasthmatics is associated with the level of mite-specific IgE*. *J. Asthma* 2008; 45(4): 273-277.
50. Palange R., Brusasco V., Delgado L., Del Giacco S. *Exercise and airway physiology: interactions with immune and allergic responses*. *Eur. Res. Monograph.* 2005; 33(10): 10-15.
51. Patel D.R. *Pulmonary effects of smoking*. *Source Adolescent Medicine* 2000; 11(3): 567-576.
52. Pauwels R., Kips J., Joos G. *Processes and bronchial hyperresponsiveness*. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21(Suppl. 1): 48-55.
53. Pauwels R. *Bronchial hyperresponsiveness*. /Ed. Nadel J.A., Pauwels R., Snashall P.D. Oxford, 1987.

54. Pauwels R. Mediators and non-specific bronchial hyperreactivity. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1983; 129: 95-111.
55. Pauwels R. The relationship between airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19(4): 395-398.
56. Rizzo CA., Yang R., Greenfeder S. et al. The IL-5 receptor on human bronchus selectively primes for hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(3): 404-409.
57. Salome CM., Brown NJ., Reddel HK. et al. Indices of bronchial reactivity and sensitivity. *Thorax* 2011; 66(3): 265-266.
58. Schmidt DT., Jirres RA., Rhlmann E., Rabe KF. Isolated airways from current smokers are hyper-responsive to histamine. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31(7): 1041-1047.
59. Sears M.R. et al. Relation between Airway Responsiveness and IgE in Children with Asthma and in Apparently Normal Children. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1067-1071.
60. Simonsson B.G. Non-specific bronchial hyperreactivity: correlation to asthma and modifying factors. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1984; 136: 17-24.
61. Sleiman P.M., Hakonarson H. Recent advances in the genetics and genomics of asthma and related traits. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010; 22(3): 307-312.
62. Sunyer J. Risk factors for asthma in young adults. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2490-2494.
63. Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy* 1968; 42(4): 203-232.
64. Van Schoor J., Pauwels R., Joos G. Indirect bronchial hyper-responsiveness: the coming of age of a specific group of bronchial challenges. *Exp. Allergy* 2005; 35(3): 250-261.
65. Vandenaspl O., Malo JL., Pauli G. Non-allergenic bronchial hyperreactivity and occupational agents. *Rev. Mal. Respir.* 1994; 11(2): 189-199.
66. Wenzel S.E. Abnormalities of cell and mediator levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98(5, Pt 2): S17-21.
67. Wess J. Molecular basis of muscarinic acetylcholine receptor function. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; 14(8): 308-313.
68. Zanutto C.E., Boner A.L. Bronchial hyperreactivity. General concepts. *Pediatr. Med. Chir.* 1985; 7(3): 375-381.

Глава 18. ИЗОЛИРОВАННЫЙ ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Терминология. Пролапс митрального клапана (ПМК) – синдром, обозначающий прогибание (выгибание, провисание) створок клапана в полость левого предсердия во время систолы левого желудочка. Ранее этот синдром обозначали различными терминами: «синдром щелчка», «синдром хлопающего клапана», «синдром щелчка и шума», «синдром аневризматического прогибания митрального клапана», синдром Barlow, синдром Энгла и др.

Распространенность. Данные о распространенности ПМК, в современной литературе весьма неоднозначны. Некоторые авторы считают, что ПМК занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, и составляет 3-5% в популяции [26]. В то же время данные литературы последних лет свидетельствуют о более низкой частоте ПМК. Так, при ретроспективном анализе 24265 эхокардиограмм, выполненных за период с 1984 по 1998 годы, ПМК обнаруживался у лиц женского пола в 0,4% и 0,7% – мужского [15].

Этиология и патогенез. Пролапс митрального клапана является полиэтиологическим заболеванием, в генезе его имеют большое значение как генетические, так и средовые факторы. Исследованиями последних лет показана генетическая гетерогенность синдрома ПМК [19,29]. При аутосомно-доминантном наследовании обнаружены 3 гена синдрома, которые картированы на хромосомах 16p12.1, p11.2 и 13 [17]. Другой локус обнаружен на X хромосоме (Xq28) и обуславливает редкую форму ПМК, которую обозначают «X сцепленной миксоматозной клапанной дистрофией» [12].

Yosefy C, Ben Barak A. [29] выявили полиморфизм фибриллин 1 гена в экзоне 15 TT и экзоне 27 GG. Такая генетическая гетерогенность синдрома обуславливает возникновение различных форм ПМК, а также широкий спектр клинических проявлений в зависимости от возраста [25]. Различные мутации перечислен-

ных генов приводят к неполноценному функционированию соединительной ткани, особенно фибриллина, эластина, коллагена I и III типов [13].

Нарушенный фибриллогенез внеклеточного матрикса обуславливает миксоматозную инфильтрацию створок митрального клапана, дефицит фиброэластических волокон, изменение коллагена, аккумуляцию мукополисахаридов.

Известно, что фибриллин является одним из структурных компонентов эластинассоциированных микрофибрилл, которые обнаруживаются в митральном клапане. Миксоматоз может также возникать из-за врожденных микроаномалий архитектуры створок, хорд и атриовентрикулярного кольца, которые со временем из-за повторяющихся микротравм на фоне гемодинамических воздействий становятся более выраженными, сопровождаясь избыточной продукцией в строме клапана коллагена преимущественно III типа.

Выделяют гипотезу первичного дефекта развития соединительнотканного аппарата митрального клапана, последний сочетается с повышением числа стигм дизэмбриогенеза. Подтверждением гипотезы врожденных микроаномалий митрального клапана является высокая частота обнаружения нарушенного распределения сухожильных хорд к митральным створкам, аномальных хорд в левом желудочке [6].

Согласно другой гипотезы — дефект развития соединительной ткани створок митрального клапана связан с миксоматозной трансформацией. Причины возникновения миксоматозной трансформации разнообразны. Ряд авторов рассматривают миксоматоз как приобретенный процесс. Известно, что миксоматозная строма представлена в незначительном количестве в створках интактных клапанов. Локальное или диффузное распространение ее обнаруживается при различных поражениях клапана, например, ревматическом заболевании сердца, врожденной митральной недостаточности, инфекционном эндокардите. В связи с этим миксоматозную трансфор-

мацию связывают с неспецифической реакцией соединительнотканых структур клапана на какой-либо патологический процесс.

Сторонники гипотезы «эмбрионального миксоматоза» рассматривают миксоматоз как результат незавершенной дифференцировки тканей клапана, когда на ранней эмбриональной стадии ослабевает влияние факторов, стимулирующих его развитие. Однако данная гипотеза не подтверждается данными эпидемиологических исследований частоты пролапса в процессе онтогенетического развития. Согласно данной теории ПМК должен встречаться чаще у детей раннего возраста, что не подтверждается популяционными исследованиями.

Наряду с клапанными гипотезами возникновения первичного ПМК существует «миокардиальная» гипотеза, основанная на том, что у больных с пролабированием створок обнаруживают при ангиографических исследованиях изменения левожелудочковой контракции и релаксации следующих типов:

1. «песочных часов»;
2. ниже-базальная гипокинезия;
3. неадекватное укорочение длинной оси левого желудочка;
4. аномальное сокращение левого желудочка по типу «нога балерины»;
5. гиперкинетическое сокращение;
6. преждевременная релаксация передней стенки левого желудочка.

Такие варианты асинергической контракции и релаксации могут приводить к дисфункции митрального клапана, его провисанию в левое предсердие во время систолы. Однако нарушение контрактности и релаксации миокарда левого желудочка обнаруживается не у всех больных, в основном документируется при врожденных аномалиях коронарных артерий у детей и при ишемической болезни сердца у взрослых.

Многие авторы основное значение в этиопатогенезе ПМК придают нарушению обмена микроэлементов. Дефицит магния

рассматривается как основной этиопатогенетический фактор, приводящий к пролабированию клапана [10].

Некоторые авторы рассматривают возникновение ПМК в связи с нарушением клапанной иннервации, возникающей при различных вегетативных и психоэмоциональных нарушениях. Установлена тесная взаимосвязь между ПМК и паническими расстройствами [22], нервной анорексией.

Однако, этиопатогенез пролабирования створок в связи с нарушенной клапанной иннервацией более сложен. Так, при нервной анорексии наряду с иннервационными аномалиями определяется нарушение обмена веществ и микроэлементов, главным образом гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипофосфатемия, гипогликемия и гиперазотемия.

Нормальное функционирование аппарата митрального клапана зависит от правильного взаимодействия между различными его элементами, в число которых входят створки клапана, сухожильные нити, папиллярные мышцы, фиброзное кольцо, а также от синхронности сокращений левого предсердия и левого желудочка. Важным патогенетическим фактором, обуславливающим возникновение, а также определяющим степень пролабирования митрального клапана, является форма створок клапана. При ПМК общая площадь клапана значительно превышает нормальные величины. В то же время, чем большую площадь занимает клапан, тем он слабее противостоит силам внутрижелудочкового давления. Митральные створки в норме соприкасаются своими поверхностями так, что одна створка накладывается на другую, чего не наблюдается в полулунных клапанах. Пролабирование обычно наблюдается в свободной части створки, и до тех пор, пока створки касаются друг друга, митральной регургитации не наблюдается. Это обуславливает аускультативный феномен изолированных щелчков в сердце. Если пролабирование происходит в области соприкасающихся поверхностей створок, то даже при небольшой величине прогибания может возникнуть

митральная регургитация, объем которой определяется величиной расхождения створок в систолу и степенью расширения атриовентрикулярного отверстия.

Большую роль в генезе пролабирования створок и митральной недостаточности играет подклапанный аппарат. В случае отрыва сухожильной нити от створки наблюдается тяжелая митральная недостаточность. При удлинении хорды или слабой контрактильности папиллярной мышцы створки клапана могут в большей степени пролабировать, степень регургитации также усилится. Объем левого желудочка в систолу и диастолу, а также ЧСС оказывают большое влияние на величину пролабирования створок и могут значительно изменять аускультативные и эхокардиографические проявления ПМК. Степень пролабирования находится в обратной зависимости от величины конечно-диастолического объема левого желудочка. Слабое натяжение хорд при уменьшении конечно-диастолического объема левого желудочка способствует большей степени пролабирования клапана. Физиологические и патологические состояния, обуславливающие уменьшение конечно-диастолического объема левого желудочка (тахикардия, гиповолемия, снижение венозного возврата крови) усиливают степень ПМК. Различные факторы, вызывающие увеличение объема левого желудочка (брадикардия, гиперволемия, увеличение венозного возврата крови) при ПМК могут носить компенсаторный характер, т.к. способствуют натяжению сухожильных хорд и соответственно уменьшают выбухание створок митрального клапана в полость левого предсердия.

Интересные данные обнаружены отечественными исследователями. Так, по данным Черпушенко С.А. [8] при обследовании 137 детей с ПМК выявлен дисбаланс в виде дефицита антиоксидантов и глутатион-зависимой системы.

Увеличение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы (в 6 и 1,82-2,10 раз, соответственно) может явиться дополнительным критерием снижения компенсаторных резервов при ПМК.

Высокая экспрессия mRNA декорина (decorin), обнаруживаемая методом ПЦР определяется при миксоматозной дегенерации митрального клапана [24].

Классификация. По данным Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) Американской Коллегии кардиологов и Американской Ассоциации кардиологов диагноз ПМК может быть поставлен только при наличии двух диагностических признаков: аускультативных и эхокардиографических [11].

К *аускультативным признакам* относят:

- изолированные щелчки (клики);
- сочетание щелчков с позднесистолическим шумом (ПСШ);
- изолированный ПСШ.

Эхокардиографические признаки. Диагностика ПМК основана на визуализации прогибания одной или обеих створок митрального клапана более 2 мм за линию фиброзного кольца в парастернальной проекции длинной оси левого желудочка. Изолированное прогибание створок только в проекции 4-х камер с верхушки не является эхокардиографическим критерием ПМК, поскольку является вариантом нормального движения клапана.

Толщина створки, превышающая 3 мм у детей и подростков, является признаком миксоматозной пролиферации клапана.

Клинические проявления пролапса митрального клапана у детей варьируют от минимальных до значительных и определяются вариантом пролабирования.

Боли в грудной клетке возникают у 10-40% детей с выявленным синдромом ПМК и могут быть обусловлены следующими причинами:

- чрезмерное натяжение хорд, приводящее к перерастяжению папиллярных мышц;
- микроэмболия коронарных артерий из-за повышенной агрегации тромбоцитов и фибриновых депозитов, расположенных в углу между левым предсердием и задней митральной створкой;

- непропорциональная тахикардия во время физического и/или эмоционального стресса;
- гиперadreнергический статус, который увеличивает потребность миокарда в кислороде;
- спазм коронарных артерий.

Сердцебиение ощущают от 7% до 30% детей с ПМК. Оно обычно связано с нарушением ритма сердца.

Повышенная утомляемость и одышка наблюдаются при физической и/или эмоциональной нагрузке; могут быть связаны с нарушением центральных механизмов контроля за дыхательным циклом (дыхательный невроз).

Для детей с ПМК характерна неадекватная ортостатическая регуляция, гипервентиляционный синдром, функциональная миокардиальная нестабильность и выраженная вегетативная дисфункция [3].

Характерны аускультативные проявления ПМК [1,2]. *Изолированные систолические щелчки* наблюдаются в период мезосистолы либо в позднюю систолу и не связаны с изгнанием крови левым желудочком. Их происхождение связывают с чрезмерным натяжением хорд во время максимального прогибания створок в полость левого предсердия и внезапным выбуханием атриовентрикулярных створок. Щелчки могут выслушиваться постоянно, либо транзиторно. Постоянно выслушиваемые щелчки меняют свою интенсивность при изменении положения тела. Интенсивность щелчков нарастает в вертикальном положении и ослабевает (могут исчезать) в положении лёжа. Щелчки выслушиваются над ограниченной областью сердца (обычно на верхушке или в V точке), обычно не проводятся за пределы границ сердца и не превышают по громкости II тон сердца. Щелчки могут быть единичными и множественными (трески). Множественные щелчки возникают из-за неодновременного выгибания створок и фестонов клапана. Множественные щелчки могут также наблюдаться при одновременном пролапсе митрального и трикуспидального клапанов.

Если щелчки носят транзиторный характер, возникновение их легко спровоцировать физической нагрузкой и эмоциональным напряжением. Поэтому при подозрении на наличие щелчков в сердце, ребенка необходимо выслушать в положении стоя, после небольшой физической нагрузки (прыжки, приседания). У взрослых пациентов с этой целью используется проба с вдыханием амилнитрита или физическая нагрузка.

Изолированные систолические щелчки в сердце не являются патогномичным аускультативным признаком ПМК. Систолические щелчки, не связанные с изгнанием крови могут наблюдаться при многих патологических состояниях, наиболее часто при небольших аневризмах межпредсердной или межжелудочковой перегородок, пролапсе трикуспидального клапана, плевроперикардиальных спайках. Если при пролапсе митрального клапана определяются множественные систолические щелчки, их следует дифференцировать от шума трения перикарда. Щелчки, выслушиваемые при ПМК, следует отличать от щелчков изгнания, которые возникают в раннюю систолу и могут быть аортальными и легочными. Аортальные щелчки изгнания выслушиваются, как и при пролапсе митрального клапана, на верхушке, не меняют свою интенсивность в зависимости от фазы дыхания и наблюдаются при:

- клапанном стенозе аорты;
- дилатации корня аорты;
- артериальной гипертензии.

Лёгочные щелчки изгнания выслушиваются в области проекции клапана лёгочной артерии, меняют свою интенсивность при дыхании, при этом лучше слышны во время выдоха. Лёгочные щелчки изгнания наблюдаются при:

- клапанном стенозе лёгочной артерии;
- дилатации лёгочной артерии;
- лёгочной гипертензии.

Систолические щелчки при ПМК лучше регистрируются в аускультативном и высокочастотном диапазонах в виде неболь-

шого количества осцилляций, обычно не превышающих по амплитуде II тон.

Наиболее частым аускультативным проявлением ПМК является *сочетание систолических щелчков с ПСШ*. Последний феномен обусловлен турбулентным током крови, возникающим из-за взбучания створок и вибрации натянутых сухожильных нитей.

Позднесистолический шум выслушивается лучше в положении лежа на левом боку, усиливается при проведении пробы Вальсальвы. Характер шума может меняться при глубоком дыхании. На выдохе шум усиливается и иногда приобретает музыкальный оттенок. Нередко сочетание систолических щелчков и ПСШ наиболее отчетливо выявляется в вертикальном положении после физической нагрузки. Иногда при сочетании систолических щелчков с ПСШ в вертикальном положении может регистрироваться голосистолический шум.

Изолированный позднесистолический шум наблюдается примерно в 15% случаев. Он выслушивается на верхушке, проводится в подмышечную область, интенсивность его обычно соответствует 3/4-4/6 по Лауде. Шум продолжается до II тона, носит грубый, «скребуший» характер, лучше определяется лежа на левом боку.

Интенсивность шума может нарастать в положении стоя, он становится более продолжительным, напоминает голосистолический. Систолический шум при пролапсе задней створки митрального клапана проводится вдоль левой стороны грудины и на аорту, а при пролапсе передней створки — в подмышечную область и на спину.

Следует отметить, что изолированный ПСШ не является патогномоничным признаком ПМК. Он может наблюдаться при обструктивных поражениях левого желудочка (идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, дискретный стеноз аорты). Позднесистолический шум следует отличать от среднесистолических шумов изгнания, которые возникают также в отрыве от первого тона после открытия полулунных клапанов,

имеют максимум звучания в среднюю систолу. Среднесистолические шумы изгнания наблюдаются при:

- стенозе полулунных клапанов (клапанный стеноз аорты или лёгочной артерии);
- дилатации аорты или лёгочной артерии выше клапана;
- увеличении левожелудочкового выброса (брадикардия, атриовентрикулярная блокада, лихорадка, анемия, тиреотоксикоз, при физической нагрузке у здоровых детей).

Голосистолический шум при первичном ПМК у детей наблюдается редко и свидетельствует о наличии митральной регургитации. Этот шум занимает всю систолу и практически не меняется по интенсивности при перемене положения тела, проводится в подмышечную область, усиливается при проведении пробы Вальсальвы.

Дополнительными (необязательными) аускультативными проявлениями при ПМК являются «писки» («мяуканье»), обусловленные вибрацией хорд или участка створки по типу «смычка скрипки»; они чаще наблюдаются при сочетании систолических щелчков с шумом, реже при изолированных щелчках. Хордальные писки могут быть слышны на расстоянии, при этом больные периодически слышат «писк» в груди, который усиливается при волнении и физической нагрузке.

У некоторых детей с ПМК может выслушиваться III тон, возникающий в фазу быстрого наполнения левого желудочка. Данный тон не имеет диагностического значения и может выслушиваться в норме у худых детей. Довольно часто выслушивается акцент I и/или II тона.

Наблюдается определенный параллелизм выраженности пролабирования створок и звуковых феноменов. При изолированных щелчках прогибание створок обычно небольшое, при изолированном позднесистолическом и голосистолическом шуме — значительное.

Основные электрокардиографические нарушения, обнаруживаемые при ПМК у детей включают изменения конечной ча-

сти желудочкового комплекса, нарушения сердечного ритма и проводимости, удлинение интервала QT. Аномалии реполяризации выявляются при стандартной ЭКГ, но значительно чаще при суточном мониторинге ЭКГ [9].

Изменения процесса реполяризации на стандартной ЭКГ регистрируются в различных отведениях, при этом можно выделить 3 типичных варианта:

- изолированная инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей – II, III, avF без смещения сегмента ST;
- инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей и левых грудных отведениях (преимущественно в V5-V6) в сочетании с небольшим смещением сегмента ST ниже изолинии;
- инверсия зубцов Т в сочетании с подъемом сегмента ST.

Изолированная инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей связана с особенностями расположения сердца (вертикальное «капельное» сердце, срединно расположенное) в грудной клетке по типу «подвешенного» сердца.

В состоянии покоя ST–T нарушения при инверсии зубца Т в отведениях от конечностях и левых грудных обнаруживаются у 30% детей с синдромом пролабирования, их частота возрастает в 2 раза при регистрации стандартной ЭКГ в ортостатическом положении. Данный факт свидетельствует о наличии у детей с синдромом ПМК скрытой миокардиальной нестабильности. Появление реполяризационных изменений в ортоположении можно объяснить увеличением натяжения папиллярных мышц за счет возникающей тахикардии, уменьшения объема левого желудочка и увеличения глубины пролабирования створок. Если раньше причину таких ST–T изменений на ЭКГ при ПМК связывали с ишемическим, нарушением коронарного кровообращения, или рассматривали как сочетанное проявление диспластического процесса в сердце, то в настоящее время большинство авторов видят причину реполяризационных нарушений при ПМК в гиперсимпатикотонии. Подобное утверждение обосновывается тем, что ST–T изменения

при ПМК носят переменный характер и полностью исчезают при проведении нагрузочной фармакологической пробы с β -адреноблокатором [1].

В единичных публикациях сообщается о возникновении миокардиальной ишемии при синдроме ПМК у детей [14]. В генезе транзиторной ишемии у таких больных могут лежать врожденные аномалии коронарных сосудов. Миокардиальная ишемия усиливается при проведении физической нагрузки. Достоверно установить аномалию коронарного кровообращения позволяет перфузионная сцинтиграфия миокарда и ангиография коронарных сосудов. С другой стороны, реверсия (восстановление) процесса реполяризации во время проведения нагрузочной пробы при ПМК свидетельствует об отсутствии органических изменений в миокарде.

При отсутствии митральной регургитации расширения тени сердца и отдельных его камер не наблюдается. У большинства детей тень сердца располагается срединно и непропорционально уменьшена по сравнению с шириной грудной клетки. Малые размеры сердца в 60% сочетаются с выбуханием дуги легочной артерии.

Эхокардиография в диагностике пролапса митрального клапана является наиболее физиологичным и высокоинформативным методом исследования синдрома ПМК. Критериями ПМК по двухмерной эхокардиографии являются:

1. Выгибание одной или обеих створок за линию коаптации (проекцию митрального отверстия) в парастернальной проекции длиной оси левого желудочка более 2 мм.
2. Утолщенность и избыточность створок.
3. Избыточная экскурсия левого атриовентрикулярного кольца.
4. Увеличение площади митрального отверстия (более чем 4 см^2).

Дополнительным критерием при двухмерной эхокардиографии может быть выбухание створок в короткой парастернальной

оси на уровне митрального клапана [18]. В последние годы для более точной эхокардиографической диагностики используется трехмерная ЭХО-КГ в реальном масштабе времени и чрезнащеводная ЭХО-КГ. По данным Y. Matsumura et al. [20] с помощью трехмерной ЭХО-КГ возможно дифференцировать функциональную митральную регургитацию от таковой при ПМК.

Дифференциальная диагностика ПМК. Постановка диагноза пролапса митрального клапана не представляет значительных трудностей, однако в ряде случаев возникает необходимость исключить такие состояния как аневризму межпредсердной перегородки, пролапс трикуспидального клапана, синдром подвешенного сердца.

Осложнения при ПМК. В большинстве случаев ПМК протекает благоприятно и лишь в 2-4% приводит к серьезным осложнениям [20]. Основными осложнениями течения изолированного ПМК являются: острая или хроническая митральная недостаточность, бактериальный эндокардит, тромбоэмболия, жизнеугрожаемые аритмии, внезапная смерть.

Острая митральная недостаточность возникает из-за отрыва сухожильных нитей от створок митрального клапана (синдром «болтающегося» клапана — «floppy mitral valve»), в детском возрасте наблюдается казуистически редко и в основном связана с травмой грудной клетки у больных на фоне миксоматозной дегенерации хорд [28]. Хроническая митральная недостаточность у больных с синдромом ПМК является возрастнo-зависимым феноменом и обычно развивается после 40-летнего возраста [21].

Частота внезапной смерти при синдроме ПМК зависит от многих факторов, основными из которых являются электрическая нестабильность миокарда при наличии синдрома удлиненного интервала QT, желудочковых аритмий, сопутствующая митральная недостаточность, нейрогуморальный дисбаланс и др. факторы.

По данным Bourdarias J.P. [7] риск внезапной смерти при отсутствии митральной регургитации низкий и не превышает

2:10000 в год, в то время как при сопутствующей митральной регургитации увеличивается в 50-100 раз.

В большинстве случаев внезапная смерть у больных с ПМК носит аритмогенный генез, и обусловлена внезапным возникновением идиопатической желудочковой тахикардии (фибрилляции) или на фоне синдрома удлинённого интервала QT [30].

Лечение. Принципы ведения детей с ПМК различаются в зависимости от степени выраженности пролабирования створок, характера вегетативных и сердечно-сосудистых изменений. Основными принципами лечения являются:

1. комплексность;
2. длительность;
3. учет направленности функционирования вегетативной нервной системы.

Обязательным является нормализация труда, отдыха, распорядка дня, соблюдение правильного режима с достаточным по продолжительности сном.

Вопрос о занятиях физкультурой и спортом решается индивидуально после оценки врачом показателей физической работоспособности и адаптивности к физической нагрузке. Большинство детей при отсутствии митральной регургитации, выраженных нарушений процесса реполяризации и желудочковых аритмий удовлетворительно переносят физическую нагрузку. При наличии врачебного контроля им можно вести активный образ жизни без каких-либо ограничений физической активности. Детям можно рекомендовать плавание, лыжи, коньки, катание на велосипеде. Не рекомендуются спортивные занятия, связанные с толчкообразным характером движений (прыжки, борьба, каратэ и др.). Обнаружение у ребенка митральной регургитации, желудочковых аритмий, изменений обменных процессов в миокарде, удлинения интервала QT на ЭКГ диктует необходимость ограничения физической активности и занятий спортом. Этим детям разрешается занятие лечебной физкультурой под контролем врача.

Исходя из того, что ПМК является частным проявлением вегетососудистой дистонии в сочетании с соединительноткан-ными нарушениями, лечение строится по принципу общеукрепляющей и вегетотропной терапии. Весь комплекс терапевтических мероприятий должен строиться с учетом индивидуальных особенностей личности больного и функционального состояния вегетативной нервной системы.

Важной частью комплексного лечения детей с ПМК является *немедикаментозная терапия*. С этой целью назначаются психотерапия, аутотренинг, физиотерапия (электрофорез с магнием, бромом в области верхнешейного отдела позвоночника), водные процедуры, иглорефлексотерапия, массаж позвоночника. Большое внимание должно быть уделено лечению хронических очагов инфекции, по показаниям проводится тонзиллэктомия.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на:

1. лечение вегетососудистой дистонии;
2. предупреждение возникновения нейроциркуляторной дистонии;
3. психотерапию;
4. антибактериальную профилактику инфекционного эндокардита.

При умеренных проявлениях симпатикотонии назначается фитотерапия седативными травами, настойка валерианы, пустырника, сбор трав (шалфей, багульник, зверобой, пустырник, валериана, боярышник), обладающий одновременно легким дегидратационным эффектом. При наличии изменений процесса реполяризации на ЭКГ проводятся курсы лечения препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде (панангин, рибоксин, витаминотерапия, карнитин). Карнитин (отечественный препарат *карнитина гидрохлорид*, *Элькар*, *Карнитон* или зарубежные аналоги – *L-Carnitine*, *Tison*, *Carnitor*, *Vitaline*) назначают в дозе 50-75 мг/кг в сутки на 2-3 месяца. Карнитин выполняет центральную роль в липидном и энергетическом обмене. Являясь кофактором бета-окисления жирных кислот, он переносит ацильные соединения (жирные кислоты)

через митохондриальные мембраны, предупреждает развитие нейродистрофии миокарда, улучшает его энергетический обмен. Отмечен благоприятный эффект от применения препарата коэнзим Q_{10} (*кюдесан*), который значительно улучшает биоэнергетические процессы в миокарде, и особенно эффективен при вторичной митохондриальной недостаточности [23].

Показаниями к назначению β -адреноблокаторов являются частые, групповые, ранние (типа R на T) желудочковые экстрасистолы, особенно на фоне удлинения интервала QT и стойких реполяризационных нарушений; суточная доза обзидана составляет 0,5-1,0 мг/кг массы тела, лечение проводится в течение 2-3 месяцев и более, после чего осуществляется постепенная отмена препарата. Редкие суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, если не сочетаются с синдромом удлиненного интервала QT, как правило, не требуют каких-либо медикаментозных вмешательств. Отмечено положительное влияние на ритм сердца при назначении метопролола [27].

Лечение больных ПМК с регургитацией препаратом *магнерот* в дозе 35-45 мг/кг/24ч – 7 дней, затем 20-25 мг/кг/24ч – 6 месяцев приводило к уменьшению глубины пролабирования (на 25%) передней створки митрального клапана и уменьшению степени (на 18,5%) регургитации. Терапия магнеротом не влияла на размеры левых отделов сердца и сократимость миокарда, показатели которых до лечения находились в пределах нормы [5]. По данным О.Б. Степура и соавт. [4] после применения магнерота у больных с ПМК выявлено достоверное уменьшение частоты всех симптомов при синдроме вегетативной дистонии (СВД). Так, частота нарушений вегетативной регуляции ритма сердца уменьшилась с 74,4 до 13,9%, нарушений терморегуляции с 55,8 до 18,6%, болей в левой половине грудной клетки с 95,3 до 13,9%, расстройств ЖКТ с 69,8 до 27,9%. До лечения легкая степень СВД диагностирована в 11,6%, средняя в 37,2%, тяжелая в 51,2% случаев, т.е. преобладали больные с тяжелой и среднетяжелой выраженностью синдрома вегетативной дистонии. После лече-

ния отмечено достоверное уменьшения тяжести СВД: появились лица (7%) с полным отсутствием данных нарушений, в 5 раз увеличилось количество больных с легкой степенью СВД, при этом тяжелой степени СВД не обнаружено ни у одного больного.

Поскольку не исключена возможность прогрессирования изменений со стороны митрального клапана с возрастом, а также высокая вероятность возникновения тяжелых осложнений диктуют необходимость *диспансерного наблюдения* за детьми с ПМК. Они должны повторно осматриваться педиатром-кардиологом и проходить контрольные исследования не реже 2-х раз в год. В условиях поликлиники при диспансеризации проводят сбор анамнеза: течение беременности и родов, наличие психосоматических заболеваний в семье, устанавливают наличие признаков диспластического развития в первые годы жизни (врожденный вывих и подвывих тазобедренных суставов, грыжи), выясняют причины наблюдения у психоневролога, возраст начала и частоту ангин. Выявляют жалобы, в том числе астеноневротического характера: головные боли, кардиалгии, сердцебиение и др.

Проводится осмотр ребенка с оценкой конституциональных особенностей и малых аномалий развития, аускультация в положении лежа на спине, левом боку, сидя, стоя, после прыжков и при натуживании, записывается ЭКГ в положении лежа и стоя, желательна сделать ЭХО-КГ (при невозможности исследование проводится в детских диагностических и кардиологических центрах). При необходимости проводится консультация отоларинголога, психоневролога, генетика. В процессе диспансеризации проводится беседа с родителями, которым разъясняется сущность данного состояния и особенности течения ПМК у конкретного ребенка.

В катамнезе отмечается динамика аускультативных проявлений, показателей электрокардиограммы и эхокардиограммы, контролируется выполнение предписанных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозёров Ю.М. *Детская кардиология*. М.: «МЕДпресс-информ» 2004; 600.
2. Белозёров Ю.М. *Детская кардиология. Наследственные синдромы*. М.: «Джангар» 2008; 400.
3. Горбаченкова А.В., Шалимов П.М. *Клинико-функциональные особенности пролапса митрального клапана у военнослужащих молодого возраста. Клиническая медицина* 2008;86(2):30-33.
4. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и соавт. *Результаты применения магниевои соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Российские медицинские вестии* 1999; 2:12-16.
5. Akatova EV., Sukhanova ED., Mel'nik OO., Martynov AI. *Dynamics of cardiovascular system functional state indices in patients with idiopathic mitral valve prolapse against the background of magnerot and alprazolam therapy. Klin Med (Mosk)* 2008;86(3):55-58. Russian.
6. Bolognesi R., Pellinghelli G., Piazza A., Manca C. *False cords tendinee e prolasso della valvoia mitrale: una societa a responsabilita limitata? Cardiologia* 1990 Jim; 35(6): 445-449.
7. Bourdarias JP. *Mitral valve prolapse: a severe abnormality? Arch-Mal-Coeur-Vaiss.* 1991 Jul; 84(7): 9814.
8. Chepurnenko SA. *Imbalance in the antioxidant defense system as a possible cause of decreased compensatory and adaptive reserves in youths with mitral valve prolapse. Bull Exp Biol Med.* 2007 May;143(5):585-586.
9. Digeos-Hasnier S., Copie X., Paziand O. et al. *Abnormalities of ventricular repolarization in mitral valve prolapse. Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Jul; 10(3):297-304.
10. Durlach J., Durlach V., Rayssiguier Y. et al. *Magnesium and blood pressure. II. Clinical studies. Magnes-Res.* 1992 Jun; 5(2): 147-153.
11. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., et al. *Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. N.Engl.J.Med.* 1999;341(1):1-7.
12. Grau JB., Pirelli L., Yu PJ., Galloway AC., Ostrer H. *The genetics of mitral valve prolapse. Clin Genet.* 2007 Oct; 72(4):288-295.
13. Gupta-Malhotra M., Dave A., Sturhan BC. et al. *Prevalence of undiagnosed congenital cardiac defects in older children. Cardiol Young.* 2008 Aug; 18(4):392-396.
14. Guthmann J.P., Rossignol A.M., Wolf J.E. et al. *Transient myocardial ischaemia and isolated congenital mitral valve prolapse in an infant. Arch-mal-coeur-vaiss.* 1991; 84(5): 735-738.
15. Hepner AD., Ahmadi-Kashani M., Movahed MR. *The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. Int J Cardiol.* 2007 Dec 15; 123(1):55-57.

16. Hradec J. Changing views on mitral valve prolapse. *Vnitr-Lek.* 1992 Jun; 38(6): 589-597.
17. Levine RA., Slaughter SA. Molecular genetics of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol.* 2007 May; 22(3):171-175.
18. Lopez-Candales A., Schwartz J. Mitral valve contour in short axis: a useful view in the diagnosis of mitral valve prolapse. *J Med.* 2004; 35(1-6):221-231.
19. Martinez-Sells M., Garcia-Fernandez MA., Larios E. et al. Etiology and short-term prognosis of severe mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009 Feb; 25(2):121-126.
20. Matsumura Y., Fukuda S., Tran H. et al. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. *Am Heart J.* 2008 Feb; 155(2):231-238.
21. Matsumura Y., Fukuda S., Tran H. et al. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. *Am Heart J.* 2008 Feb; 155(2):231-238. Epub 2007 Oct 25.
22. Moreau D., Weissman M.M. Panic disorder in children and adolescents: a review. *Am-J-Psychiatry.* 1992 Oct; 149(10): 1306-1314.
23. Oda T. Recovery of the Frank-Starling mechanism by coenzyme Q-10 in patients with load-induced contractility depression. *Clin-invest-suppl.* 1993; 71(8):S150-S154.
24. Radermecker MA., Limet R., Lapiere CM., Nusgens B. Increased mRNA expression of decorin in the prolapsing posterior leaflet of the mitral valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003 Sep; 2(3):389-394.
25. Romanelli P., Romanelli R., Rongioletti F. et al. Clinical significance of cutaneous proteoglycan (mucin) infiltration in patients with mitral valve prolapse. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jul; 59(1):168-169.
26. Sakamoto S. Mitral valve prolapse. *Nippon Rinsho.* 2005 Jul; 63(7):1195-1200.
27. Taoy G., Balciolu AS., Arslan U. et al. Effect of metoprolol on heart rate variability in symptomatic patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2007 Jun 1; 99(11):1568-1570.
28. Ushiyama T., Tanaka H., Nagaoka H. et al. Mitral valve repair with concomitant coronary bypass for partial rupture of an anterior papillary muscle. *Kyobu Geka.* 2007 Dec; 60(13):1158-1162.
29. Yosefy C., Ben Barak A. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. *J Heart Valve Dis.* 2007 Nov; 16(6):590-595.
30. Zouridakis EG., Parthenakis FI., Kochiadakis GE., Kanoupakis EM., Vardas PE. QT dispersion in patients with mitral valve prolapse is related to the echocardiographic degree of the prolapse and mitral leaflet thickness. *Europace.* 2001 Oct; 3(4):292-298.

Глава 19. ВЕГЕТО-СОСУДИСТАЯ ДИСТОНΙΑ

Терминология. в настоящее время практически равнозначными являются термины вегетативная дистония, вегето-сосудистая дистония, нейроциркуляторная дистония.

Определение. *Вегето-сосудистая дистония* — это патологическое состояние организма, при котором нарушается вегетативная регуляция функционирования внутренних органов, сосудов, эндокринных желез (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа) вследствие первичного или вторичного поражения центральной и периферической нервной системы.

Шифр диагноза по «Международной классификации болезней» X:

G 90 — расстройства вегетативной нервной системы;

G 90.8 — другие расстройства вегетативной (автономной нервной системы);

G 90.9 — неуточненные болезни вегетативной нервной системы;

F 453 — соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

Патогенез. Причиной развития вегето-сосудистой дистонии является нарушение сбалансированного взаимодействия парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы вследствие подавления активности одного из них.

Следует отметить, что *симпатический отдел вегетативной нервной системы* определяет стрессовые реакции организма. При его активации происходит усиление адреналовых проявлений: увеличение ЧСС, усиление тонуса сосудов и, как следствие, повышение АД, увеличивается частота дыхания, расширяется просвет бронхов, усиливается тонус поперечно-полосатых мышц, происходит спазм сфинктеров, уменьшается перистальтика и секреция ЖКТ, улучшается кровоснабжение головного мозга, сужается зрачок. Все это способствует активации психической и физической активности человека. Обычно тонус симпатический отдела вегетативной нервной системы повышается при просыпании и в условиях психо-эмоционального и физического напряжения.

Активация *парасимпатического отдела вегетативной нервной системы* способствует обратным процессам: улучшается кровоснабжение внутренних органов, усиливается перистальтика ЖКТ, его секреторная функция, сфинктеры расслабляются, стимулируется инсулярный аппарат, анаболические реакции, расширяется зрачок. Все это облегчает переход организма в состояние покоя и отдыха. Обычно парасимпатический отдел вегетативной нервной системы активируется после приемов пищи, а также вечером и облегчает переход в состояние сна.

В условиях *нормальной (физиологической) жизнедеятельности* организма человека симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы работают по принципу обратной пропорциональности — т.е. усиление действия одного отдела ведет за собой ослабление действия другого и наоборот. Таким образом, суммарное воздействие вегетативной нервной системы на регулируемый орган оказывается достаточным, чтобы поддерживать параметры гомеостаза в организме, поэтому клинических проявлений вегето-сосудистой дистонии не развивается. Если же организм человека находится в условиях *неблагоприятно действующих факторов* (стресс со срывом адаптационных процессов), то изменение активности одного из отделов вегетативной нервной системы не ведет за собой компенсаторных изменений другого, что проявляется возникновением вегето-сосудистой дистонии.

Частыми причинами возникновения вегето-сосудистой дистонии являются органическое (в т.ч. посттравматическое) поражение ЦНС; невроз и неврозоподобные состояния; крайние психопатии, депрессивные состояния, соматизированные депрессии; физическое и психоэмоциональное переутомление и перенапряжение; эндокринная патология; конституциональные расстройства; тяжелые перенесенные инфекционные заболевания.

Особенности формулировки диагноза: вегето-сосудистая дистония часто является синдромом какого-либо соматическо-

го (органического) заболевания сердца, сосудов, ЖКТ, ЦНС (в том числе посттравматической этиологии), эндокринной и мочевой систем и т.д., поскольку практически при всех этих заболеваниях наблюдается нарушение нейровегетативной регуляции органов. В таком случае при постановке диагноза на первое место следует выносить первичную патологию какого-либо органа или системы, а вегето-сосудистую дистонию рассматривать как один из синдромов заболевания. Однако весьма часто практикующие врачи сталкиваются на приеме с большим количеством жалоб, относящихся к вегето-сосудистой дистонии и «маскирующих» проявления первичного заболевания настолько, что сразу невозможно выявить, поражение какого органа или системы явилось основополагающим. В таком случае на первом приеме диагноз вегето-сосудистой дистонии ставится на первом месте. Затем, после проведения углубленного обследования больного и осмотра специалистов, он обычно уступает место другой нозологии и рассматривается уже как синдром основного заболевания.

Клиническая картина. Особое внимание следует уделять осмотру ребенка для выявления симптомов ваготонии и симпатикотонии, а также сбору анамнеза с целью определения первичного заболевания. *Симптомами ваготонии* являются: стойкий красный дермографизм, мраморность кожи, потливость (особенно ладоней и стоп), жалобы на гипергидроз шейно-воротниковой зоны по ночам, часто при осмотре обращают на себя внимание холодные кисти и стопы. Возможны жалобы на головокружение при резком вставании. Весьма часты жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: *кардиалгии* чаще в левой половине грудной клетки, кратковременные (несколько секунд), колющего характера, не связанные с физической нагрузкой или психоэмоциональным напряжением, чаще наблюдаются в покое. Следует дифференцировать кардиалгии с болями «в области сердца», которые могут быть связаны с межреберной невралгией, миалгией, болями в желудке, диафрагмальной грыжей, а также могут быть проявлением кореш-

кового синдрома при различной патологии. Следует помнить, что если боли четко связаны с физической нагрузкой и возникают на ее «пике», или же они связаны со стрессом; если по характеру они тянущие, давящие, жгущие, сжимающие; если продолжительность болей несколько минут и они проходят при прекращении физической нагрузки или стресса, то такие боли следует в первую очередь связывать с ишемической болезнью сердца, а не с проявлениями ваготонии. Ощущения *нарушения ритма сердца* (неритмичного сердцебиения) также являются частой жалобой при ваготонии. Обычно больные жалуются на «сильные редкие удары», ощущения, что сердце стучит «то медленно, то быстро», могут возникать преждевременные сердечные сокращения. Очень часто больные жалуются на возникновение нарушений ритма сердца вечером, лежа в постели. В тяжелых случаях при выраженной ваготонии регистрируется *замедление атриовентрикулярного проведения* вплоть до развития транзиторной атриовентрикулярной блокады I степени (обязательно нужно проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися атриовентрикулярной блокадой), может наблюдаться редкая *суправентрикулярная экстрасистолия* в положении лежа, исчезающая в положении стоя и после физической нагрузки (также необходимо дифференцировать с другими причинами появления экстрасистолии). Весьма дискуссионен вопрос наличия функционального *сосудистого шума* при вегето-сосудистой дистонии. Существует множество точек зрения на этот вопрос. Однако по мере совершенствования доплерографии и эхокардиографического обследования практически во всех случаях после тщательно проведенного исследования удается выявить конкретную причину возникновения шума и не связывать его непосредственно только с наличием вегето-сосудистой дистонии (малые аномалии развития сердца, пролапс клапана, дисфункция хорд клапана и т.п.).

Для больных с преобладанием ваготонии характерно снижение АД с появлением признаков *гипотонии*: слабость, сонливость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, головокруже-

ние, головная боль, потемнение в глазах при резком вставании. Могут наблюдаться вестибулярные нарушения (особенно часто плохая переносимость транспорта, «укачивание» в транспорте).

Дыхательная система также может вовлекаться в процесс при вегето-сосудистой дистонии: часто больные жалуются на одышку, однако при сборе анамнеза выясняется, что речь идет не о частом дыхании (т.е. не об одышке), а о субъективном ощущении нехватки воздуха при нормальной частоте дыхания, желании «вдохнуть еще больше и глубже», частой зевоте.

Жалобы со стороны *органов пищеварения* могут быть весьма разнообразны, но чаще всего при ваготонии это болевой синдром различной интенсивности (вплоть до развития кишечной колики), обычно без четкой связи с приемом пищи, кратковременный. Также характерно расстройство аппетита, тошнота, рвота, у маленьких детей — срыгивание.

Нарушение терморегуляции также может наблюдаться при вегето-сосудистой дистонии. Ее причиной является вовлечение в патологический процесс таламуса и гипоталамуса. Более характерно нарушение терморегуляции при ваготонии: длительно регистрируется субфебрилитет до 37,5°C, особенно после перенесенных инфекционных заболеваний. Следует с большой осторожностью связывать субфебрилитет с вегето-сосудистой дистонией, поскольку ее проявления «маскируют» различные инфекционные заболевания. Подобный диагноз имеет право на существование только после исключения всех возможных альтернативных причин фебрилитета.

Доброкачественные обмороки могут быть одним из признаков вегето-сосудистой дистонии. Обмороки характеризуются быстрой кратковременной потерей сознания со снижением мышечного тонуса при нарушении мозгового кровообращения. Критериями диагноза доброкачественного обморока, связанного с вегето-сосудистой дистонией, являются: возникновение в душных помещениях, при длительном ортостатическом положении. Характерны предвестники потери сознания в виде потемнения в глазах, мель-

кание темных пятен перед глазами, головокружения, слабости, ноги «подкашиваются», в ушах шумит, могут быть неприятные ощущения в животе. Переход в обморочное состояние не внезапный (в большинстве случаев больные помнят, как начали падать), мышечный тонус снижается также не мгновенно, поэтому больные падают «как мешок» — сначала на колени, затем садятся и заваливаются на бок или на спину; обычно травм или ушибов не наблюдается. Многие больные отмечают, что во время обморока сознание отключалось не полностью, т.е. они слышали, что говорят окружающие. Длительность обморока небольшая (чаще 1-2 минуты). Не наблюдается цианоза, судорог и непроизвольного мочеиспускания. Характерна бледность кожных покровов, снижение АД, уменьшение наполнения пульсовой волны, снижение мышечного тонуса. Приходят в себя больные постепенно. После обморока в течение еще получаса может наблюдаться слабость, головокружение, тошнота, гипергидроз кожи. Не характерно после обморока нарушение речи, дезориентация в пространстве и времени. Если больного сразу после обморока перевести в ортостатическое положение, потеря сознания может рецидивировать поэтому рекомендуется после обморока некоторое время лежать. Подобная симптоматика характерна для классической картины доброкачественного обморока при вегето-сосудистой дистонии. Однако в жизни клиницисты часто сталкиваются со «смазанной» клинической картиной (т.е. какие-либо симптомы не укладываются в классическое описание). Поскольку обморочное состояние само по себе является опасным клиническим симптомом, необходимо в любом случае проводить комплексное обследование больным, хотя бы раз пережившим потерю сознания. Обследование должно включать консультацию кардиолога, невропатолога, эндокринолога с проведением соответствующих исследований для исключения других заболеваний.

Особо следует сказать о *вегетативных пароксизмах*, протекающих без потери сознания (общепотребимым также является термин вегетативные кризы). Выделяют вагоинсулярные

симптоадреналовые и смешанные кризы. Как правило, вегетативные пароксизмы возникают внезапно и характеризуются рецидивирующим течением.

Симптоадреналовые пароксизмы возникают обычно на фоне сильного психоэмоционального напряжения, внезапного испуга, страха, внезапной тяжелой физической нагрузки. Характеризуются неадекватно большим выбросом адреналина в ответ на вышеуказанные внешние раздражители. В клинической картине наблюдаются тахикардия, головная боль (часто пульсирующего характера), повышение АД, беспокойство, страх, тревога, тремор кистей, может быть ощущение мышечной дрожи, озноба, наблюдается бледность, сужение зрачков, может повышаться температура тела.

Вагоинсулярные пароксизмы возникают при неадекватном повышении тонуса диафрагмального нерва. В клинической картине преобладают слабость, влажность кожных покровов, головокружение, головная боль (постоянного характера, часто давящая), могут наблюдаться тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе, лабильность пульса, артериальная гипотония, характерны предобморочные состояния (наличие предвестников доброкачественного обморока без последующей потери сознания). Может наблюдаться снижение температуры тела, чувство голода.

Смешанный вегетативный криз характеризуется сочетанием отдельных вышеописанных симптомов.

Часто в клинической картине криза может преобладать какой-либо из симптомов. В этом случае криз классифицируется как **моносимптомный**.

Вегетативные кризы значительно снижают качество жизни больного. Они требуют тщательного проведения дифференциального диагноза для исключения соматической патологии.

Наличие вегетативных кризов свидетельствует о тяжелом течении вегето-сосудистой дистонии. Также о тяжелом течении говорит наличие обмороков, тяжелые нарушения терморегуляции, а также появление симптомов вегето-сосудистой дистонии в раннем возрасте.

Диагностика. Основопологающим методом диагностики вегето-сосудистой дистонии является определение *исходного вегетативного тонуса* больного. Данное исследование проводят в состоянии покоя, и для его оценки пользуются специальными таблицами А.М. Вейна. Согласно рекомендациям кафедры педиатрии РМАПО предложена следующая модификация таблицы (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Клиническая оценка исходного вегетативного тонуса

Признак	Симпатикотония	Ваготония
Цвет кожи	Бледный	Склонность к покраснению
Сосудистый рисунок	Не выражен	Мраморность, акроцианоз
Сальность кожи	Снижена	Повышена
Потоотделение	Уменьшено	Повышено, гипергидроз
Дермографизм	Розовый, белый	Красный возвышающийся
Зябкость	Характерна	Может быть
Температура тела при инфекциях	Склонность к фебрильной лихорадке	Склонность к субфебрилитету
Переносимость душных помещений	Удовлетворительная	Плохая
Обмороки	Редко	Характерны
Головокружение, вестибулопатия	Не характерны	Характерны
Аппетит	Повышен или нормальный	Нормальный или снижен
Масса тела	Склонность к похуданию	Может быть склонность к полноте
Частота сердечных сокращений	Склонность к тахикардии	Склонность к брадикардии
Артериальное давление	Склонность к повышению	Склонность к снижению
Кардиалгии	Возможны	Нередко, без видимой причины
Чувство нехватки воздуха, «вздохи»	Не характерны	Характерны
Тошнота, рвота, боли в животе	Не характерны	Возможны
Артралгии	Не характерны	Часто
Головные боли	Чаше при эмоциональном возбуждении	Частые, обычно при переутомлении, по типу мигреноподобных
Сон	Беспокойный	Глубокий, продолжительный

При оценке вегетативного статуса организма большое значение имеет *вегетативная реактивность* – т.е. быстрота изменения вегетативного тонуса в ответ на внешние раздражители (чаще на изменение положения тела в пространстве, однако могут быть и другие внешние воздействия). Одним из наиболее употребимых методов оценки вегетативной реактивности до настоящего времени была *кардиоинтервалография*. Исследование проводится в покое и затем сразу при вставании. Далее производится математическая обработка результатов и определяется индекс Баевского. По результатам расчетов может определяться симпатикотонический, асимпатикотонический или гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности организма. Следует отметить, что симпатикотонический тип реактивности на физическую нагрузку является нормальным. В настоящее время отношение к кардиоинтервалографии как к всесторонне достоверному методу оценки вегетативной реактивности весьма неоднозначное. Однако во многих клиниках он находит своих сторонников.

Методом оценки *вегетативного обеспечения* физической нагрузки является клиноортопроба (КОП). Данный метод является высокоинформативным, простым и удобным в проведении, что обеспечивает ему широкую распространенность в медицинских учреждениях. Для проведения пробы необходимо измерять АД и ЧСС в положении лежа (до измерения больной лежит в течение 5-10 мин) и затем при переходе в ортоположение ежеминутно в течение 10 минут. Предполагается, что при переходе в ортоположение тонус симпатической нервной системы должен повышаться. В среднем повышение ЧСС происходит на 30%, систолического и диастолического АД на 10 мм рт. ст. (максимально до 15 мм рт. ст.). Сопоставляя исходный вегетативный тонус с результатами клиноортопробы можно говорить о варианте вегето-сосудистой дистонии у больного.

Если при проведении КОП систолическое АД (САД) и ЧСС повышаются избыточно, а диастолическое АД (ДАД) нормальное

или со склонностью к повышению, можно говорить о *гиперсимпатикотоническом типе* КОП и избыточном вегетативном обеспечении организма. В случае недостаточного повышения САД и избыточного повышения ЧСС при нормальном или сниженном ДАД говорят о *асимпатикотоническом типе* КОП и недостаточности вегетативного обеспечения организма. Если же САД не меняется на фоне пробы, а повышается только ДАД и ЧСС, можно говорить о *гипердиастилическом типе* КОП и избыточном вегетативном обеспечении. Данные варианты КОП являются классическими, некоторые авторы выделяют также промежуточные варианты пробы.

Таким образом, вариант вегето-сосудистой дистонии у больного будет определяться следующим образом:

- ваготонический вариант будет наблюдаться при исходной ваготонии и асимпатикотонической КОП;
- симпатикотонический вариант будет диагностирован при исходной симпатикотонии и гиперсимпатикотонической КОП;
- смешанный вариант вегето-сосудистой дистонии будет поставлен при несовпадении «направленности» КОП и исходного вегетативного тонуса (либо исходная ваготония и гиперсимпатикотоническая КОП, либо исходная симпатикотония и асимпатикотоническая КОП).

Лечение вегето-сосудистой дистонии осуществляется сочетанием медикаментозных и немедикаментозных методов воздействия. При этом немедикаментозные методы зачастую являются основными.

Немедикаментозная терапия заключается в соблюдении режима дня; занятиях лечебной физкультурой; физиотерапия; правильное питание; оздоровительный массаж; водные процедуры. Возможно проведение лазеротерапии на рефлексогенные зоны, иглорефлексотерапии.

Одним из основных моментов лечения вегето-сосудистой дистонии является *нормализация режима дня*. В первую оче-

редь необходимо достаточное количество сна. Для детей раннего возраста ночной сон должен составлять не менее 10 часов в день. Для подростков ночной сон составляет минимально 8-9 часов. За это время ребенок несколько раз проходит фазы глубокого медленного и быстрого сна, во время которых происходит синхронизация циркадных биоритмов симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что облегчает адаптацию организма к внешним воздействиям окружающей среды. Ночной сон должен наступать приблизительно в одно и то же время каждый день, желательно при сходной обстановке и обстоятельствах. Это способствует формированию «рефлекса засыпания», что особенно важно для детей с нарушениями сна. Комната, в которой спит ребенок, должна быть хорошо проветренной, с адекватной температурой, с доступом свежего воздуха во время сна. Вечером за 2 часа до сна рекомендуется ограничивать шумные и активные игры. Не рекомендуется кормить ребенка прямо перед сном, давать ему избыточное количество питья на ночь. Перед сном детям с трудностями засыпания рекомендуется теплый душ.

В дневное время необходимо соблюдать правильный *баланс между физической активностью и умственной работой*. Гиподинамия у детей в настоящее время является большой проблемой в связи с массовой интервенцией в нашу жизнь компьютеров, игровых приставок, кабельного и спутникового телевидения. Резкое увеличение объема поступающей информации ведет за собой усиление психоэмоциональной нагрузки на ребенка. В таких обстоятельствах необходимо превентивно включать в распорядок дня занятия лечебной физкультурой (не менее 10-15 минут 3 раза в день), а также чередовать умственную работу с «разминкой» (на каждые 45 минут работы за столом 15 минут «разминки»).

Физическая нагрузка улучшает гемодинамику, способствуя повышению тонуса сосудов, нормализации кровенаполнения органов, улучшению микроциркуляции. Происходит активи-

зация окислительно-восстановительных процессов в организме, улучшается обмен веществ, перерабатывается излишек катехоламинов.

Занятия спортом при вегето-сосудистой дистонии возможны при условии умеренных физических нагрузок и хорошей их переносимости. Лучше выбирать неспринтерские виды спорта, не связанные с травматизацией и нагрузкой на вестибулярный аппарат. Идеально плавание, игровые виды спорта, велосипед, ушу (только аэробные нагрузки).

Вопрос освобождения ребенка от физкультуры в каждом случае решается сугубо индивидуально по переносимости физических нагрузок.

Питание больного вегето-сосудистой дистонией должно быть полноценным и сбалансированным. Особенно важно соблюдение режима питания при *ваготонии*, поскольку активизация выработки инсулина поджелудочной железой при этой форме вегето-сосудистой дистонии приводит к быстрому наступлению гипогликемических состояний (вплоть до гипогликемического обморока), а также способствует отложению гликогена, что может сопровождаться прибавкой массы тела. Рекомендуются увеличить кратность приема пищи до 5 раз в день. При этом общий рекомендованный каллораж сохраняется неизменным, поэтому высококалорийные продукты должны быть ограничены. Нужно не допускать беспричинного увеличения объема потребляемой жидкости, поскольку гидрофильность жировой ткани при ваготонии повышена. Следует также по возможности уменьшать нагрузку на ЖКТ больного (поскольку он может быть органом-мишенью при вегето-сосудистой дистонии), ограничивая прием жирной, жареной, копченой и острой пищи. Соль можно не ограничивать.

При *симпатикотонии* нет необходимости увеличивать кратность приема пищи. Питание должно быть полноценным, поскольку избыток катехоламинов и активизация обмена веществ приводят к повышенным энергозатратам, которые требуют восполнения, особенно на фоне растущего детского организма. Од-

нако нельзя допускать переедания, поскольку экзогенное ожирение только усугубляет течение вегето-сосудистой дистонии. Прием жидкости и соли ограничивается только при наличии лабильной или стабильной артериальной гипертензии. Следует избегать продуктов, прием которых способствует психоэмоциональному возбуждению (кофе, энергетические напитки, кола, крепкий чай, шоколад).

Фитотерапия в основном заключается в применении средств, способствующих снятию стресса и расслаблению (валериана, пустырник, боярышник, пион, мята, Melissa, укроп) при гиперсимпатикотонии и активизирующих (жень-шень, аралия, лимонник, элеутерококк, радиола розовая, кола, зеленый чай, кофе, эхинацея, тимьян, фенхель, крапива) при ваготонии. В основном травы назначаются в виде отваров или настоев, однако в последнее время можно встретить порошки в капсулах, а также таблетки. Травы следует чередовать в приеме. Обычно назначается прием одного из фитопрепаратов в течение трех недель, затем неделя – перерыв и смена фитопрепарата на следующий со сходной направленностью также три недели прием и неделя перерыв и т.д. Следует четко придерживаться показаний и противопоказаний при назначении фитотерапии, поскольку в большинстве случаев травы имеют полинаправленное воздействие и не всегда все компоненты этого воздействия оказываются полезны для больного с данной формой вегето-сосудистой дистонии.

Очень велика польза *психотерапевтического лечения*. Ведь именно стресс (особенно хронический) в большинстве случаев лежит в основе срыва адаптационных процессов у больного. Часто у таких больных значительно снижен порог психологического дискомфорта, поэтому даже внешние воздействия небольшой силы приводят к неадекватной стрессовой реакции. Иногда даже незначительное повышение голоса родителями или недоброжелательные интонации могут приводить к слезам и эмоциональной нестабильности у больного. Поэтому групповая или индивидуальная психотерапия оказывает большой терапевтический эффект.

Различные виды *массажа*, а также *иглорефлексотерапия* находят широкое применение для лечения больных вегето-сосудистой дистонией.

Ароматерапия и *водные процедуры* (закаливание, душ, ванна) также очень положительно сказываются на результатах лечения. Помимо прямого рефлекторного воздействия они выступают в роли отвлекающей терапии, что позволяет больному не концентрироваться на состоянии своего здоровья и неблагоприятных симптомах.

Медикаментозная терапия также применяется при вегето-сосудистой дистонии. Основными группами используемых препаратов являются ноотропные, вегетотропные, энерготропные, антиоксидантные препараты и витаминотерапия.

Основным патологическим фактором, вызывающим нарушение работы центральной и периферической нервной системы в целом и нервных клеток в частности является гипоксия. Причиной ее появления при вегето-сосудистой дистонии является повышение энергозатрат организма за счет нерациональности энергетического обмена на фоне дисбаланса нейромедиаторных систем вследствие несбалансированной работы подкорковых вегетативных центров в условиях срыва адаптационных процессов. Следствием гипоксии является возникновение анаэробного метаболизма, который сопровождается повышенным перекисным окислением липидов, образованием свободных радикалов, накоплением жирных кислот, что токсически действует на клетки организма и нейроны в частности.

В качестве ноотропных препаратов находят широкое применение *пирацетам (ноотропил)*, препараты гамма-аминомасляной кислоты (*аминалон, фенибут*), а также *глицин, пантогам, пикамилон, энцефабол*. Их можно назначать в сочетании с такими сосудистыми препаратами, как *сермион, танакан, циннаризин, оксибрал, вазобрал*.

В качестве вегетотропных препаратов нашли широкое применение *беллатоминал* и *беллоид*, которые характеризуются адренолитическим и холинолитическим эффектом.

Энерготропные препараты — производные L-карнитина и коэнзима Q₁₀ — также применяются при лечении вегетативной дисфункции. Торговые названия: *карнитон, элькар, карни-плюс, карнитен, милдронат* (предшественник карнитина), *кудесан, кудесан-форте, убихинон* и т.п.

Антиоксидантная терапия также показана больным с нарушением вегетативной регуляции. Основные используемые препараты: производные витаминов А и Е, бета-каротина, гипоксен, коэнзим Q₁₀.

Витаминотерапия показана всем больным вегето-сосудистой дистонией. Предпочтение отдается комплексным препаратам, в состав которых входят также минералы и микроэлементы. Обычно назначаются витамины, содержащие рекомендованный процент суточной дозы. Такие препараты могут применяться длительно, не приводя к возникновению гипervитаминоза. С большой осторожностью и по строгим показаниям следует назначать витаминные комплексы, содержащие более рекомендуемой суточной дозы витаминов. Такие препараты могут применяться только короткими курсами.

Глава 20. ВАЗО-ВАГАЛЬНЫЕ ОБМОРОКИ

Под термином синкопе, согласно современным представлениям, подразумевается внезапная потеря сознания, ассоциирующаяся с нарушением постурального тонуса, приводящего к падению пациента с последующим быстрым спонтанным восстановлением утраченных функций.

В основе термина синкопе лежит слово греческого происхождения «syncopto», что в переводе обозначает «разбивать, уничтожать, обессиливать». Другая версия происхождения термина синкопе, связывает его возникновение с греческими словами: «syn», означающее «с, вместе» и «koptein» — «прерывать».

Повторные эпизоды синкопальных состояний неясного генеза являются распространенной и в то же время запутанной и недостаточно изученной проблемой в медицинской практике. Это вызвано огромным количеством причин, которые могут провоцировать приступы потери сознания, отсутствием высокоинформативных диагностических методов, трудностями в выявлении этиологических факторов, и, следовательно, невозможностью адекватного лечения таких пациентов.

Ясное сознание является функцией коры больших полушарий головного мозга, активность, которой поддерживается специфической активирующей системой, расположенной в ретикулярной формации ствола головного мозга. Клетки мозга очень чувствительны к гипоксическим состояниям в виду отсутствия запасов кислорода, глюкозы необходимых для поддержания метаболической активности мозга. Нормально функционирующий мозг потребляет ежеминутно около 3,3 мл кислорода на 100 г вещества. Падение скорости потребления кислорода ниже 2 мл на 100 г вещества в минуту, наступает потеря сознания. Выраженность нарушений зависит от скорости, с которой падает потребление кислорода. Благодаря пластичности функций центральной нервной системы медленно наступающая ишемия мозга в течение более или менее длительного времени компенсируется за счет усиленной экстракции кислорода из притекающей крови.

Уровень артериального давления (АД) оказывает определяющее значение на процесс кровоснабжения мозга. Падение среднего артериального давления ниже 60 мм рт. ст. сопровождается уменьшением мозгового кровотока и развитием церебральной гипоксии. Даже кратковременное снижение церебрального кровотока сопровождается нарушением функций головного мозга и может привести к развитию обморочного состояния.

Классификация синкопальных состояний

Причины развития синкопе крайне разнообразны, ими могут быть заболевания сердечно-сосудистой системы, нервной или эндокринной систем. В то же время в большинстве случаев обмороки возникают при отсутствии какой-либо органической патологии и носят функциональный рефлекторный характер.

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов (табл. 20.1) выделяют следующие варианты синкопальных (обморочных) состояний:

- Нейро-медиаторные рефлекторные синкопе.
- Ортостатические синкопе.
- Синкопе вследствие нарушений ритма сердца.
- Синкопе вследствие органической сердечной и сердечно-легочной патологии.
- Синкопе на фоне цереброваскулярной патологии.

Нейро-медиаторный рефлекторный синдром – сборный термин, используемый для характеристики группы клинических синдромов, проявляющихся приступами потери сознания, возникающих под влиянием различных триггерных факторов, приводящих к патологическому рефлекторному воздействию вегетативной нервной системы на регуляцию сосудистого тонуса и сердечного ритма, что вызывает вазодилатацию и/или резкую брадикардию, приводя к системной гипотонии и церебральной гипоперфузии.

Таблица 20.1. Классификация синкопальных состояний

<i>Синкопе связанные с развитием церебральной гипоперфузии</i>	
Нейро-медиаторные рефлекторные синкопальные состояния	<ul style="list-style-type: none"> • простой обморок; • синкопе связанные с рефлексом каротидного синуса; • ситуационные (при кашле, чихании, дефекации, мочеиспускании); • гастроинтестинальная стимуляция (при глотании, висцеральной боли, мочеиспускании); • острая кровопотеря; • постнагрузочные; • невралгия тройничного и глоссофарингиального нервов
Ортостатические состояния	<ul style="list-style-type: none"> • нарушения вегетативной регуляции: <ol style="list-style-type: none"> 1. первичные (синдром вегетативной дистонии, болезнь Паркинсона с нарушением автономной регуляции и др.); 2. Вторичные (диабетическая нейропатия, амилоидоз) • снижение объема циркулирующей крови (кровопотеря, диарея, болезнь Аддисона);
Нарушения ритма	<ul style="list-style-type: none"> • дисфункция синусового узла (синдром тахи/брадикардии); • нарушение атриовентрикулярного проведения; • нижнепредсердные наджелудочковые и желудочковые тахикардии; • наследственные синдромы (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада); • сбой в работе/неправильно подобранный режим имплантированных приборов (пейсмекеры, ICD)
Структурные заболевания сердца	<ul style="list-style-type: none"> • клапанные заболевания сердца; • инфаркт миокарда; • ГКМП с обструкцией выводяного тракта • желудочковые миксомы; • заболевания перикарда/тампонада; • легочная гипертензия; • тромбоэмболия легочной артерии
Цереброваскулярные нарушения	Синдром обкрадывания
<i>Синкопе несвязанные с развитием церебральной гипоперфузии</i>	
Неврогенные	Эпилепсия, мигрень, синдром подключичного обкрадывания
Психогенные (псевдосинкопе)	Аффективно-респираторные приступы, истерия, психиатрическая патология
Метаболические	Гипогликемические состояния, гипоксемия и гипокапния

Ортостатические синкопе возникают на фоне дисфункции автономной нервной системы, приводящей к нарушению вазоконстрикторных механизмов и развитию ортостатической гипотонии.

Дисфункция автономной нервной системы может носить первичный (идиопатическая ортостатическая гипотония – синдром Бредбери-Игглестона; синдром Шая-Дрейджера) и вторичный характер при таких заболеваниях, как диабет, нейропатии, амилоидоз почек. Основным триггерным фактором ортостатических синкопальных состояний является вертикальное положение пациента.

Прием медикаментов, резко снижающих уровень АД (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов), или внезапное уменьшение объема циркулирующей крови на фоне кровотечения, диареи могут часто провоцируют возникновение ортостатической гипотонии и обморока.

Вместе с тем, существует особая, но наиболее распространенная, подгруппа простых или ортостатических обмороков, при этом синкопальное состояние возникает на фоне кратковременного функционального снижения автономной активности. Эти обмороки следует относить к нейро-медиаторным или вазовагальным.

Кардиогенные синкопе возникают у больных с выраженными структурными нарушениями строения сердца. В этих случаях происходит падение сердечного выброса ниже критического уровня, необходимого для эффективного кровотока в сосудах мозга.

Снижение системного кровотока, обусловленное синдромом малого выброса, может наблюдаться при стенозе аорты, митральном стенозе, гипертрофической асимметричной кардиомиопатии (ГКМП) с обструкцией выходного тракта левого желудочка, дилатационной кардиомиопатии, первичной легочной гипертензии, инфекционном эндокардите, при экссудативном перикардите с развитием тампонады сердца, аритмогенной дисплазии правого желудочка. Опухоли сердца (миксома, рабдомиома) при внутриполостном расположении также могут привести к закупорке левого атриовентрикулярного отверстия и внезапной потере сознания.

Аритмогенные синкопе развиваются у больных, имеющих нарушения ритма и/или проводимости сердца, следствием чего является резкое снижение сердечного выброса, уровень которого не соот-

ветствует гемодинамическим потребностям. Аритмогенные синкопальные состояния возникают как на фоне брадикардии (синдром слабости синусового узла, высокая степень атриовентрикулярной блокады), осложняющейся периодами асистолии, так и на фоне желудочковой или реже наджелудочковой тахикардии.

Синкопе цереброваскулярного генеза возникают на фоне стенозирующих заболеваний крупных сосудов, принимающих участие в кровоснабжении головного мозга.

Синкопальным состояниям несвязанные с развитием церебральной гипоперфузии включают обмороки, развивающиеся при:

- метаболических расстройств (гипогликемия, гипоксемия, гипокапния);
- неврологических заболеваний (эпилепсия, инсульт, интоксикации);
- «психогенные» синкопе.

Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению синкопальных состояний обморочные состояния несвязанные с развитием церебральной гипоперфузии лишь условно можно классифицировать как синкопальные состояния.

Причиной церебральных синкопальных состояний, не связанных с гипоперфузией, могут быть органические и функциональные заболевания центральной нервной системы, включая объемные новообразования, геморрагические и ишемические нарушения мозгового кровообращения, эпилептические и эпилептиморфные припадки. В этих случаях основным триггерным фактором является церебральная гипоксемия.

Отдельную группу представляют обморочные состояния, при которых не происходит полной потери сознания. Появление таких «психогенных» обмороков отмечено на фоне психиатрические заболеваний, в том числе различных истероидных и конверсионных реакций.

Эпидемиология синкопальных состояний

Частота встречаемости синкопальных состояний варьирует в зависимости от выбора когорты обследованных, а также от мето-

дологического подхода к анализу. По данным крупномасштабного проспективного популяционного исследования (Farmingham Study, 1985г), охватившего 5206 жителей, около 3% мужчин и 3-5% женщин за 26-летний период наблюдения имели как минимум одно обморочное состояние. Даже среди здоровых мужчин молодого возраста (от 20 до 30 лет) распространенность обморочных состояний велика. При проведении популяционных исследований распространенности синкопальных состояний среди летчиков, средний возраст которых составил 29 лет, было установлено, что 27% опрошенных испытывали за жизнь хотя бы одно синкопальное состояние.

По данным крупного популяционного исследования, проведенного в детской популяции, частота синкопе у детей составляет 126 на 100000 детей и подростков. Еще более высокие показатели частоты синкопальных состояний среди детей и подростков в анамнезе — 15% получены в исследовании Lewis J. (1999).

В структуре обморочных состояний у детей и подростков с резким отрывом доминируют нейро-медиаторные синкопе (вазовагальные обмороки). Частота рефлекторных, нейро-медиаторных синкопе составляет от 61 до 95% в общей структуре обморочных состояний. Простой вазовагальный обморок является самым частым вариантом кратковременной потери сознания у детей и подростков. Возможно, все люди на протяжении жизни хотя бы однократно испытывали подобные вазовагальные атаки, и в этом случае рассматривать единственный вазодепрессорный обморок, как болезнь не следует.

На долю церебро-вазкулярных и психогенных синкопальных состояний у детей и подростков приходится 11-19% обмороков.

Частота кардиогенных синкопе гораздо ниже по сравнению с нейро-медиаторными, на их долю приходится 5% случаев кратковременной потери сознания. В тоже время, кардиогенные синкопальные состояния представляют большую угрозу не только для здоровья, но и для жизни пациента, так как в ряде случаев могут привести к возникновению внезапной смерти.

Механизм развития нейро-медиаторных синкопальных состояний

Основным триггерным фактором возникновения нейро-медиаторных синкопальных состояний в детском возрасте является изменение положения тела, или длительный ортостаз. В физиологических условиях существуют механизмы быстрой адаптации АД и ЧСС для поддержания относительно постоянного уровня кровоснабжения головного мозга при позиционных изменениях положения тела.

В норме при переходе в вертикальное положение под действием гравитационных сил происходит депонирование крови в нижней части тела, венозный возврат к сердцу уменьшается, снижается давление наполнения правых отделов сердца. Динамика АД характеризуется незначительным снижением систолического АД (на 5-10 мм рт. ст.) и минимальным повышением диастолического АД (на 3-5 мм рт. ст.), при этом среднее АД практически не меняется. Это объясняется тем, что в норме небольшое уменьшение венозного возврата и связанное с ним падение АД вызывают немедленное рефлекторное увеличение симпатического ответа с артериолярной вазоконстрикцией и повышением ЧСС и сократительной способности миокарда.

Основная роль в быстрой регуляции сердечного выброса и сосудистого тонуса принадлежит артериальным и кардиопульмональным барорецепторным рефлексам. Рефлекторная дуга этих рефлексов проходит через сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Наибольшее количество артериальных барорецепторов представлено в дуге аорты и каротидном синусе.

В возникновении патологических рефлексов у больных с нейро-медиаторными вазовагальными обморочными состояниями играет важную роль раздражение кардиальных механорецепторов, расположенных в миокарде предсердий и желудочков, в каротидных артериях и дуге аорты, а также кардиопульмональных рецепторов растяжения, расположенных в легочных сосудах и сердце. Эти рецепторы чувствительны к изменениям давления наполнения сердца и сосудов и регулируют сократимость мио-

карда. Так, при снижении внутрисердечного давления афферентные сигналы от этих рецепторов через вагус и продолговатый мозг триггируют симпатическую эфферентную активность и повышают силу сердечных сокращений.

Нарушения функций *вегетативной нервной системы* в регуляции системного АД и ЧСС являются одним из важных механизмов патогенеза развития нейро-медиаторных обмороков. Эти нарушения могут возникать на различных уровнях, что в конечном итоге приводит к диссоциации между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Афферентные триггерные сигналы могут поступать в ЦНС из различных органов и систем, и в первую очередь из сердца, крупных сосудов, гастроинтестинального тракта и мочевого пузыря. Рецепторы этих органов чувствительны к механическим, химическим и болевым раздражениям. Бесспорно и участие высших отделов ЦНС в возникновении синкопальных состояний в ответ на такие эмоциональные стимулы, как испуг, страх и пр.

Эфферентный ответ ЦНС у пациентов с нейро-медиаторными обмороками включает *повышение кардиовагального тонуса и артериальную вазодилатацию*. Решающее значение в развитии патологической вазодилатации имеет падение постганглионарного симпатического тонуса гладкой мускулатуры сосудов.

При недостаточности периферических отделов вегетативной нервной системы, связанной с поражением симпатического отдела вегетативной нервной системы, отмечается недостаточная выраженность приспособительной вазоконстрикции, ортостатическое депонирование крови в сосудах нижних конечностей компенсируется недостаточно, более того возникает вазодилатация периферических, главным образом, мышечных сосудов, приводящая к падению общего периферического сопротивления.

В вертикальном положении вследствие нарушения вазоконстрикции происходит снижение эффективного объема циркулирующей крови связанное с депонированием крови в венах нижних конечностей, что ведет к уменьшению наполнения правого и

левого желудочков, снижается минутный объем сердца, что приводит к острому падению АД.

В этих случаях компенсаторными реакциями являются рефлекторное увеличение ЧСС, вазоконстрикция и повышение сократимости левого желудочка. Тахикардия и повышенная сократимость миокарда («интенсивное сокращение опорожненного левого желудочка») способствует снижению конечно-диастолического объема и давления в левом желудочке, на что реагируют барорецепторы левого желудочка. Включается рефлекс Бецоляда-Яриша с усилением парасимпатических и снижением симпатических посылок к сердцу и сосудам. Рефлекторно снижается ЧСС и расширяются сосуды, происходит критическое снижение АД (среднее АД снижается ниже 25 мм рт. ст.), возникает церебральная гипоперфузия с потерей сознания. Существенный вклад в патогенез развития обморока вносит увеличение содержания в крови углекислого газа. По данным капнографии увеличение концентрации углекислого газа является триггерным фактором, запускающим рефлекс Бецоляда-Яриша, оказывающий парасимпатическое влияние на сердечно-сосудистую систему с развитием рефлекторной брадикардии и вазодилатации.

Ортостатические синкопе являются частым случаем вазовагальных синкопальных состояний, они развиваются на фоне ортостатической гипотонии, при переходе из горизонтального положения в вертикальное, или под влиянием длительного пребывания в вертикальном положении. Именно ортостатический фактор (длительное стояние в транспорте, очереди) является условием, наиболее часто вызывающим обморок. Пребывание в душном помещении с последующей гипервентиляцией, является дополнительным провоцирующим фактором.

Перемещение объема крови, необходимого для обеспечения адекватной перфузии головного мозга при резком переходе из горизонтального в вертикальное положение, зависит от многих анатомических и физиологических особенностей строения тела. Имеют значение количество и размер сосудов, их эластичность,

уровень среднего АД и гидростатические силы. Важную роль играют венозные клапаны, позволяющие поддерживать адекватное наполнение правого желудочка сердца, так как резкое снижение внутрисердечного давления может провоцировать патологические механо- и барорецепторные рефлексy. Существует конституционная предрасположенность некоторых пациентов к возникновению ортостатических синкопальных состояний.

Дисфункции автономной нервной системы принадлежит решающая роль в возникновении нейро-медиаторных синкопальных состояний. Для пациентов с вазо-вагальными синкопальными состояниями характерно усиление чувствительности бета-адренорецепторов, ассоциирующихся с явлениями гиперконтрактильности левого желудочка. Стимуляция симпатической нервной системы является триггерным фактором развития синкопальных состояний. Аргументом в пользу гиперчувствительности сердечно-сосудистой системы к симпатическим влияниям, как триггерного фактора развития нейро-медиаторного синкопального состояния является редукция синкопальных состояний на фоне приема бета-адреноблокаторов.

Для детей и подростков с вазовагальными обмороками характерна диссоциация общего системного повышения активности симпатической нервной системы и симпатических влияний на кровеносные сосуды в скелетных мышцах. Наиболее информативным предиктором возникновения вазодепрессорного синкопального состояния является избыточный прирост ЧСС во время ортостаза, при этом сердечный выброс не изменяется, а основной причиной возникновения обморока является вазодилатация. Характерна повышенная чувствительность альфа-адренорецепторов периферических сосудов.

Клиническая картина нейро-медиаторных синкопальных состояний

Клинические проявления нейро-медиаторных синкопальных состояний варьирует от «развернутых» затяжных приступов, сопровождающихся тяжелыми травмами и напоминающих

классические приступы Морганьи-Адамса-Стокса, до легких полубморочных состояний.

К нейро-медиаторным рефлекторным синкопальным состояниям относят:

1. простой вазовагальный обморок;
2. ортостатический обморок;
3. обмороки, возникающие при синдроме каротидного синуса;
4. ситуационные обмороки, развивающиеся на фоне острой кровопотери, кашля, чихания, мочеиспускания;
5. гастроинтестинальные обмороки, развивающиеся при глотании, дефекации, болях в животе;
6. постнагрузочные обмороки, возникающие после физической нагрузки;
7. рефлекторные обмороки: на фоне невралгии тройничного и глоссофарингиального нервов.

Клиническая картина вазовагального обморока

Как правило, потери сознания предшествует отчетливый предсинкопальный период. Во время такого периода отмечают слабость, тошнота, звон в ушах, зевота, расширение зрачков, потемнение в глазах или головокружение, ощущение нехватки воздуха, бледность кожных покровов, потоотделение, могут возникать неприятные ощущения пустоты в верхней части живота. Постепенно мышечная слабость увеличивается, темнеет в глазах, больной теряет равновесие и падает без сознания. Продолжительность потери сознания короткая, длится несколько секунд. Кожные покровы бледные и холодные. Возникает синусовая брадикардия. Систолическое АД понижается обычно до 55-60 мм рт. ст., а среднее АД до 25 мм рт. ст. Конъюнктивальные рефлексы часто отсутствуют. Продолжается обморок, как правило, недолго – несколько секунд или реже – 2-3 минуты. Во время бессознательного состояния отмечается появление медленных волн на ЭЭГ. При переводе больного в горизонтальное положение артериальное давление постепенно увеличивается. Некоторое

время после обморока сохраняются гипотония, общая слабость, бледность кожи, потоотделение и тошнота. Попытка перехода в вертикальное положение может вызвать резкое падение АД и повторения обморока. Кожа после окончания обморока влажная и теплая из-за развивающейся дилатации мелких сосудов.

Среди провоцирующих факторов и условий появления вазовагального обморока чаще всего отмечаются афферентные реакции стрессового типа. Состояния тревоги, испуга, страха, ощущения боли, в том числе и ожидание болезненных манипуляций (взятия крови или других медицинских процедур) являются триггерными факторами возникновения синкопе. В ряде случаев, непосредственные провоцирующие факторы могут отсутствовать. Повышенная усталость, недосыпание, жаркая погода, лихорадка формируют предпосылки для реализации обморока.

Клиническая картина ортостатического обморока стереотипна. Обморок возникает при одних и тех же условиях, чаще утром или ночью при вставании с постели, потеря сознания возникает мгновенно, без периода предвестников и яркой вегетативной окраски (отсутствие местной или диффузной потливости, урежения пульса, похолодания кожи). Падение АД сопровождается снижением мозгового кровотока, в результате возникает головокружение и общая слабость, нарушается зрение (темнеет в глазах) и развивается синкопе. После придания пациенту горизонтального положения АД повышается до нормального уровня и больной приходит в сознание.

Подобные ортостатические обмороки в общей популяции встречаются довольно часто, возможно, все люди на протяжении жизни хотя бы однократно испытывали подобные атаки, и в этом случае рассматривать простой обморок как болезнь не следует. Вместе с тем, если ортостатические обмороки развиваются на фоне артериальной гипотонии, то качество жизни таких детей резко снижается, вплоть до невозможности продолжать обучение в школе, что является обоснованием для диагностики артериальной гипотонии, а в ряде случаев и гипотонической болезни, и,

несомненно, требует проведения терапевтических мероприятий.

Следует дифференцировать ортостатические обмороки, возникающие на фоне функционального кратковременного дисбаланса вегетативной нервной системы, от синкопе, связанных с органическим поражением автономной нервной системы при идиопатической ортостатической гипотонии, К первичной идиопатической ортостатической гипотонии относят синдромы Бредбери-Игглестона и Шая-Дрейджера.

Синдром Бредбери-Игглестона характеризуется поражением эфферентного звена вегетативных рефлексов, регулирующих АД, а именно симпатических волокон артериальных и венозных сосудов. Характерно медленное прогрессирование болезни. Клиническая картина помимо обморочных состояний и гипотонии, характеризуется нарушениями потоотделения и терморегуляции, расстройством сфинктера мочевого пузыря. Уровень норадреналина в плазме значительно ниже нормы и не повышается при вставании, резко снижено содержание норадреналина в окончаниях симпатических нервов. При этом чувствительность органов мишеней к норадреналину резко повышена, в связи с чем, введение минимальных доз норадреналина вызывает чрезвычайно сильный подъем АД.

Синдром Шая-Дрейджера (множественная системная атрофия) характеризуется поражением автономной нервной системы с нарушением центральных звеньев, регулирующих функционирование вегетативных рефлексов. Заболевание проявляется не только вегетативными, но и экстрапирамидными, кортикобульбарными и мозжечковыми расстройствами. Содержание катехоламинов в гипоталамической и лимбической системах снижено. Уровень норадреналина в крови больных в состоянии покоя в норме, отсутствует повышение его значений на фоне ортостаза или физической нагрузки.

Синдром каротидного синуса характеризуется повышенной чувствительностью каротидного синуса к механическим раздражителям, при воздействии которых, отмечается избыточное

падение АД и брадикардия. В основном этот синдром наблюдается у пациентов старше 40 лет, причем мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины. В практике педиатра синдром каротидного синуса встречается редко. Синкопальному состоянию в этом случае предшествуют повороты головы с одновременным надавливанием на каротидный узел. Клиническую картину определяют преходящие нарушения проводимости и ритма сердца в виде синусовой брадикардии, продолжительных периодов асистолии часто с нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Потеря сознания обычно возникает внезапно, очень похожа на приступы Морганьи-Адамса-Стокса при синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярных блокадах. Обморок длится несколько минут, в восстановительном периоде после потери сознания больной остается заторможенным и плохо ориентируется в происходящем. Эти отличия связаны с вазодепрессорным компонентом обморока. В ряде случаев брадикардия у таких пациентов может быть выражена незначительно. Кровообращение жизненно важных органов во время синкопе сохраняется на достаточном уровне, что и определяет «мягкость» и большую длительность приступа потери.

Диагноз синдрома каротидного синуса можно ставить в том случае, если механическое или другое раздражение каротидного синуса приводит к вышеперечисленным симптомам.

Диагностика и дифференциальная диагностика синкопальных состояний

Сталкиваясь с проблемой синкопальных состояний у детей и подростков, врачу приходится в каждом конкретном случае искать причину обморочного состояния, проводя дифференциально-диагностический поиск.

В отделении патологии сердечно-сосудистой системы МНИИ педиатрии и детской хирургии и Федеральном центре нарушений сердечного ритма разработан алгоритм диагностики синкопальных состояний у детей и подростков (схема 20.1).

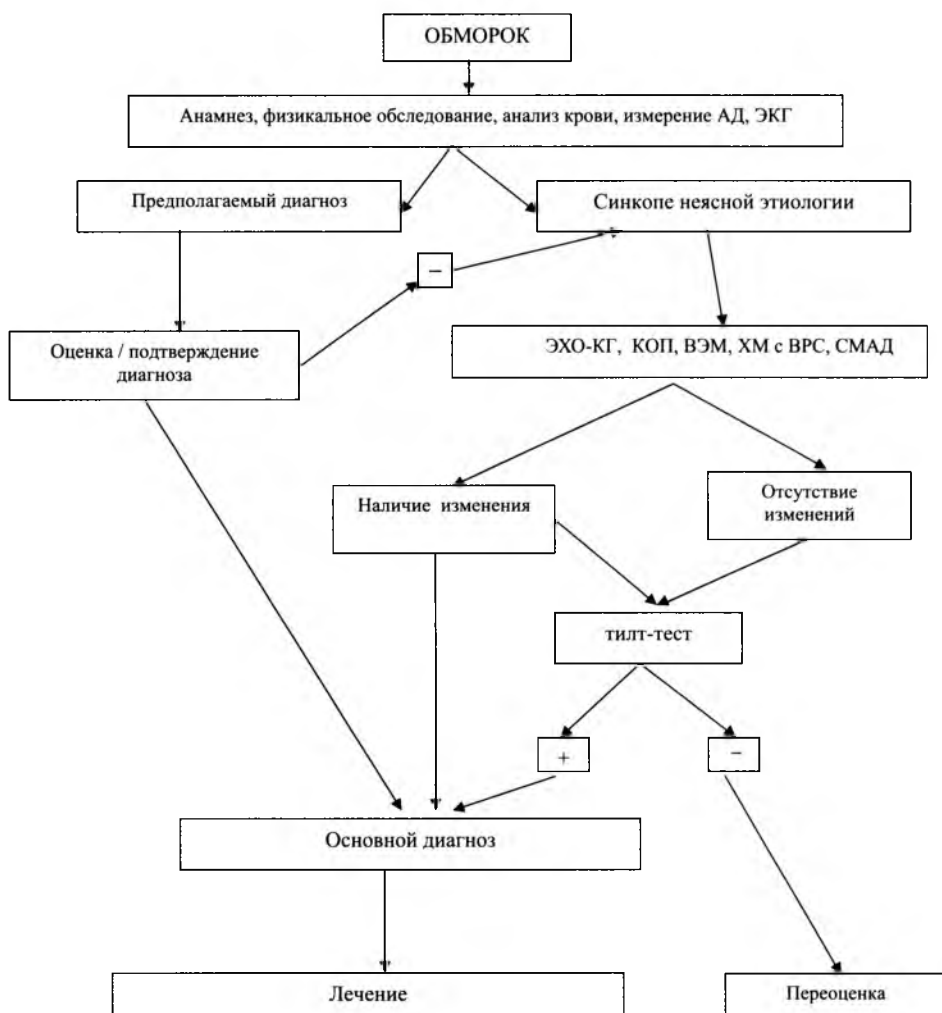


Схема 20.1. Алгоритм диагностики синкопальных состояний неясной этиологии у детей ЭХО-КГ – эхокардиография, ВЭМ – велоэргометрия, КОП – клинортоstaticкая проба, ХМ – холтеровское мониторирование, ВРС – вариабельность ритма сердца

На первом этапе проводится подробный сбор анамнестических данных, выполняется тщательный физикальный осмотр, измеряется АД, оценивается состояние вегетативной нервной системы, регистрируется ЭКГ, выполняется общий и биохимический анализ крови с целью исключения снижения объема

циркулирующей крови, электролитных и метаболических нарушений.

Наибольшее значение для правильной диагностики синкопальных состояний в детском возрасте принадлежит тщательно собранным анамнестическим данным и данным физикального осмотра. При сборе анамнеза большое внимание следует уделять сбору генеалогического анамнеза. Уточняются сведения о случаях внезапной смерти в семье, заболеваний сердца у родственников, в том числе кардиомиопатий, аритмогенной дисплазии сердца, обмороков, нарушений ритма сердца. Необходимо уточнить имели ли место у пациента диагностированные ранее заболевания сердца, ЦНС (паркинсонизм, эпилепсия, нарколепсия), эндокринной системы (диабет). Следует узнать о возможности приема медикаментов (антигипертензивные, антиаритмические препараты, антидепрессанты, диуретики и препараты, удлиняющие интервал QT).

Необходимо выяснить все обстоятельства предшествующие приступу потери сознания, желателен с помощью опроса очевидцев приступа, создать полное представление о клинических проявлениях сопровождающих развитие синкопального состояния. Собирается информация о количестве синкопальных состояний, и временном интервале с последнего эпизода синкопе.

Важную информацию для дифференциальной диагностики генеза синкопе дают сведения о начале и окончании обморока. Так, ортостатические, кардиогенные и аритмогенные синкопе возникают внезапно. Кардиогенные и аритмогенные синкопальные состояния провоцируются физической нагрузкой. Для вазовагальных синкопальных состояний характерна постепенная потеря сознания, яркая вегетативная окраска синкопального состояния, наличие ауры. При этом дети часто испытывают тошноту, ощущения дискомфорта в животе, чувство холода, гипергидроза, возможно головокружение, мелькание «мушек» перед глазами.

Наиболее важна информация о частоте сердечных сокращений и уровне АД во время обморока.

Важен анализ течения синкопе: способ падения, продолжительность потери сознания, нарушение дыхания, цвет кожных покровов. Для кардиогенных и аритмогенных синкопе характерно внезапное падение, часто сопровождающееся травмами, цианоз кожи и слизистых. При вазовагальных синкопе кожа бледная, влажная. При длительной потере сознания возможно возникновение тонических, клонических, тонико-клонических судорог. В отличие от судорожных симптомов при неврогенной патологии (эпилепсия), судороги при кардиогенных и аритмогенных синкопе не сопровождаются мочеиспусканием и прикусыванием языка.

Данные физикального осмотра (нарушение сердечного ритма, расширение границ сердца, шумы, симптомы вегетативной дисфункции, артериальная гипо- или гипертензия), показатели ЭКГ (нарушение сердечного ритма и проводимости, изменения процесса реполяризации, признаки гипертрофии или перегрузки предсердий или желудочков), результаты биохимических тестов (электролитные и метаболические нарушения) позволяют предварительно предположить генез синкопальных состояний.

Основным принципом диагностики синкопальных состояний у детей является первоочередное исключение жизнеугрожающих синкопальных состояний кардиогенного и аритмогенного генеза.

Кардиогенный генез обмороков уточняется или отвергается на основании проведения дополнительного исследования включающего ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование. По показаниям проводится МРТ сердца, инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) при кардиомиопатиях.

Диагностическими признаками кардиогенного синкопе являются:

- наличие органического поражения сердца: стеноз аорты, митральный стеноз, гипертрофическая асимметричная кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта левого желудочка, дилатационная кардиомиопатия, первичная легочная гипертензии, инфекционный эндокардит, эксудативный перикардит с развитием тампонады сердца, опухоль сердца;

- внезапное начало;
- выраженный цианоз кожи и слизистых;
- отсутствие связи с положением тела;
- возможная связь с физической нагрузкой.

Аритмогенный генез синкопальных состояний чаще устанавливается по результатам *суточного мониторирования электрокардиограммы*, при проведении, которого удастся установить жизнеугрожаемые нарушения сердечного ритма. Вместе с тем, отсутствие нарушений ритма на базовой ЭКГ и по результатам холтеровского мониторирования не всегда позволяют полностью исключить аритмогенный генез синкопе. Для выявления скрытых нарушений сердечного ритма информативна *методика длительного мониторирования ЭКГ с помощью имплантированных длительных регистраторов сердечного ритма (reveal)*. Данный регистратор проводит анализ сердечного ритма в течение длительного времени и позволяет провести запись ЭКГ непосредственно в момент синкопального состояния. По показаниям проводится неинвазивное или инвазивное электрофизиологическое обследование.

Дифференциальная диагностика аритмогенных и кардиогенных синкопальных состояний с вазовагальными обмороками представлена в таблице 20.2.

Диагностическими признаками аритмогенного синкопе являются:

- Связь развития обморочного состояния с нарушениями сердечного ритма:
 1. выраженная брадикардия с длительными периодами асистолии;
 2. суправентрикулярная тахикардия;
 3. желудочковая тахикардия;
 4. трепетание предсердий;
 5. синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Внезапное начало.
- Выраженный цианоз кожи и слизистых.
- Отсутствие связи с положением тела.
- Возможная связь с физической нагрузкой.

Таблица 20.2. Дифференциальная диагностика вазо-вагальных и кардиогенных синкопальных состояний

Симптомы	Вазо-вагальный синкоп	Кардиогенный синкоп
Механизм	Вегетативная дисфункция Дилатация периферических сосудов	Синдром малого выброса Нарушение сердечного ритма
Заболевание сердца	Отсутствуют клинические и диагностические признаки заболевания сердца	Кардиомиопатия, митральный стеноз, опухоли сердца
Нарушение ритма и проводимости	Не характерны	Периоды асистолии, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий
Начало	После периода предвестников, постепенная потеря сознания	Внезапная, резкая потеря сознания
Связь с положением тела	Вертикальное положение	Не характерна

Неврогенный генез синкопальных состояний исключается на основании, данных осмотра невропатолога, реоэнцефалографии, ЭЭГ. По показаниям проводится компьютерная томография и ангиография головного мозга.

Для исключения метаболической природы синкопальных состояний необходимо определение уровня сахара, исключение гипокальцемии.

Для диагностики синдрома каротидного синуса проводится проба с массажем каротидного синуса. *Методика пробы заключается в следующем:* проводится массаж области проекции каротидного синуса в течение 5-10 сек. с каждой стороны в положении лежа и стоя под контролем (мониторированием) ЭКГ и АД. Проба считается положительной, если во время массажа или сразу после него возникает асистолия более 3 секунд и/или снижение АД на 50 мм рт. ст.

Диагностическими признаками обморока, связанного с синдромом каротидного синуса являются:

- гипотония;
- брадикардия (вплоть до 20-10 сокращений в минуту);
- отсутствие связи с положением тела;
- воспроизведение обморока при механическом раздражении каротидного синуса;
- отсутствие изменений на ЭКГ в межприступный период.

Вазовагальный генез обмороков предполагается после исключения неврогенных, кардиогенных, аритмогенных и метаболических причин синкопальных состояний.

Диагностическими критериями вазовагального обморока являются:

- период предвестников;
- брадикардия и гипотония во время бессознательного состояния;
- теплая, влажная кожа после выхода из обморока;
- на ЭЭГ: медленные волны высокой амплитуды, сменяющиеся нормальным альфа ритмом при выходе из обморока;
- отсутствие клинических и диагностических признаков заболеваний миокарда, врожденных и приобретенных пороков сердца, нарушений сердечного ритма, первичных заболеваний нервной системы.

Диагностические критерии ортостатической гипотонии:

- возникает во время перехода из горизонтального положения в вертикальное;
- потеря сознания наступает внезапно без предшествующих продромальных симптомов;
- потеря сознания возникает без сопутствующей брадикардии;
- отсутствуют признаки повышенного кровенаполнения кожных покровов после окончания обморока.

Для подтверждения вазовагального генеза обмороков необходимо проводить следующее обследование:

- определение исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности;
- активная клиноортостатическая проба;
- суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма спектральным и временным методом;
- суточное мониторирование АД (СМАД) для исключения синдрома ортостатической гипотонии, а также артериальной гипотонии.

Для детей с вазовагальными обмороками характерно преобладание выраженной ваготонии, недостаточного вегетативного обеспечения деятельности (симпатикоастенический, асимпатикотонический или гипердиастолический варианты клиноортостатической пробы). Дисбаланс вегетативной нервной системы подтверждают данные анализа variability сердечного ритма.

Значение пассивной клиноортостатической пробы – тилт теста в диагностике вазовагальных синкопальных состояний

Клиническая картина нейро-медиаторного синкопе даже в сочетании с данными стандартной электрокардиографии и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ не дает возможности точно установить механизм развития обморока, в том числе не позволяет исключить риск реакций вегетативной нервной системы у больных с синкопе неясного генеза. Тилт тест является новой высоко информативной технологией, позволяющей расширить понимание патофизиологических механизмов развития синкопального состояния неясного генеза и объективно установить причину возникновения обморока, что является обоснованием выбора лечебной тактики. Тилт тест моделирует развитие обморочного состояния, регистрация параметров гемодинамики в этот момент времени позволяет установить причину и механизм развития синкопе. Реакция во время тилт теста в значительной степени совпадает с естественным течением болезни. В настоящее время эта проба является «золотым стандартом» в диагностике синкопальных состояний.

Частота положительных вариантов ответа на тилт тест составляет у детей от 50 до 65%. Для повышения чувствительности тилт теста его надо делать как можно раньше после последнего обморока.

Пробу выполняют с использованием стола для проведения ортостатических проб, на котором пациента надежно фиксируют специальными устройствами. Чувствительность и специфичность исследования обратно пропорциональны друг другу – с увеличением угла наклона возрастает чувствительность при падении специфичности.

Разработан протокол проведения пассивной клиноортостатической пробы (тилт теста):

- угол поворота стола должен составлять 60°;
- продолжительность ортостаза составляет для детей старше 12 лет 40 минут, для детей младше 12 лет – 30 минут;
- необходим постоянный контроль АД, ЧСС, ЭЭГ, а также мониторинг параметров центральной и периферической гемодинамики.

Критериями постановки диагноза нейро-медиаторного (вазовагального) синкопального состояния на основании результатов тилт теста являются появление брадикардии и/или гипотонии, приводящие к развитию синкопального или предсинкопального состояния, во время проведения тилт теста.

Согласно международной классификации вазовагальных состояний выделяют три варианта ответа на тилт тест: смешанный вариант определяется как VASIS 1, кардиоингибиторный вариант – как VASIS 2, вазодепрессорный вариант – как VASIS 3.

Смешанный вариант (VASIS 1) положительного ответа на тилт тест характеризуется адекватным возрастанием ЧСС и незначительным увеличением АД при проведении пробы. Развитию обморока предшествует гипотония (снижение систолического АД ниже 80 мм рт. ст.), а брадикардия (до 40 ударов в 1 мин, менее 10 секунд) присоединяется вторично. Причиной брадикардии является угнетение функции синусового узла, возникновение атриоventрикулярной блокады высокой степени, или синоартериальной блокады. В основе этих изменений лежит усиление парасимпатического тонуса.

Кардиоингибиторный (VASIS 2) вариант положительного ответа на тилт тест – *наиболее неблагоприятный, сопровождается возникновением острого жизнеугрожающего состояния*, в связи с чем, должен вызывать серьезную тревогу врачей, что требует незамедлительного лечения. Главной причиной возникновения кардиоингибиторного варианта является остро возникающее наруше-

ние проводимости в виде резкой брадикардии (снижение ЧСС до 40 ударов в 1 мин в течение не менее 10 секунд) или асистолии с длительностью пауз сердечного ритма не менее 3 секунд, при этом реакция АД не отклоняется от нормы. *В основе возникновения кардиоингибиторного варианта лежит патологический рефлекс, приводящий к резкому повышению чувствительности вагуса и развитию брадикардии.*

В зависимости от продолжительности периода асистолии кардиоингибиторный вариант подразделяется на два подтипа:

- VASIS 2 A (асистолия до 3 секунд),
- VASIS 2 B – выраженный кардиоингибиторный вариант (асистолия более 3 секунд).

В момент возникновения обморока изменения на ЭКГ в этих случаях характеризуются длительным периодом асистолии, связанной с отказом синусового узла (рис. 20.1) или атриовентрикулярной блокадой 2 степени с проведением 2:1, с частотой сокращения желудочков 32-30 ударов в минуту (рис. 20.2). Следует подчеркнуть, что часто у детей с кардиоингибиторным вариантом обморока как стандартная, так и суточная запись ЭКГ (холтеровское мониторирование) нарушений ритма и проводимости не выявляет.

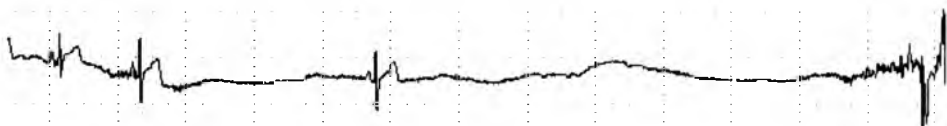


Рисунок 20.1. Длительный период асистолии (8 секунд), приведший к развитию синкопального состояния. Кардиоингибиторный вариант.



Рисунок 20.2. Атриовентрикулярная блокада 2 степени, проведение 2:1 с частотой сокращения желудочков 32-30 ударов в минуту, вызвавшая развитие синкопального состояния. Кардиоингибиторный вариант.

Вазодепрессорный вариант (VASIS 3) характеризуется резким внезапным развитием гипотензии, при нормальных показателях ЧСС. Этот вариант развития синкопального состояния встречается наиболее часто у детей.

Суточное мониторирование АД является обязательным методом обследования у детей с вазовагальными обмороками. Следует помнить, что одной из наиболее частых причин возникновения нейромедиаторных обмороков в детском возрасте является артериальная гипотония.

У детей с положительным ответом на тилт-тест среднесуточные и дневные значения диастолического АД достоверно ниже по сравнению со здоровыми. Максимальное снижение систолического и диастолического АД, как в дневной, так и в ночной периоды наблюдения, характерны для детей с вазодепрессорным вариантом развития синкопе. При этом индекс времени гипотонии более 25% встречается у 75% детей, что позволяет констатировать артериальную гипотонию.

Дети с кардиоингибиторным вариантом синкопе по показателям СМАД практически не отличаются от здоровых детей. У детей со смешанным вариантом характерно повышение средних дневных значений систолического АД, при снижении значений диастолического АД в ночное время.

В ряде случаев на фоне проведения тилт теста, несмотря на отсутствие изменений в показателях ЧСС и АД, возникает длительная потеря сознания. В этих случаях потеря сознания расценивается как псевдосинкопальное состояние, что часто ассоциируется с наличием психического заболевания. Частота псевдосинкопальных состояний составляет 0,3% в популяции.

Прогноз состояния здоровья детей с обморочными состояниями

Вазовагальные обмороки в юном возрасте не представляют угрозу для жизни больного, как правило, они купируются самостоятельно. У детей и подростков риск развития внезапной смерти при нейро-медиаторных обмороках практически равен нулю, в отличие от взрослых пациентов. Вместе с тем, следу-

ет принимать во внимание, что обморок может произойти и в так называемых «незащищенных» ситуациях (при плавании, при движении, при длительном стоянии в очереди), что может приводить к тяжелым травмам. Длительное наблюдение за подростками с синкопальными состояниями (в течение 38 месяцев) показало, что у детей с несколькими синкопе в анамнезе и положительным ответом на тилт тест, вероятность развития повторных синкопальных состояний составляет 66,2%, а при однократном обмороке в анамнезе за весь период наблюдения повторных обмороков не отмечено.

Вместе с тем качество жизни пациентов, страдающих синкопе значительно снижено, и напрямую зависит от количества и тяжести синкопальных состояний, при этом оно сопоставимо с качеством жизни у людей с сердечной недостаточностью.

Результаты длительного наблюдения за подростками с синкопальными состояниями кардиоингибиторного генеза продемонстрировали возможность естественного благоприятного исхода.

Смертность в группе больных с кардиогенными синкопальными состояниями значительно выше, чем в группе больных с некардиогенными синкопальными состояниями и в группе с обмороками неясной этиологии. Показатели смертности составляют 18-33% в группе с кардиогенной причиной обмороков.

Лечение детей и подростков с обморочными состояниями

У всех детей с синкопальными состояниями на первом этапе должны использоваться немедикаментозные методы профилактики и лечения обмороков:

1. Модификация поведения с целью избегания ситуаций, приводящих к обморокам (синкопе, связанные с повышением внутригрудного давления во время поднятия тяжестей, игре на духовых инструментах, при виде крови и т.д.).
2. Оптимизация режима физической активности (устранение гиподинамии или чрезмерного физического перенапряжения).
3. ЛФК.

4. Сон с приподнятым головным концом или на наклонной плоскости до 150.
5. Диета с повышенным содержанием поваренной соли и калия.
6. Дополнительное введение жидкости, что способствует повышению объема циркулирующей крови.

Медикаментозное лечение. Назначение терапии должно быть дифференцированным и основываться на патофизиологических механизмах развития вазо-вагальных синкопе. В настоящее время у взрослых наиболее часто используют агонисты альфа-рецепторов, а также малые дозы β -адреноблокаторов.

Препаратом выбора из группы *агонистов альфа-рецепторов*, наиболее часто является **мидодрин** (midodrine). Назначение мидодрина показано при наличии ортостатической гипотонии, обусловленной недостаточностью автономной нервной системы. Его эффективность показана в ходе рандомизированных исследований проведенных у взрослых.

β -адреноблокаторы. Применение бета-адреноблокаторов основывается на доказательстве значения избыточных симпатикотонических влияний в патогенезе нейрокардиогенных синкопальных состояний. В клинических исследованиях показана эффективность низких доз бета₁-селективных адрено-блокаторов без внутренней симпатикотонической активности, таких как **атенолол** (по 25 мг в день), **метопролол** (по 20–50 мг, 2 раза в день).

При неэффективности этих препаратов у взрослых пациентов используют **октреотид** (octreotide), **индометацин**, **эрготамин**, **флудрокортизон** (fludrocortisone). Из ваголитических препаратов применяют **дизопирамид** и **скополамин**.

У детей медикаментозное лечение синкопальных состояний нейромедиаторного генеза недостаточно разработано. Мы предлагаем следующую схему лечения. Принимая во внимание, что вазо-вагальные синкопальные состояния ассоциируются с выраженными клиническими проявлениями вегетативной дисфункции, обязательно проводится нейрометаболическая терапия нооторопными препаратами, обладающими стимулирующим дей-

ствием (препараты чередуются по 4-6 недель каждый):

- пиридитол (энцефабол) – 0,25-0,5 2-3 раза в день (противопоказание – снижение порога судорожной готовности на ЭЭГ);
- ноотропил (пирацетам) – 0,02-0,04 2-3 раза в день;
- аминалон – 0,25 3 раза в день.

При выраженной ваготонии назначается *беллоид* (беллатаминал) на 4-6 недель, с последующим переходом на растительные психостимуляторы или адаптогены поочередно курсами в течение 3-4 недель с перерывом на 1 неделю, всего 3-6 месяцев (*настойки китайского лимонника, женьшеня, заманихи, элеутерококка*).

Выраженные невротические проявления, состояния эмоциональной напряженности, тревоги требуют назначения транквилизатора – грандаксина (0,025-0,05 2 раза в день) в течение 4 недель, с последующим назначением сбора седативных трав.

Детям с вазодепрессорным и смешанным вариантом развития обморока и/или с артериальной гипотонией, а также для повышения ортостатической толерантности назначается вазоконстрикторный препарат из группы агонистов α -рецепторов, *мидодрин* (гутрон) по 2,5 мг (7 капель) 2 раза в день курсом на 3 месяца. Противопоказанием для назначения этого препарата является артериальная гипертензия, выраженные нарушения ритма.

Все дети с кардиоингибиторным вариантом развития вазо-вагального обморока должны получать базисную нейромедиаторную терапию – гамкэргические препараты, витаминотерапию (B_1 , B_6) и/или *церебролизин* по 1,0 мл в/м на курс 10-15 инъекций.

Абсолютными показаниями к имплантации электрокардиостимулятора являются: частые повторные синкопальные состояния с отсутствием четких провоцирующих факторов, длительная асистолия более 5 секунд в момент развития обморока, а также неэффективность медикаментозной терапии. Предпочтительной является постоянная кардиостимуляция, при этом используется двухкамерный кардиостимулятор. Вопрос о сроках имплантации электрокардиостимулятора решается индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева И.В. Синкопальные состояния у детей и подростков. Лекция для врачей. Приложение к *Рос. вестн. перинат. пед.* М. 2009; 67.
2. Леонтьева И.В., Школьникова М.А., Тарасова А.В. Синкопальные состояния у детей: механизмы возникновения и классификация. *Рос. вестн. перинат. пед.* 2005;6:22-32.
3. Тарасова А.В. Клинико-патогенетические варианты синкопальных состояний у детей с синдромом вегетативной дистонии, принципы профилактики и лечения. Автореф. дисс..... канд. мед. наук 2005; 29.
4. Driscoll DJ., Jacobsen SJ., Porter CJ., Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:1039-1045.

Глава 21. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) является «большим» или основным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, заболеваний головного мозга, почечной недостаточности, что подтверждено результатами крупномасштабных эпидемиологических исследований.

Большинство исследователей разделяет мнение, что условия для возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых существуют в детском и подростковом возрасте. Недостаточная эффективность профилактических программ у взрослых диктует необходимость поиска новых ранних превентивных мероприятий и их смещения в более ранние возрастные периоды.

Терминология. *Артериальная гипертензия* – это симптом, отражающий стойкое повышение АД в артериях. *Первичная* или *эссенциальная артериальная гипертензия* – самостоятельное нозологическое заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД по неизвестным причинам.

Симптоматическая или *вторичная артериальная гипертензия* – это заболевание, возникающее вследствие поражения органов и систем, регулирующих артериальное давление.

Гипертоническая болезнь – это хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром артериальной гипертензии, несвязанный с наличием патологических процессов в различных органах и системах. Этот термин предложен Г.Ф. Лангом и соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная АГ».

Артериальное давление повышается с возрастом ребенка. Значения САД с рождения до 20 лет увеличивается в среднем на 2 мм рт. ст. в год у мальчиков, а у девочек – на 1 мм рт.ст. в год. ДАД увеличивается в меньшей степени в среднем на 0,5 мм рт. ст. в год. В подростковом возрасте (13-17 лет) ДАД практически не меняется. В возрасте 10-13 лет САД выше у девочек, после

13 лет — у мальчиков. При одинаковом возрасте наиболее высокий уровень АД отмечается у менструирующих девочек. Нормы АД зависят от национальных особенностей и климатических зон. Значения АД несколько выше у детей, проживающих в южных районах, по сравнению с детьми северных зон.

Эпидемиология. По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в настоящее время отмечен рост числа детей с повышенным АД, число которых увеличилось к 2005 году до 6,8%, составив 335,6 тысяч человек. В последнее время выполнен ряд эпидемиологических исследований, посвященных определению уровня АД. Результаты этих работ выявили высокую распространенность АГ среди детей и подростков, частота которой варьирует в широких диапазонах от 2,4 до 18% обследованных.

Методы измерения АД.

Аускультативный метод измерения АД. Непрямое измерение АД (аускультативный метод) является основным для определения уровня АД. Диагноз АГ у детей и подростков основывается исключительно на точности измерения АД этим методом. АД обычно измеряют с помощью сфигмоманометра (ртутного или anerоидного) и фонендоскопа (стетоскопа). Цена делений шкалы сфигмоманометра (ртутного или anerоидного) должна составлять 2 мм рт. ст. Показания ртутного манометра оцениваются по верхнему краю (мениску) ртутного столбика. Ртутный манометр рассматривается в качестве «золотого стандарта» среди всех устройств, используемых для измерения АД, поскольку является наиболее точным и надежным инструментом.

Измерение АД проводится не раньше, чем через 1 час после приема пищи, употребления кофе, прекращения физических нагрузок, курения, пребывания на холоде. Следует объяснить пациенту процедуру измерения, чтобы избежать защитной реакции со стороны пациента, которая может послужить причиной повышения АД. Во время измерения пациент должен сидеть, опираясь на спинку стула, с расслабленными, не скрещенными

ногами, не менять положение и не разговаривать на протяжении всей процедуры измерения АД. Необходимо правильно подобрать манжету, соответствующую окружности плеча пациента (ребенка, подростка или взрослого) (табл. 21.1). Ширина внутренней (резиновой) камеры манжеты должна составлять 40% и более окружности плеча, длина резиновой камеры манжеты должна покрывать от 80% до 100% окружности плеча (окружность плеча измеряется сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см на середине расстояния между локтевым отростком и акромиальным отростком лопатки). Манжета накладывается так, чтобы центр резиновой камеры располагался над плечевой артерией на внутренней поверхности плеча, а нижний край манжеты был на 2-2,5 см выше локтевого сгиба. Плотность наложения манжеты определяется возможностью проведения одного пальца между манжетой и поверхностью плеча пациента.

Таблица 21.1. Рекомендуемая ширина манжетки для детей (по данным ВОЗ)

Возраст	Размеры манжетки
До года	2,5 см
1-3 года	5-6 см
4-7 лет	8-8,5 см
8-9 лет	9 см
10-13 лет	10 см
14-17 лет	13 см

Нагнетание воздуха в манжету до максимального уровня (на 30 мм рт. ст. выше уровня САД, оцененного пальпаторно) должно производиться быстро. Медленное нагнетание воздуха в манжету приводит к нарушению венозного оттока, усилению болевых ощущений и «смазыванию звука». Воздух из манжеты выпускают со скоростью снижения ртутного столбика 2 мм рт. ст. в секунду, а с появлением тонов Короткова – 2 мм рт. ст. на каждый удар пульса. Если мениск ртутного столбика в момент появления или исчезновения тонов Короткова находится между двумя делениями шкалы манометра, то показания САД или ДАД оцениваются по ближайшему верхнему значению. При плохой слышимости следует быстро выпустить воздух из манжеты, про-

верить положение стетоскопа и повторить процедуру спустя 2-3 минуты. Знание отличительных особенностей различных фаз тонов Короткова позволяет наиболее точно определить уровень САД и ДАД. Точность определения АД также зависит от скорости декомпрессии: чем выше скорость декомпрессии, тем ниже точность измерения.

Уровень САД определяют по началу I фазы тонов Короткова – по первому из серии следующих друг за другом тонов, т.е. за первым тоном обязательно должен следовать второй тон. Оди-ночный тон в начале фазы (когда за первым тоном следует ти-шина – аускультативный провал) игнорируется.

Уровень ДАД определяют по началу V фазы тонов Короткова – по тишине, следующей за последним тоном IV фазы. Послед-ний тон в конце фазы, даже если он одиночный (когда послед-нему тону предшествует аускультативный провал) всегда учиты-вается. Аускультацию нужно продолжать на протяжении 20 мм после исчезновения последнего тона, а при ДАД выше 90 мм рт. ст. – на протяжении 40 мм, поскольку после аускультативного провала тоны могут возобновиться. Соблюдение этого правила позволит избежать определения ложно повышенного ДАД.

Отсутствие V фазы, т.е. когда тоны Короткова выслушивают-ся до конца снижения ртутного столбика («феномен бесконечно-го тона») может наблюдаться при высоком сердечном выбросе (у детей, при тиреотоксикозе, лихорадке, аортальной недостаточ-ности, во время беременности). В этих случаях уровень ДАД оце-нивается по началу IV фазы – по первому из серии следующих друг за другом стихающих тонов Короткова.

Измерение АД на нижних конечностях проводится в поло-жении лежа на животе. Манжета соответствующего размера на-кладывается на бедро так, чтобы центр резиновой камеры рас-полагался над бедренной артерией на внутренней поверхности бедра, а нижний край манжеты был на 2-2,5 см выше коленного сгиба. Головка фонендоскопа должна находиться над проекцией бедренной артерии в подколенной ямке.

Этиология артериальной гипертензии. Наиболее частые из известных причин АГ в порядке их относительной частоты в различных возрастных периодах представлены в таблице 21.2.

Таблица 21.2. Наиболее частые причины артериальной гипертензии в различные возрастные периоды

До 1 года	1-6 лет	7-12 лет	Подростки
Тромбоз почечных артерий или вен.	Стеноз почечных артерий.	Паренхиматозные заболевания почек.	Эссенциальная АГ.
Стеноз почечных артерий.	Паренхиматозные заболевания почек.	Реноваскулярная патология.	Паренхиматозные заболевания почек.
Врожденные аномалии почек.	Опухоль Вильмса.	Коарктация аорты.	Реноваскулярная АГ.
Коарктация аорты.	Нейробластома.	Эссенциальная АГ.	Врожденная дисфункция коры надпочечников, гипертоническая форма.
Бронхолегочная дисплазия.	Коарктация аорты.	Болезнь и синдром Иценко-Кушинга.	Феохромоцитома.
	Опухоль надпочечников (кортикостерома).	Феохромоцитома.	Болезнь и синдром Иценко-Кушинга.
	Болезнь Иценко-Кушинга (аденома гипофиза).	Неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаэсу).	Узелковый полиартериит.
	Феохромоцитома.	Узелковый полиартериит.	
	Узелковый полиартериит.		

Алгоритм оценки уровня артериального давления

Диагностика АГ у детей и подростков проводится с использованием специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований, и состоит из следующих этапов:

1. определение по специальным таблицам перцентиля роста, соответствующего полу и возрасту пациента;
2. вычисление средних значений САД и ДАД на основании трёх измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 минуты;
3. сопоставление средних значений САД и ДАД пациента, полученных по результатам трехкратного измерения АД на одном визите, с 90-м и 95-м перцентильями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента;
4. сравнение средних значений САД и ДАД, зарегистрированных у пациента на трех визитах с интервалом между визитами 10-14 дней, с 90-м и 95-м перцентильями АД,

соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента;

Нормальное АД – средние уровни САД и ДАД на трех визитах, не превышающие значения 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста.

Высокое нормальное АД – средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие значения 90-го перцентиля, но меньшие значений 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста.

Артериальная гипертензия – средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие значения 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста.

Установление диагноза артериальной гипертензии

Диагноз АГ устанавливается в случае, если средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равны или превышают значения 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста.

Определение степени артериальной гипертензии у детей

Выделяют 2 степени АГ (табл. 21.3). Если значения САД или ДАД попадают в разные категории, то устанавливается более высокая степень АГ. Степень АГ определяется в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивной терапии.

Таблица 21.3. Степени АГ у детей и подростков

I степень	средние уровни САД и /или ДАД из трех измерений равные или превышающие значения 95-го перцентиля, но меньшие значений 99-го перцентиля + 5 мм рт. ст.
II степень (тяжелая)	средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений равные или превышающие значения 99-го перцентиля более чем на 5 мм рт. ст.

Важнейшими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний помимо АГ являются курение, отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, метаболические факторы риска: избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия: повышение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ)

и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и нарушения углеводного обмена: повышенный уровень глюкозы натощак и нарушение толерантности к глюкозе). Критерии ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена у детей и подростков разного пола отличаются, однако для оценки сердечно-сосудистого риска обычно используются универсальные критерии (табл. 21.4). С учетом стратификации этих факторов установление группы риска следует проводить у подростков 12 лет.

Дети с АГ 1 степени подразделяются на группы:

Низкого риска – нет факторов риска и нет поражения органов - мишеней.

Высокого риска – наличие 3 и более дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и/или поражения органов – мишеней, и/или сопутствующих состояний.

Пациенты с АГ 2 степени относятся к группе высокого риска.

Критерии постановки диагноза гипертонической болезни

Учитывая особенности АГ у детей и подростков (связь с синдромом вегетативной дисфункции, часто лабильный характер АГ), диагноз гипертонической болезни следует устанавливать только у подростков 16 лет и старше в случае, когда первичная АГ сохраняется в течение 1 года и более, или в более раннем возрасте – при наличии поражений органов-мишеней. Гипертоническая болезнь I стадии предполагает отсутствие изменений в органах-мишенях. Гипертоническая болезнь II стадии предполагает наличие поражений в одном или нескольких органах-мишенях.

Примеры формулировок диагноза:

Артериальная гипертензия, 1 степень, низкий риск.

Артериальная гипертензия, 2 степень, высокий риск.

Гипертоническая болезнь, I стадия, низкий риск.

Гипертоническая болезнь, II стадия, высокий риск.

Если у пациента повышенный уровень АД при динамическом наблюдении регистрируется непостоянно, ставится диагноз:

Лабильная АГ.

Если у пациента наряду с лабильной АГ имеются признаки вегетативной дисфункции, то диагноз можно сформулировать следующим образом:

Лабильная АГ, синдром вегетативной дисфункции.

Таблица 21.4. Критерии стратификации риска АГ

Факторы риска	Поражение органов мишеней (ГБ II стадии, ВОЗ, 1993)	Ассоциированные (сопутствующие) клинические состояния (ГБ III стадии, ВОЗ, 1993)
<p>Основные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мужчины > 55 лет • Женщины > 65 лет • Курение • Холестерин > 6,5 ммоль/л • Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин < 65 лет, у мужчин < 55 лет) • Сахарный диабет <p>Дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз больного с АГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение холестерина ЛПВП • Повышение холестерина ЛПНП • Микроальбуминурия при диабете • Нарушение толерантности к глюкозе • Ожирение • Малоподвижный образ жизни • Повышение фибриногена • Социально-экономическая группа риска 	<p>Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, ЭХО-КГ или рентгенография).</p> <p>Протеинурия и/или креатинемия 1,2-2,0 мг/дл.</p> <p>Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки.</p> <p>Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки.</p>	<p><i>Цереброваскулярные заболевания:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ишемический инсульт • Геморрагический инсульт • Транзиторная ишемическая атака <p><i>Заболевания сердца:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт миокарда • Стенокардия • Коронарная реваскуляризация • Застойная сердечная недостаточность <p><i>Заболевания почек:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая нефропатия • Почечная недостаточность (креатинемия > 2,0 мг/дл) <p><i>Сосудистые заболевания:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Расслаивающая аневризма аорты • Симптоматическое поражение периферических артерий <p><i>Гипертоническая ретинопатия:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Геморрагии или экссудаты • Отек соска зрительного нерва

Методы диагностики артериальной гипертензии. При сборе анамнеза следует обратить внимание на следующую информацию:

- жалобы (головная боль, рвота, нарушения сна);
- уровень АД и продолжительность АГ;
- патология беременности и родов (преждевременные роды);
- патология раннего возраста (недоношенность, внутриутробная гипотрофия, маленькая масса тела для данного срока беременности);
- черепно-мозговая травма и травма живота;
- преждевременное половое развитие (появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков до 10 лет);
- пиелонефрит (можно предположить по эпизодам немотивированного повышения температуры тела, наличие в анамнезе лейкоцитурии, дизурии);
- проводимая ранее гипотензивная терапия;
- избыточное потребление поваренной соли (склонность к досаливанию уже приготовленной пищи), изменения массы тела, уровня и характера физической активности;
- употребление алкоголя, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные препараты, стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы), наркотических средств и других стимуляторов, в т.ч. растительного происхождения (пищевые добавки);
- отягощенная наследственность по ГБ, другим сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету (наличие этих заболеваний у родителей в возрасте до 55 лет);
- психологические и средовые факторы (характер учебы и работы, атмосфера в семье, образовательный и эмоциональный статус родителей или опекунов, социально-экономические показатели семьи, жилищные условия, характер работы родителей, уровень взаимопонимания).

Клиническое обследование проводится для выявления АГ и поражения органов-мишеней, а также для исключения вторичной АГ.

Обследование должно включать:

1. антропометрические измерения (масса, длина тела и окружность талии) – вычисление индекса массы тела – индекса Кетле: отношение массы тела в кг к квадрату длины тела в м с оценкой его клинической значимости;
2. измерение АД на верхних и нижних конечностях – АД на верхних конечностях равно или превышает таковое на нижних конечностях (при коарктации аорты);
3. осмотр кожных покровов:
 - пятна цвета «кофе с молоком»;
 - красно-синюшная дисколорация кожи конечностей (livedo reticularis);
 - стрии;
 - «черный акантоз» (acantosis nigricans)
 - нейрофиброматозные узлы;
 - повышенная влажность кожи;
4. исследование глазного дна:
 - спазм и сужение артерий;
 - геморрагии;
 - экссудация;
 - отёк соска зрительного нерва;
5. исследование области шеи:
 - шум над сонной артерией при аускультации;
 - набухание яремных вен;
 - увеличение щитовидной железы;
6. исследование сердечно-сосудистой системы:
 - оценка пульса на обеих руках;
 - частота и ритм сердечных сокращений;
 - верхушечный толчок;
 - сердечный толчок;
 - щелчки, шумы, III и IV тоны;
7. исследование бронхолегочной системы:
 - одышка;
 - хрипы;

8. исследование органов брюшной полости:
 - объемные образования, патологическая пульсация;
 - шум над брюшной аортой;
9. исследование конечностей:
 - пульс на периферических артериях;
 - шум на бедренной артерии;
 - отёки;
10. исследование неврологического статуса:
 - симптомы предшествующих нарушений мозговой гемодинамики;
11. оценка полового развития по шкале Таннера.

Метод суточного мониторинга артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) позволяет верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине АД, проводить дифференциальную диагностику различных форм артериальной гипертензии.

При СМАД рассчитываются следующие параметры: средние значения АД (систолического, диастолического, среднего гемодинамического, пульсового) за сутки, день и ночь; индексы времени гипертензии в разные периоды суток (день и ночь); вариабельность АД в виде стандартного отклонения, коэффициента вариации и суточного индекса. У здоровых детей наблюдаются минимальные значения среднего гемодинамического АД в 2 часа ночи, в дальнейшем, АД повышается и достигает первого пика к 10-11 часам утра, умеренно снижается к 16 часам и второй пик отмечается в 19-20 часов.

Средние значения АД (систолического, диастолического, среднего гемодинамического, пульсового) дают главное представление об уровне АД у больного, наиболее точно отражают истинный уровень гипертензии, чем однократные измерения. Средние значения АД у детей и подростков по данным 24-часового мониторинга представлены в таблице 21.5.

Таблица 21.5. 50 и 95 перцентиль АД по данным суточного мониторирования у детей и подростков в зависимости от роста (по данным Soergel et al., 1997)

Рост (см)	Перцентиль АД сутки		Перцентиль АД день		Перцентиль АД ночь	
	50	95	50	95	50	95
<i>Мальчики</i>						
120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/55	122/67
<i>Девочки</i>						
120	103/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

Индекс времени гипертензии позволяет оценить время повышения АД в течение суток. Этот показатель рассчитывается по проценту измерений, превышающих нормальные показатели АД за 24 часа или отдельно для каждого времени суток. При лабильной форме артериальной гипертензии индекс времени колеблется от 25 до 50%, при стабильной форме превышает 50%.

Суточный индекс дает представление о циркадной организации суточного профиля АД. Рассчитывается как разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины. Для большинства здоровых детей характерно ночное снижение АД на 10-20% по сравнению с дневными показателями. По величине суточного индекса выделяют четыре группы пациентов:

- нормальное снижение АД в ночное время: суточный индекс АД колеблется от 10 до 20%; в англоязычной литературе такие лица относятся к категории “dippers”;

- отсутствие снижения АД в ночное время: суточный индекс менее 10%, такие лица обозначаются как “non-dippers”;
- повышенное снижение АД в ночное время: суточный индекс более 20% – “over-dippers”;
- подъем АД в ночное время: суточный индекс менее 0% – “night-peakers”.

В норме не встречаются дети с ночным АД, превышающим средние дневные величины (“night-peakers”). Такой суточный профиль АД характерен для лиц с симптоматической артериальной гипертензией.

Метод СМАД необходим для дифференциальной диагностики различных вариантов артериальной гипертензии. Данные СМАД у детей позволяют избежать гипердиагностики АГ за счет выявления избыточной тревожной реакции в виде повышения АД, связанного с врачебным осмотром – феномен «гипертонии на белый халат». Частота феномена «гипертонии на белый халат» среди детей с АГ по нашим данным составляет 32%, при этом в суточном профиле АД отмечаются кратковременные подъемы АД выше должностных норм, в то время как средние значения АД остаются в пределах допустимых значений.

Критериями диагностики лабильных форм АГ по данным СМАД являются:

- повышение средних значений систолического и/или диастолического АД от 90 до 95 центиля распределений этих параметров для соответствующих ростовых показателей;
- повышение выше нормативных значений индекса времени гипертензии в дневное и/или ночное время от 25 до 50%;
- повышенная вариабельность АД.

Критериями диагностики стабильных форм АГ по данным СМАД являются:

- повышение средних значений систолического и/или диастолического АД выше 95 центиля распределений этих параметров для соответствующих ростовых показателей;

- повышение выше нормативных значений индекса времени гипертензии в дневное и/или ночное время более 50%;

Электрокардиография позволяет оценить признаки перегрузки предсердий и состояние конечной части желудочкового комплекса (снижение сегмента ST и сглаженность T) с целью выявления повышенной чувствительности бета-адренорецепторов к катехоламинам.

Критерием гипертрофии левого желудочка на ЭКГ является признак Соколова-Лайона – $[S(V1)+R(V5 \text{ или } V6)] > 38 \text{ мм}$.

Эхокардиография позволяет выявить:

- признаки гипертрофии левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка более 95-го центиля распределения этого показателя);
- нарушение диастолической функции левого желудочка, снижение релаксации левого желудочка (уменьшение раннего пика диастолического наполнения $E/A < 1,0$ по данным трансмитрального доплеровского потока), что является критерием стабильных форм АГ и отражает диастолическую дисфункцию по гипертрофическому типу.

Эхокардиографическим критерием гипертрофии миокарда левого желудочка у мальчиков считается индекс миокарда левого желудочка $\geq 47,58 \text{ г/м}^{2,7}$, у девочек $\geq 44,38 \text{ г/м}^{2,7}$, соответствующие значению 99-го перцентиля кривой популяционного распределения этого показателя.

Проба с дозированной физической нагрузкой дает важную информацию для диагностики АГ у детей и подростков. Она позволяет определить толерантность к физической нагрузке, выявить дезадаптивные гемодинамические сдвиги, возникающие при выполнении физической нагрузки – гипертензивный тип гемодинамики. Для подростков с АГ характерны более низкие показатели мощности выполненной нагрузки и объема выполненной работы. В большей степени снижение физической работоспособности характерно для подростков со стабильной АГ.

Дети с АГ во время проведения пробы с дозированной физической нагрузкой имеют более высокий уровень диастолического и систолического АД по сравнению с детьми с нормальными показателями АД. Критерием гипертензивной реакции АД на физическую нагрузку является уровень АД более 170/95 мм рт. ст.

Рентгенологическое обследование практически неинформативно, кроме случаев коарктации аорты, когда определяется специфический признак – узурация ребер.

Осмотр глазного дна позволяет обнаружить сужение и извитость мелких артерий, возможно расширение вен глазного дна.

Оценка состояния вегетативной нервной системы должна проводиться с помощью клинических таблиц для оценки исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности по данным кардиоинтервалографии и вегетативного обеспечения деятельности по результатам клиноортостатической пробы (табл. 22.7, 22.8).

Эхоэнцефалография проводится при частых жалобах на головные боли, клинических признаках гипертензионного синдрома для исключения внутричерепной гипертензии.

Реоэнцефалография позволяет выявить нарушение сосудистого тонуса в церебральных сосудах, затрудненный венозный отток. У детей с гипер- и гипокинетическими типами гемодинамики часто отмечается уменьшение сосудистого кровенаполнения. Полученные данные являются показанием к назначению препаратов для улучшения микроциркуляции.

Ультразвуковое исследование почек в сочетании с анализами мочи должно быть скринингом для исключения почечного генеза артериальной гипертензии, при необходимости проводится экскреторная урография.

Лабораторная диагностика

Методы лабораторной диагностики можно подразделить на обязательные и дополнительные.

Обязательные методы:

- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;

- Биохимический анализ крови (калий, натрий, мочевины, креатинин, глюкоза);
- определение липидного спектра крови: ОХС, ТГ, ХС ЛПВП;
- сахарной кривой (при ожирении);
- определение уровня катехоламинов (адреналин, норадреналин, при подозрении на феохромоцитому – ванилилминдальная кислота);
- оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС, определение уровня ренина, ангиотензина и альдостерона).
- Дополнительные исследования включают:
 - суточную экскрецию белка с мочой;
 - суточную экскрецию альбумина с мочой;
 - кальций в сыворотке крови;
 - мочевая кислота в сыворотке крови;
 - гликозилированный гемоглобин в сыворотке крови;
 - тиреотропный гормон (ТТГ), Т3, Т4 в сыворотке крови;
 - оральный глюкозотолерантный тест.

Симптоматическая артериальная гипертензия

При выявлении АГ обязателен дифференциально-диагностический поиск для исключения симптоматической АГ. Наиболее частыми причинами вторичной (симптоматической) АГ являются болезни почек, патология почечных сосудов, болезни коры и мозгового слоя надпочечников, гемодинамические (коарктация аорты), системные васкулиты (узелковый полиартериит, болезнь Такаэсу).

Первое место среди симптоматических АГ занимает почечная гипертензия, связанная с врожденной или приобретенной патологией почек. При этом возможен как вазоренальный, так и почечный характер гипертензии.

Основные причины ренальной АГ: гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек, новообразования почки. Патогенез симптоматической АГ при заболевании почек обусловлен: повышением активности РААС, нарушением водно-солевого обмена

с подавлением активности депрессорной функции почек, нарушением продукции кининов и простагландинов.

Основные причины вазоренальной гипертензии: пороки развития почечных сосудов, фибромышечная дисплазия почечных сосудов; аортоартериит; узелковый полиартериит. Клиническими маркерами вазоренальной гипертензии являются: злокачественный характер АГ, систолический шум в области проекции почечных артерий (в области брюшной полости), асимметрия АД на конечностях, распространенный артериоспазм и нейроретинопатия. Инструментальное исследование для верификации диагноза должно включать: экскреторную урографию, скintiграфию почек, ангиографию почек и почечных сосудов. Характерно повышение уровня ренина на фоне снижения почечного кровотока.

Врожденный стеноз почечных артерий – наиболее частая причина реноваскулярной гипертония у детей. Характерно высокое, стойкое повышение АД, преимущественно диастолического характера, рефрактерное к проводимой гипотензивной терапии. Физикально часто прослушивается систолический шум в области пупка, а также в эпигастральной области, соответствующей месту отхождения почечной артерии от брюшной аорты. Рано развиваются изменения в органах мишенях: гипертрофия левого желудочка, выраженные изменения на глазном дне.

Фибромышечная дисплазия почечных артерий – более редкая причина вазоренальной гипертензии. Чаше встречается у лиц женского пола. По данным ангиограмм стеноз локализуется в средней части почечной артерии. Артерия имеет вид четок, коллатеральная сеть не выражена. Основным видом лечения – хирургическая коррекция стеноза почечных артерий.

Панартериит аорты и ее ветвей – болезнь отсутствия пульса или болезнь Такаясу является относительно редкой патологией у детей. Клинические проявления заболевания характеризуются выраженным полиморфизмом. На начальной стадии заболевания преобладают общевоспалительные симптомы, проявля-

ющиеся повышением температуры, миалгиями, артралгиями, узловой эритемой. Эти изменения соответствуют начальной стадии сосудистого воспаления. Дальнейшие клинические проявления связаны с развитием стенозирования артерий, с последующей ишемией соответствующего органа. Клиническая симптоматика при болезни Такаясу характеризуются асимметрией или отсутствием пульса и АД на лучевых артериях, систолический шум над пораженными артериями, поражением аортального клапана (недостаточность) и митрального клапанов (недостаточность), миокардитом, возможна легочная гипертензия, характерны симптомы недостаточности кровообращения. АГ имеет злокачественный характер и связана со стенотической и тромботической окклюзией почечных артерий, аортальной регургитацией с повреждением барорецепторов каротидного и аортального синусов, снижением эластичности аорты, стенозом сонных артерий, приводящих к ишемии мозга и раздражению хеморецепторов и вазомоторных центров продолговатого мозга. Лечебная тактика состоит в назначении глюкокортикоидных препараты, в сочетании с дезагрегантами и активной гипотензивной терапией.

Узелковый полиартериит. Заболевание характеризуется злокачественной АГ, специфическими изменениями со стороны кожи в сочетании с абдоминальными и коронарными болями, полиневритами, гипертермией, выраженными воспалительными изменениями со стороны крови. В основе заболевания лежит васкулит мелких и средних артерий, приводящий к поражению почечных артерий. Верифицируется диагноз с помощью биопсии кожи. Лечение включает сочетание противовоспалительных, гипотензивных препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и дезагрегантов.

Коарктация аорты встречается у 8% больных с пороками сердца. Клиническая картина зависит от места, степени сужения и развития коллатералей, что обуславливает возникновение специфического симптома для коарктации аорты – появления

пульсирующих межреберных артерий. При рентгенографии выявляется узурация ребер в местах коллатералей межреберных артерий. Часто встречается диспропорция развития туловища: верхняя часть туловища развита хорошо, нижняя значительно отстает. Розовая окраска кожи лица и груди сочетается с бледной холодной кожей на нижних конечностях. АД значительно повышено на руках, при этом на ногах оно нормально, или снижено. Часто имеется пульсация в яремной ямке и области сонных артерий. На коже грудной клетки образуется обширная сеть коллатералей. Пульс на верхних конечностях усилен, а на нижних — ослаблен. Выслушивается грубый систолический шум над сердечной областью, над ключицами, проводится на спину. Основным методом лечения — хирургический.

Болезни надпочечников.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона). Основное проявление болезни связано с гиперпродукцией альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. Патогенез заболевания обусловлен:

- нарушением экскрецией натрия и калия с нарушением внутриклеточных соотношений калия и натрия и развитием гипокалиемии и алкалоза;
- повышением уровнем альдостерона;
- снижением уровня ренина в крови с последующей активацией прессорных функций простагландинов почки и повышением общего периферического сопротивления.

В клинике ведущими симптомами являются сочетание АГ и гипокалиемии. Артериальная гипертензия может носить как лабильный, так и стабильный характер, злокачественная форма встречается редко. Симптомы гипокалиемии характеризуются мышечной слабостью, приходящими парезами, судорогами и тетанией. На ЭКГ гипокалиемия проявляется в виде сглаженности зубцов Т, депрессии сегмента ST, появление зубца U.

Избыточная секреция альдостерона приводит к нарушению транспорта электролитов в почках с развитием гипокалиемиче-

ской тубулопатии. При этом наблюдается полиурия, никтурия, гипоизостенурия.

С целью диагностики необходимо:

- определение уровня калия (снижено) и натрия (повышено) в плазме;
- определение содержания уровня альдостерона в крови и моче (резко повышено); и уровня ренина (снижено);
- исключаются заболевания почек и стеноз почечной артерии;
- проводится лекарственная проба с фуросемидом в сочетании с ходьбой (при альдостероме наблюдается снижение альдостерона после 4-часовой ходьбы, на фоне низкой, не стимулируемой активности ренина плазмы).

Для верификации диагноза целесообразно проведение сцинтиграфии надпочечников или ретропневмоперитонеум с томографией с целью топической диагностики. Проводится флебография надпочечников с отдельным определением ренина и альдостерона в правой и левой венах. Лечение заболевания хирургическое.

Феохромоцитома — доброкачественная опухоль мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая большое количество катехоламинов. Частота феохромоцитомы составляет 0,2-2% среди причин всех АГ. В 90% случаев феохромоцитома локализуется в мозговом слое надпочечников. В 10% отмечается вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы — *параганглиома* в симпатических параганглиях по ходу грудной и брюшной аорты, в воротах почек, в мочевом пузыре. Катехоламины, вырабатываемые в мозговом слое надпочечников при феохромоцитоме, поступают в кровь периодически, сопровождаясь высокой экскрецией их с мочой. Патогенез АГ при феохромоцитоме связан с выбросом катехоламинов с последующей вазоконстрикцией и повышением общего периферического сопротивления. Кроме гиперкатехоламинемии в патогенезе АГ имеет значение и увеличение активности РААС. Повышенная активность последней и определяет тяжесть тече-

ния заболевания. Уровень АД колеблется, достигая 220 мм рт. ст. для систолического и 120 мм рт. ст. для диастолического АД. В то же время у части больных вне кризов АД может находиться в пределах нормальных значений. Провоцирующими факторами выброса катехоламинов являются физическое и эмоциональное перенапряжение, травма.

По клиническому течению различают три формы феохромоцитомы:

1. Бессимптомная латентная, с очень редкими повышениями АД (следует помнить, что пациент может погибнуть от первого гипертонического криза).
2. С кризовым течением на фоне нормального АД в межприступный период.
3. С нетяжелыми гипертоническими кризами на фоне постоянно повышенного АД.

При кризовом течении феохромоцитомы АД повышается мгновенно в течение нескольких секунд максимально для систолического до 250-300 мм рт. ст., для диастолического до 110-130 мм рт. ст. Больные испытывают чувство страха, бледны, возникает резкая головная боль пульсирующего характера, сопровождаемая головокружением, сердцебиением, потливостью, тремором рук, тошнотой, рвотой, болями в животе. На ЭКГ нарушение процесса реполяризации, нарушение сердечного ритма, возможно развитие инсульта, инфаркта миокарда. Верификацией диагноза является повышение уровня адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты на фоне повышения АД.

При наличии клиники феохромоцитомы и отсутствии опухоли в мозговом слое надпочечников по данным УЗИ и компьютерной томографии целесообразно проведение грудной и брюшной аортографии. Наиболее трудно диагностируются феохромоцитомы при локализации в мочевом пузыре, в этом случае необходима цистоскопия или тазовая флебография.

В таблице 21.6 представлены методы диагностики у пациентов с предполагаемой вторичной АГ.

Таблица 21.6. Перечень лабораторных и других диагностических процедур у пациентов с предполагаемой вторичной АГ

Наименование патологии	Лабораторные и диагностические процедуры
Заболевания почек	Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, Аддис-Каковскому, Амбурже, проба Зимницкого; уровень креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина, уровень белка в суточной моче, уровень ренина в сыворотке крови; экскреторная урография с обязательной рентгенограммой в ортоположении, почечная ангиография; радиоизотопная ренография; динамическая сцинтиграфия; УЗИ почек.
Заболевания сердца и сосудов	Эхо-КГ с доплеровским исследованием сердца и сосудов, ангиография.
Заболевания щитовидной железы	Уровень ТТГ, Т ₃ (свободный), Т ₄ (свободный) в сыворотке крови; антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину.
Феохромоцитома	Уровень метанефрина или катехоламинов в крови и суточной моче; УЗИ надпочечников; КТ или МРТ надпочечников.
Синдром Иценко-Кушинга	Уровень АКТГ и кортизола в сыворотке крови, свободного кортизола в суточной моче; проба с дексаметазоном; МРТ головного мозга и надпочечников.
Первичный гиперальдостеронизм	Уровень калия в сыворотке крови, ренина и альдостерона в плазме; раздельное исследование ренина и альдостерона в крови из правой и левой почечной и надпочечниковой вены; проба с дексаметазоном.
Гиперпаратиреозидизм	Уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови; рентгенография костей кисти.

Профилактика артериальной гипертензии

Правильное питание. Суточный рацион детей должен содержать все необходимые незаменимые и заменимые факторы питания в количествах, соответствующих физиологической потребности детей и подростков в основных пищевых веществах и энергии. Следует отдавать предпочтение молоку и молочным с низким содержанием жира, что позволяет восполнить потребности в белках и кальции, избежав при этом чрезмерной калорийности. Питание должно включать разнообразные овощи и фрукты, которые являются источниками витаминов, минеральных веществ, крахмалсодержащих углеводов, органических кислот и пищевых волокон. Потребление овощей должно превышать потребление фруктов приблизительно в соотношении 2:1. Высокое потребление анти-

оксидантов из овощей и фруктов помогает защитить организм от повреждающего действия свободных радикалов. Бобовые, арахис, хлеб, зеленые овощи, такие как шпинат, брюссельская капуста и брокколи являются источниками фолиевой кислоты. Источниками железа являются листовая зелень семейства капустных – брокколи, шпината. Употребление поваренной соли необходимо ограничивать до 70 ммоль натрия в день (1 чайная ложка = 6 граммов). Рекомендуется использовать йодированную соль, увеличить содержание в рационе продуктов богатых калием и магнием. У детей с ожирением следует более жестко ограничить суточную калорийность пищи, уменьшить употребление жиров (до 30% суточного калоража). Ограничивается потребление сахаров: сладостей, кондитерских изделий, сладких напитков (замена сладких безалкогольных напитков на минеральную воду, свежевыжатые соки).

Физическая активность важный аспект профилактики АГ. Норма организованной двигательной активности должна составлять для девочек 4-9 часов в неделю, для мальчиков 7-12 часов, рекомендуются ежедневные аэробные нагрузки продолжительностью от 30 до 60 минут. Предпочтительнее динамические виды физической нагрузки: ходьба пешком, занятия плаванием, ритмической гимнастикой, езда на велосипеде, катание на коньках, лыжах, танцы. В то же время детям с АГ противопоказаны статические нагрузки: поднятие тяжестей, различные виды борьбы. В таблице 21.7 представлен расход калорий при рекомендуемых видах физической активности.

Таблица 21.7. Физическая активность и расход калорий

Вид физической активности	Расход энергии (кал/час)
Работа по дому	300
Настольный теннис	250
Ходьба	350-450
Танцы	350-450
Баскетбол	370-450
Работа в саду и огороде	300-500
Футбол	600-730
Плавание	580-750
Бег	740-920

Профилактика нарушений липидного обмена. Отклонения в показателях липидного обмена наиболее часто выявляются у детей с сочетанием АГ и ожирения при этом чаще выявляется повышенный уровень ТГ, снижается уровень ХС ЛПВП. Для коррекции гипертриглицеридемии (более 1,7 ммоль/л) необходима коррекция избыточной массы тела, ограничение легко усвояемых углеводов. Для коррекции гиперхолестеринемии (более 6,0 ммоль/л) у детей школьного возраста, составляющих группу повышенного риска, назначается диета, которая предусматривает: ограничение жиров до уровня менее 20-30% общей калорийности; соблюдение соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот 1:1; ограничение поступления холестерина от 200 до 300 мг% в сутки.

Лечение артериальной гипертензии

Целью лечения АГ является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний и летальности.

Общие принципы ведения детей и подростков с АГ:

1. При выявлении у ребенка или подростка АД, соответствующего понятию «высокое нормальное АД», медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуются немедикаментозное лечение и наблюдение.
2. При выявлении у ребенка или подростка АД, соответствующего понятию «артериальная гипертензия I степени», медикаментозная терапия назначается при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6-12 месяцев.
3. При выявлении у ребенка или подростка артериальной гипертензии II степени, медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.
4. Если у подростка 16 лет и старше выявляется высокая группа риска, медикаментозная терапия назначается одновременно с немедикаментозной независимо от степени АГ.
5. Перед началом медикаментозного лечения желательно проведение суточного мониторирования АД. Если при СМАД выявлено, что индекс времени в дневное или ноч-

ное время превышает 50%, то это служит показанием к проведению медикаментозного лечения. Если индекс времени АГ не превышает 50%, целесообразно продолжить немедикаментозную терапию.

6. Выбор препарата осуществляется с учётом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, сахарный диабет, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек и др.).
7. Лечение начинают с минимальной дозы одного лекарственного препарата для уменьшения неблагоприятных побочных эффектов. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить дозировку данного лекарственного средства.
8. При отсутствии гипотензивного эффекта или плохой переносимости лекарственного средства проводится замена на препарат другого класса.
9. Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме.
10. При неэффективности монотерапии возможно применение сочетаний нескольких лекарственных препаратов, желательно в малых дозах.
11. Оценка эффективности гипотензивного средства проводится через 8-12 недель от начала лечения.
12. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения – 3 месяца, предпочтительнее – 6-12 месяцев.
13. При адекватно подобранной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нор-

мальном АД. Контроль над эффективностью немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца.

Немедикаментозное лечение следует начинать с нормализации режима дня. Обязательным компонентом режима дня должна стать утренняя гимнастика, чередование умственной нагрузки с физическими упражнениями, прогулки не менее 2-3 часов в день, ночной сон не менее 8-10 часов. Следует ограничить просмотр телепередач и занятий на компьютере (до 30-40 минут в день), расширение двигательного режима: занятия плаванием, катание на лыжах, коньках, велосипед, подвижные игры.

АГ I степени при отсутствии органических поражений или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний не может быть препятствием для участия в спортивных состязаниях. Необходимо каждые два месяца измерять АД для оценки влияния физических упражнений на уровень АД. Ограничения в занятиях спортом и другими видами деятельности должны касаться лишь небольшого количества лиц с АГ II степени. При АГ II степени ограничивается участие детей и подростков в спортивных соревнованиях.

Лечение вегетативной дисфункции. Фитотерапия включает седативные травы (шалфей, боярышник, пустырник, валериана, зверобой, багульник, пиона), сушеницу болотную, настой листьев эвкомии и шлемника, мочегонные травы (брусничный лист, толокнянка, березовые почки). Травы назначаются последовательно 1 курс в течение 1 месяца в квартал.

Назначаются физиотерапевтические процедуры, обладающие седативным, гипотензивным, спазмолитическим действием: гальванизация, диатермия синокаротидной зоны, электрофорез по Вермелью (с 5% раствором бромистого натрия, 4% сульфата магния, 2% раствором эуфиллина, 1% раствором папаверина), электросон с частотой импульсов 10 Гц. Возможно, ограничиться одной из вышеперечисленных процедур, или применить 2 последовательно. Используется массаж, магнитотерапия воротниковой зоны.

Водные процедуры включают углекислые, сульфидные ванны (при симпатикотонии), солено-хвойные ванны (при ваготонии), душ Шарко, веерный, циркулярный душ (для нормализации сосудистого тонуса).

При неэффективности нормализации режима дня и немедикаментозных методов лечения АГ показано назначение базисной вегетотропной терапии, включающей сосудистые и ноотропные препараты:

- **Аминалон** (1 таблетка 0,25) устраняет нарушения мозгового кровообращения, улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, улучшает мышление, память, оказывает мягкое психостимулирующее действие. Принимать по 1 таблетке 3 раза в сутки.
- **Фенибут** (1 таблетка 0,25) обладает траквилизирующей активностью, уменьшает напряженность, тревогу, улучшает сон. Принимать по 1 таблетке 2-3 раза в сутки.
- **Пантогам** (1 таблетка 0,25) улучшает обменные процессы, повышает устойчивость к гипоксии, оказывает гипотензивное действие, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную деятельность, физическую работоспособность. Принимать по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Препараты, улучшающие церебральную гемодинамику, устраняют такие клинические симптомы как головная боль, головокружение, снижение памяти. Препараты могут назначаться курсами как монотерапия не менее 1 месяца, возможно чередование препаратов по 1 месяцу. Курсы проводятся 2 раза в год (табл. 21.8).

Таблица 21.8. Препараты улучшающие церебральную гемодинамику

Препарат	Форма выпуска	Доза	Кратность приема
Оксибрал	Сироп 60 или 120 мл	5-10 мл сиропа	3 раза
	Капсулы ретард 30 мг	1 капс. ретард	1 раз
Билобил	Табл. 40 мг	1 табл.	3 раза
Кавинтон	Табл. 5 мг	1 табл.	2 раза
Циннаризин	Табл. 25 мг	1 табл.	2 раза

Показания для медикаментозной гипотензивной терапии у подростков зависят от степени АГ. Артериальная гипертензия II степени является абсолютным показанием к назначению гипотензивной терапии. При АГ I степени гипотензивная терапия назначается в следующих ситуациях:

- симптомы поражения органов мишеней;
- неэффективность немедикаментозной терапии более 6 месяцев;
- высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирение, наследственная предрасположенность к АГ, дислиппротеидемия, инсулинорезистентность, гипертонические кризы.

Для лечения АГ в детском возрасте могут использоваться пять основных групп гипотензивных препаратов, применяемые с наибольшей эффективностью у взрослых пациентов: иАПФ, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики. В последние пять лет выполнено несколько клинических исследований, посвященных возможности применения гипотензивных препаратов в детском возрасте.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (табл.21.9) блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II в крови и тканях, тормозят распад брадикинина. Стимулируют синтез вазодилатирующих простагландинов, эндотелиальных факторов, уменьшают активность симпатической нервной системы, уменьшают уровень альдостерона в крови, воздействуют на прессорный натрийуретический гормон. Фармакодинамические эффекты иАПФ включают: гипотензивный за счет вазодилатации артерий и вен (при этом не влияя на ЧСС и сердечный выброс), натрий-диуретический связанный с почечной вазодилатацией, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце, улучшение диастолической функции левого желудочка, воздействие на факторы роста, вызывают уменьшение гипертрофии левого желудочка, гипертрофии сосудистой стенки, улучшают качество жизни, им несвойственен синдром отмены. Показания к назначению

иАПФ: гипокинетический тип гемодинамики, повышение уровня ренина плазмы, систоло-диастолическая АГ, сахарный диабет. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в таблице 21.9.

Таблица 21.9. Рекомендации по назначению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

Основные иАПФ	Начальная доза	Максимальная доза	Кратность приема в сутки
Каптоприл	0,3-0,5 (мг/кг/24ч)	6 (мг/кг/24ч)	3
Эналаприл	от 0,08 (мг/кг/24ч) до 5 мг/24ч	0,6 (мг/кг/24ч) 40 мг/24ч	1-2
Фозиноприл	от 0,1 (мг/кг/24ч) до 10 мг/24ч	40 мг/24ч	1
Лизиноприл (диротон)	от 0,07 (мг/кг/24ч) до 5 мг/24ч	0,6 (мг/кг/24ч) 40 мг/24ч	1-2

Основные *побочные эффекты* препаратов проявляются в возникновении «гипотонии первой дозы», гиперкалиемии, появлении сухого кашля, крайне редко возможно появление азотемии, отека Квинке. *Противопоказаниями* к назначению препаратов являются беременность, гиперкалиемия, стеноз почечных артерий.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II. Механизм действия этих препаратов связан с блокадой ангиотензина независимо от пути его образования, что обеспечивает их высокую эффективность и хорошую переносимость. В отличие от иАПФ назначение этих препаратов не сопровождается побочным эффектом в виде развития кашля. Препараты назначаются в случае развития побочных эффектов при применении иАПФ, непереносимости препаратов других групп. *Побочные действия:* головокружения, головная боль, слабость, периодические отеки. *Противопоказания:* гиперчувствительность, гиперкалемия, дегидратация, беременность.

Особые замечания: Больным с патологией печени следует назначать меньшие дозы. С осторожностью применяют при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной почки (повышен риск нарушения функции почек), при умеренном и тяжелом нарушении функции почек, застойной сердечной недостаточности. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в таблице 21.10.

Таблица 21.10. Рекомендации по назначению антагонистов рецепторов ангиотензина II

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза	Кратность
Ирбесартан (дети >6 лет)	от 75 до 150 мг/24ч	от 150 до 300 мг/24ч (детям старше 13 лет)	1
Лозартан	от 0,7 мг/кг/24ч до 50 мг/24ч	1,4 мг/кг/24ч 100 мг/24ч	1

Блокаторы кальциевых каналов являются большой и весьма неоднородной группой по химической структуре и фармакологическим свойствам, оказывающей конкурентное действие в отношении потенциал-зависимых кальциевых каналов. В настоящее время при лечении АГ у детей и подростков используются дигидропиридиновые препараты (*нифедипин, амлодипин, фелодипин*). Они отличаются вазоселективностью, не оказывают отрицательного инотропного и дромотропного действия. В основе антигипертензивного действия антагонистов кальция лежит их способность вызывать вазодилатацию в результате инактивации потенциал зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и снижения сосудистого сопротивления. Среди препаратов дигидропиридиновых антагонистов кальция высокой вазоселективностью обладают *амлодипин, исрадипин, фелодипин*. Существует две формы нифедипина с быстрым высвобождением и замедленным высвобождением. Нифедипин (таблетки по 10 мг) с коротким высвобождением начинает действовать очень быстро, однако характеризуется коротким периодом полужизни в плазме крови (2-7 часов), что затрудняет его использование для длительной терапии, применяется только для купирования кризов (разовая доза 10 мг). Нифедипин (*ОСМО-Адалат*, таблетки по 10 мг) с замедленным высвобождением обладает значительно более длительным периодом полужизни препарата в плазме (от 12 до 24 часов), в связи с чем, может использоваться для терапии АГ.

Показаниями к назначению этих препаратов является низкая рениновая активность, необходимость сочетания гипотензивной терапии с нестероидными противовоспалительными пре-

паратами, неэффективность иАПФ, наличие противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов. Блокаторы кальциевых каналов являются препаратами первого выбора для пациентов с дислиппротеидемией и нарушением функции почек. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в таблице 21.11.

Таблица 21.11. Рекомендации по назначению блокаторов кальциевых каналов

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза	Кратность
Амлодипин (норваск) (дети >6 лет)	от 2,5 до 5 мг/24ч	5 мг/24ч	1
Фелодипин-ретард (плендил)	2,5 мг/24ч	10 мг/24ч	1
Исрадипин	0,15-0,2 мг/кг/24ч	0,8 мг/кг/24ч 20 мг/24ч	2
Нифедипин R (ОСМО-адалат)	0,25-0,5 мг/кг/24ч	3 мг/кг/24ч 120 мг/24ч	1-2

Бета-адреноблокаторы. Основными показаниями к назначению β-адреноблокаторов являются: стабильная форма АГ в сочетании с гиперкинетическим типом гемодинамики, тахикардией, избыточные симпатикотонические влияния. Назначение этой группы препаратов требует контроля уровня глюкозы, липидов в крови, контроль ЭКГ через каждые 4 недели от начала лечения, регулярная оценка эмоционального состояния пациента, оценка мышечного тонуса. Основные β-адреноблокаторы и рекомендуемые дозы представлены в таблице 21.12.

Таблица 21.12. Рекомендации по назначению β-адреноблокаторов

Бета-адреноблокаторы	Доза дети	Доза подростки	Начальная доза	Максимальная доза	Кратность приема в сутки
Атенолол	0,8-1,0 мг/кг/24ч	0,8 мг/кг/24ч	от 0,5 до 1,0 мг/кг/24ч	2,0 мг/кг/24ч 100 мг/24ч	2 раза
Метопролол (беталок)	-	50-100 мг/24ч	от 1,0 до 2,0 мг/кг/24ч	6,0 мг/кг/24ч 200 мг/24ч	2 раза
Пропранолол (индерал, обзидан)	0,5-1,0 мг/кг/24ч	0,5-1,0 мг/кг/24ч	от 1,0 до 2,0 мг/кг/24ч	4,0 мг/кг/24ч 200 мг/24ч	3 раза
Бисопролол (конкор)	-	0,1 мг/кг/24ч	2,5 мг/24ч	10 мг/24ч	1

Основными *побочными эффектами* бета-блокаторов являются: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница, ухудшение памяти, утомляемость, бронхоспастические реакции, гипергликемия, гиперлипидемия, мышечная слабость, нарушение потенции у юношей.

Бета-блокаторы *противопоказаны* при обструктивных заболеваниях легких, нарушениях проводимости, депрессии, гиперлипидемии, сахарном диабете. Так же их применение нежелательно при АГ у спортсменов и физически активных пациентов, при АГ у сексуально активных юношей.

Диуретики. Гипотензивное действие диуретиков обусловлено снижением общего периферического сосудистого сопротивления, сосудистой реактивности к вазоактивным веществам и чаще применяются в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Высокие дозы не показаны из-за возможности развития осложнений и побочных эффектов. Основными *побочными эффектами* диуретиков являются гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотония.

Рекомендуемые препараты:

Гидрохлортиазид (гипоtiaзид) (таблетки по 25 мг). Дозы для подростков: 12,5-25 мг перорально 1 раз в сутки. *Особые замечания:* Применять с осторожностью в связи с возможностью возникновения побочных эффектов, необходим контроль уровня калия, глюкозы, липидов крови, контроль ЭКГ каждые 4 недели лечения. Низкие дозы препарата (6,25 мг 1 раз в сутки) повышают эффективность других гипотензивных препаратов без нежелательных метаболических эффектов.

Индапамид (таблетки по 1,5 мг) с замедленным высвобождением (**арифон ретард**). *Режим дозирования:* дети старшего возраста и подростки – 1,5 мг перорально 1 раз в сутки. Увеличение дозы не проводится. *Особые замечания:* контроль уровня калия в крови, контроль ЭКГ каждые 8 недель лечения.

Петлевые диуретики (фуросемид) применяются только при лечении гипертонических кризов и при сопутствующей почечной недостаточности. **Фуросемид (лазикс)** (таблетки по 40 мг, ампулы 1% – 2 мл). **Режим дозирования:** новорожденные – 1-4 мг/кг перорально 1-2 раза в сутки; 1-2 мг/кг внутривенно или внутримышечно 1-2 раза в сутки; дети – 1-3 мг/кг/24ч (максимально 40 мг/24ч) перорально за 1-2 приема; 1-2 мг/кг внутривенно или внутримышечно 1-2 раза в сутки; подростки – 20-40 мг перорально 1 раз в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков. *Рос. пед. журнал* 1998; 2: 16-20.
2. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Приложение к *Рос. вестн. перинатол. педиатрии*. Лекция для врачей. М. 2003;60.
3. Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Суточное мониторирование артериального давления в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии у подростков. *Рос. вестн. перинатол. педиатрии*. 2000;4;18-23.
4. Рекомендации ВНОК и ассоциации детских кардиологов по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. М. 2009: *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(4):32.
5. Розанов В.Б. Уровень, динамика и прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (двадцатидвухлетнее проспективное наблюдение). *Рос вестн перинатол и педиатрии* 2006;4: 23-30.
6. *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents Pediatrics*. 2004; 114: 555-576; Supplement.

Глава 22. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Актуальность проблемы первичной артериальной гипотонии обусловлена широкой распространенностью данного страдания в детской и подростковой популяции, динамичностью и полиморфизмом клинических проявлений, выраженным снижением физической и умственной работоспособности, что приводит к развитию синдрома школьной дезадаптации и резкому снижению качества жизни.

Артериальная гипотония приводит к снижению, а в ряде случаев и к потере трудоспособности. Если этой проблеме у взрослых посвящено достаточное число статей, то в педиатрической литературе этому состоянию уделяется гораздо меньшее внимание. Статистические данные последних лет свидетельствуют о тенденции к росту частоты артериальной гипотонии и ее омоложению. Не вызывает сомнения факт, что истоки гипотонии взрослых следует искать в детском и подростковом возрасте. Гипотоническая болезнь развивается не сразу, а проходит стадию синдрома нейроциркуляторной (вегето-сосудистой) дистонии по гипотоническому типу. С каждым годом появляется все больше указание на то, что гипотонические состояния чаще встречаются у детей и подростков, чем у взрослых и могут в последующем трансформироваться в гипертоническую болезнь, а также быть фактором риска ишемической болезни сердца. Не подлежит сомнению тот факт, что профилактика и лечение артериальной гипотонии могут быть успешными в начальных стадиях развития. В этой связи изучение этиологии, патогенетических механизмов, особенностей клинического течения, профилактики и лечения артериальной гипотонии у детей и подростков приобретает чрезвычайную актуальность.

Терминология. *Артериальная гипотония* — это симптом, отражающий различные степени снижения АД. В тоже время следует подчеркнуть, что более точно сниженное АД обозначает термин гипотензия (греч.-hupo и лат. tension — напряжение). Эта терминологическая неточность (артериальная гипотония), прочно уко-

ренившаяся в литературе и в профессиональном лексиконе врачей, может быть оправдана тем, что снижение тонуса прекапилляров — артериол наиболее часто выступает в качестве ведущего гемодинамического фактора продолжительного понижения АД.

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (WHO), под термином *эссенциальная* или *первичная гипотония* подразумевается низкое артериальное давление, при отсутствии очевидной причины его появления. Под термином *вторичная гипотония* — подразумевается гипотония, причина которой может быть выявлена. Кардиологи в большинстве случаев ставят знак равенства между терминами первичная или эссенциальная артериальная гипотония и гипотоническая болезнь, подразумевая под этим, самостоятельное нозологическое заболевание, при котором основным клиническим симптомом является хроническое снижение систолического или диастолического АД с неустановленной причиной.

Термины *конституциональная гипотония* и *эссенциальная гипотония* наиболее часто используются в иностранной литературе. В отечественной литературе предпочтение отдается таким наименованиям, как *первичная артериальная гипотония*, *нейроциркуляторная дистония* и *гипотоническая болезнь*. К *гипотонической болезни* относят стойкое снижение АД, сопровождаемое выраженной симптоматикой в виде головокружений, головных болей, ортостатической дизрегуляции.

У детей и подростков понижение АД носит в большинстве случаев нестойкий обратимый характер, в основе лежит нарушение нейровегетативных регулирующих влияний. В связи с этим следует предостеречь педиатров от постановки диагноза «гипотоническая болезнь», так как возможна нормализация АД в старшем возрасте. Учитывая, что в детском и подростковом возрасте, как правило, имеет место нейрогенная сосудистая дизрегуляция, более правомочным является диагноз «*нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу*» или «*вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу*».

Для диагностики артериальной гипотонии необходимо правильно определить уровень АД. Для этого нужно соблюдать следующие правила:

- Артериальное давление следует измерять несколько раз (не менее 3 раз) с интервалом 3 минуты;
- Измерение АД следует проводить в первой половине дня, не ранее чем через 1 час после уроков физкультуры или контрольных работ; в комфортных условиях после 5 минутного отдыха;
- Измерение АД нужно проводить в положении сидя, при расположении локтевой ямки на уровне сердца;
- Необходимо использовать размер манжетки с учетом возраста ребенка, соответствующий длине окружности плеча.

За систолическое АД принимается первая фаза тонов Короткова; за диастолическое АД – 5 фаза тонов Короткова, или четвертая при «феномене» бесконечного звука.

Эпидемиология. Распространенность артериальной гипотонии по данным различных авторов колеблется в широких диапазонах от 0,6% до 29,1% среди взрослого и от 3,1% до 20,9% среди детского населения. Распространенность артериальной гипотонии увеличивается с возрастом. Так, если среди детей младшего школьного возраста она составляет 1,2-3,1%, то среди детей старшего школьного возраста распространенность возрастает до 9,6-14,3%. Девочки страдают артериальной гипотонией несколько чаще, чем мальчики.

Критерии диагностики пониженного артериального давления

Существуют два основных подхода к выработке критериев пониженного АД. Используются либо средние возрастные нормативы (единые критерии), либо центильное распределение показателей АД с учетом возраста, пола, и роста.

Центильный метод. Показатели систолического и диастолического АД вырабатываются на основании массового обследования детей и подростков одного возраста и пола, затем создается центильная шкала распределения. За нормальное АД принимают

значения систолического и диастолического АД, не выходящие за пределы 10 и 90 центилей, соответствующего распределения детей с учетом их возраста, пола, роста. За артериальную гипотонию принимают значения АД ниже 10 центиля кривой распределения в детской популяции при трехкратном его измерении.

Отрезные точки 10 центиля кривой распределения систолического АД у школьников г. Москвы по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (И.Н. Ильченко, 1986) представлены в таблице 22.1.

Таблица 22.1. Отрезные точки 10 и 25 центилей кривой распределения систолического АД у школьников г. Москвы

Возраст	Систолическое АД (мм рт. ст)				Диастолическое АД (мм рт. ст)			
	Девочки		Мальчики		Девочки		Мальчики	
Центиль	10	25	10	25	10	25	10	25
11 лет	96	102	80	86	52	56	30	40
12 лет	94	100	80	88	48	56	28	38
13 лет	100	104	88	100	52	56	38	46
14 лет	100	104	96	104	54	60	48	56
15 лет	102	106	102	108	52	64	52	66
16 лет	102	108	104	110	60	64	58	68
17 лет	102	106	102	108	58	62	60	66

В работе практического врача могут использоваться и единые возрастные критерии артериальной гипотонии (табл. 22.2).

Таблица 22.2 Единые критерии артериальной гипотонии

Возраст	Систолическое АД (мм рт. ст.)	Диастолическое АД (мм рт. ст.)
7-9 лет	80	40
10-13 лет	85	45
14-15 лет	90	50
16-17 лет	90	55

Этиология и патогенез артериальной гипотензии. Артериальное давление у человека определяется комплексом различных факторов, составляющих функциональную систему по определению академика П.К. Анохина. Эта система поддерживает постоянство кровяного давления по принципу саморегуляции.

В настоящее время первичную артериальную гипотонию рассматривают, как мультифакториальную патологию, в формировании которой принимает участие наследственная предрасположенность к заболеванию и комплекс экзогенных, эндогенных факторов.

Наследственная предрасположенность. До настоящего времени не известны гены, ответственные за развитие артериальной гипотонии. В то же время продемонстрировано, что у лиц с наследственной предрасположенностью к артериальной гипотонии имеет место более тяжелое течение заболевания. Чаше предрасположенность к артериальной гипотонии передается по материнской (от 36 до 54%), реже — по отцовской (от 20-23%) или обеим (13%) линиям.

Роль конституции в генезе артериальной гипотонии подчеркивалась еще основоположником учения о гипотонических состояниях А. Ferranini (1903), который ввел понятие «конституциональная гипотония», при этом обращено внимание на связь артериальной гипотонии с астенической конституцией.

Артериальная гипотония у беременных и перинатальная патология. У женщин, страдающих артериальной гипотонией, часто имеет место ухудшение состояния здоровья в период беременности. В такой ситуации пониженное АД становится фактором риска рождения ребенка с перинатальной патологией ЦНС. Снижение АД у беременных ниже 115/70 мм рт. ст. следует рассматривать как фактор риска для дальнейшего развития плода. Низкое АД в течение беременности приводит к снижению дыхательной функции маточно-плацентарного и фето-плацентарного барьера. Так, у женщин с артериальной гипотонией в 1/3 случаев возникает угроза прерывания беременности, в 14,7% — выкидыши, раннее отхождение околоплодных вод, преждевременные роды. Плод испытывает внутриутробную гипоксию, часто развивается гипотрофия и незрелость плода, гипоксическое повреждение ЦНС. Неблагоприятное течение ante- и перинатального периода, особенно снижение АД у матери во время беременности оказывает патогенное воздействие на развивающийся орга-

низм и способствует формированию вегетативной дисфункции со склонностью к снижению артериального давления.

Возраст. Период полового созревания может оказаться пусковым фактором, способствующим возникновению артериальной гипотонии. Это обусловлено дисбалансом вегетативно-эндокринной регуляции АД в пубертатном периоде. Выявлена ассоциация между чрезмерно ускоренным физическим развитием (акселерация роста), а также задержкой физического развития и возникновением артериальной гипотонии.

Характерологические особенности личности. Высказывается предположение, что маскированная депрессия и артериальная гипотония представляют собой проявления одного и того же заболевания. Личностные особенности пациентов с артериальной гипотонией характеризуются повышенной ранимостью, гипертрофированным чувством долга, «напряженной слабостью», завышенной самооценкой, что приводит к внутриличностным конфликтам.

Хроническое психоэмоциональное напряжение также способствует развитию артериальной гипотонии. В семьях детей с артериальной гипотонией высока концентрация психотравмирующих ситуаций, таких как алкоголизм родителей, неполные семьи, плохие жилищно-бытовые и социальные условия, смерть близких и тяжелые заболевания родственников. Состоянию хронического психоэмоционального напряжения способствуют особенности воспитания и обучения школьников. Значительный поток информации ведет к умственному переутомлению и гиподинамии. Частота артериальной гипотонии значительно выше среди детей, посещающих специализированные школы по сравнению с таковой в общеобразовательных школах.

Очаги хронической инфекции и высокий инфекционный индекс также способствуют развитию артериальной гипотонии, перестраивая реактивность организма, они повышают чувствительность ЦНС и ее сосудодвигательных центров к воздействию провоцирующих факторов.

Таким образом, артериальная гипотония возникает на фоне наследственной предрасположенности под воздействием различных эндогенных (перинатальная патология, очаги хронической инфекции, пубертатный период) и экзогенных (психогении, неблагоприятные социально-экономические условия, нарушение режима дня, умственное переутомление, гиподинамия) факторов.

Предложено несколько теорий возникновения заболевания: конституционально-эндокринная, вегетативная, нейрогенная, гуморальная.

Конституционально-эндокринная теория объясняет снижение АД первичным падением сосудистого тонуса вследствие недостаточной функции надпочечников (снижение минералокортикоидной, глюкокортикоидной и андрогенной функции). У детей младшего школьного возраста со стабильной артериальной гипотонией имеет место снижение глюкокортикоидной, а у детей старшего школьного возраста — глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции коры надпочечников.

Согласно *вегетативной теории* возникновение артериальной гипотонии связано с повышением функции холинергической и снижением адренергической систем. Так, у большинства больных с артериальной гипотонией отмечается повышение содержания ацетилхолина и снижение катехоламинов в плазме крови и суточной моче. Лабильность синтеза этих нейромедиаторов характерна для пре- и пубертатного периода. Гипофункция симпатико-адреналовой системы приводит к лабильности показателей мозговой гемодинамики, центрального кровообращения, нарушает внешнее дыхание, снижает коэффициент утилизации кислорода. В генезе артериальной гипотонии имеет значение не только снижение тонуса симпатико-адреналовой системы, но и изменение чувствительности альфа- и бета-адренорецепторов к нейромедиаторам.

Нейрогенная теория возникновения артериальной гипотонии в настоящее время признается большинством исследователей. Нарушение нейрогенного пути регуляции АД является ведущим в возникновении артериальной гипотонии. Под влия-

янием психогенных факторов происходит изменение нейродинамических процессов в коре головного мозга, нарушение синхронизации между процессами возбуждения и торможения, как в коре, так и в подкорковых вегетативных центрах. В результате этого возникают гемодинамические нарушения, наиболее важными из которых является дисфункция капилляров с уменьшением общего периферического сопротивления. Более чем у 1/3 взрослых больных со стабильной артериальной гипотонией имеет место нарушение корковой нейродинамики в виде ослабления возбуждательного и преобладания тормозного процесса, характерна дисфункция верхних отделов ствола мозга, снижение альфа-индекса на фоновой ЭЭГ при функциональных пробах.

При артериальной гипотонии нарушены механизмы ауторегуляции. Происходит несоответствие между сердечным выбросом и общим периферическим сосудистым сопротивлением. На ранних стадиях процесса обнаруживается повышение сердечного выброса, тогда как общее периферическое сосудистое сопротивление может быть снижено. По мере прогрессирования заболевания, стабилизации системного АД на низких уровнях общее периферическое сосудистое сопротивление неуклонно снижается.

В последние годы в связи с изучением проблемы регуляции АД возрос интерес к исследованию гуморальных факторов депрессорного характера. Согласно гуморальной теории, артериальная гипотония обусловлена повышением уровня кининов, простагландинов А и Е, обладающих вазодепрессорным действием. Определенное значение придают содержанию серотонина и его метаболитов в плазме крови, участвующего в регуляции уровня АД.

Таким образом, *первичная артериальная гипотония* в настоящее время рассматривается как особая форма невроза сосудодвигательных центров с нарушением функции периферических депрессорных аппаратов и вторичным изменением функции надпочечников.

Классификация артериальной гипотонии

Классификация гипотонических состояний (по Н.С. Молчанову)

Физиологическая гипотония:

1. Гипотония как индивидуальный вариант нормы.
2. Гипотония повышенной тренированности (у спортсменов).
3. Адаптивная компенсаторная гипотония жителей высокогорья.

Патологическая гипотония:

Первичная артериальная гипотония (нейроциркуляторная гипотония):

- а) с нестойким обратимым течением;
- б) выраженная стойкая форма (гипотоническая болезнь);
- в) с ортостатическим синдромом.

Симптоматическая (вторичная) гипотония

- а) острая;
- б) хроническая;
- в) с выраженным ортостатическим синдромом.

Артериальная гипотония расценивается как физиологическая в случае отсутствия клинических проявлений заболевания: отсутствие жалоб субъективного характера, а также симптомов вегетативной дисфункции. В этом случае снижение уровня АД является вариантом возрастной нормы.

Артериальная гипотония расценивается как первичная, возникающая на фоне синдрома вегето-сосудистой дистонии или нейроциркуляторной дистонии, в случае преобладания в клинической картине выраженной дисфункции вегетативной нервной системы.

Артериальная гипотония расценивается как вторичная или симптоматическая, если она возникает на фоне заболеваний почек, эндокринной системы (гипотиреоз, болезнь Аддисона), желудочно-кишечного тракта, заболеваний сердечно-сосудистой системы (врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардит, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, экс-

удативный перикардит), центральной нервной системы, приема медикаментозных препаратов.

Наличие головокружений, обморочных состояний, головных болей позволяет выделять артериальную гипотонию:

- без нарушения мозгового кровообращения;
- с динамическим нарушением мозгового кровообращения.

Клинические проявления артериальной гипотонии. Снижение АД является ведущим облигатным симптомом для диагностики артериальной гипотонии.

Симптоматика первичной артериальной гипотонии у детей переменчива и многообразна. Больные предъявляют различные жалобы, которые могут быть представлены посистемно следующим образом.

Жалобы со стороны ЦНС: головные боли, снижение физической и умственной работоспособности, головокружения, эмоциональная лабильность, нарушения сна, вегетативные пароксизмы.

Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в области сердца, ощущения сердцебиений.

Жалобы со стороны ЖКТ: сниженный аппетит, боли в области эпигастрия и кишечника, несвязанные с приемом пищи, чувство тяжести в желудке, аэрофагия, рвота, тошнота, метеоризм, запоры.

Среди прочих жалоб отмечается непереносимость поездок на транспорте, длительный субфебрилитет, дыхательные пароксизмы, протекающие с ощущением нехватки воздуха, артралгии, миалгии.

Частота встречаемости тех или иных жалоб у детей и подростков с артериальной гипотонией также варьирует в широких пределах.

Наиболее часто встречаются:

- цефалгии (90%),
- повышенная утомляемость и слабость (70%),
- эмоциональная лабильность (72%).

В половине случаев имеют место:

- повышенная раздражительность (47%),
- снижение физической работоспособности (52%),

- головокружения-(44%),
- кардиалгии (37%).

Реже дети предъявляют жалобы на:

- снижение аппетита, боли в животе, диспепсические и дискинетические расстройства кишечника (22%),
- вегетативные пароксизмы (22%),
- субфебрилитет (18%),
- носовые кровотечения (12%),
- обморочные состояния (11%)
- миалгии (8%),
- артралгии (7%).

Несмотря на заметный полиморфизм симптоматики можно установить определенную закономерность клинической картины, в которой в каждом отдельном случае (в различных соотношениях) удастся выделить два основных симптомокомплекса, первый объединяет разнообразные функциональные соматовегетативные расстройства, а второй – симптоматику нервно-психического профиля.

Среди соматовегетативных синдромов можно выделить общеневротический, церебральный, сердечно-сосудистый и гастроэнтэральный, что обусловлено сдвигами нейровегетативной регуляции.

Отдельного описания заслуживают цефалгии у пациентов с артериальной гипотонией, не только потому, что это наиболее распространенная жалоба, но и потому, что с наибольшей яркостью отражает нарушения в сенсорной сфере. Характерной особенностью головных болей у детей с артериальной гипотонией является их «утреннее» проявление, они возникают нередко вскоре после просыпания, сопровождаются слабостью и недомоганием, что обозначается как симптом «утренней астении». Головные боли носят приступообразный, интенсивный, пульсирующий характер локализуются чаще в лобно-теменной области, реже в затылочной области. Боли усиливаются на первых уроках в школе, провоцируются изменением погодных условий, конфликтными ситуациями.

Болевые ощущения в животе встречаются почти в одной трети случаев. Характерны неотчетливые боли в эпи- и мезо-гастрии, несвязанные с приемом пищи, не имеющие постоянной локализации.

Изменения со стороны ЦНС характеризуются повышенной утомляемостью, слабостью, отсутствием бодрости даже после длительного сна, постоянной усталостью, резко усиливающейся в конце уроков, вялостью, апатией. Характерны суточные изменения в самочувствии. В большинстве случаев больные с артериальной гипотонией сразу после сна чувствуют себя вялыми, не отдохнувшими, через 1-1,5 часа самочувствие и настроение улучшаются, увеличивается работоспособность, но к 14-15 часам вновь появляется усталость.

Психическая истощаемость у таких детей проявляется ослаблением памяти, расстройством внимания, потерей способности к длительному напряжению, рассеянностью, снижением умственной работоспособности. Уменьшение физической работоспособности связано со снижением резервных возможностей симпатической нервной системы. Изменения со стороны ЦНС во многом объясняются нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения как его артериального, так и венозного звена.

Учитывая разнообразную клиническую картину, широкий диапазон количества и характера жалоб, целесообразно у детей с артериальной гипотонией выделять три варианта течения заболевания: тяжелое, средне-тяжелое и легкое течение (табл. 22.3).

В качестве критериев тяжести клинических проявлений артериальной гипотонии следует учитывать:

1. Уровень снижения АД, его стабильность или лабильность.
2. Интенсивность и продолжительность головных болей.
3. Наличие и частоту вегетативных пароксизмов.
4. Ортостатическую дизрегуляцию и обмороки.
5. Степень психо-физической дезадаптации.

Таблица 22.3. Характеристика клинических вариантов артериальной гипотонии в зависимости от тяжести

Симптом	Тяжелое течение	Среднетяжелое течение	Легкое течение
Стабильность артериальной гипотонии	Стабильная, бальная оценка АД за неделю от 50 до 70 баллов	Стабильная, бальная оценка АД за неделю от 40 до 50 баллов	Лабильная, бальная оценка АД за неделю от 20 до 40 баллов
Цефалгии	Интенсивные, резко снижающие работоспособность, продолжительность более 2 часов, возникают от ежедневных до 2-3 раз в неделю, возникают в первой половине дня, купируются только лекарственными препаратами, приводящие к дезадаптации Продолжительность от 2 до 3 часов	Умеренная интенсивность, ограничивающие работоспособность, длительностью до 2-х часов с частотой от 2-3 раз в неделю до ежедневных, возникают во второй половине дня, купируются лекарственными препаратами	Эпизодические, неинтенсивные, длительностью до 1 часа, купируются самостоятельно
Вегетативные пароксизмы	Вагоинсулярного или смешанного характера с частотой 1 раз в месяц	Вагоинсулярного или смешанного характера с частотой 1 раз в квартал	Отсутствуют
Ортостатическая дисрегуляция и обмороки	Головокружения, возникающие при перемене положения тела или длительном ортостазе. Обмороки ортостатического или вазовагального характера на фоне эмоционального напряжения	Кратковременные головокружения, ортостатического характера. В анамнезе редкие обмороки	Головокружения не характерны, обмороки отсутствуют
Дезадаптация	Выраженная, снижение физической и умственной работоспособности, ухудшение успеваемости, снижение социальных контактов	Частичная дезадаптация с умеренным снижением умственной и физической работоспособности улучшением после отдыха	Умеренное снижение физической работоспособности в конце дня

Для определения варианта течения артериальной гипотонии необходима оценка степени снижения АД и стабильности или лабильности этих изменений. Это важно не только с клинической

точки зрения, но и для дифференцированного подхода к тактике лечения, что имеет большое практическое значение. Объективно определить стабильный или лабильный характер течения артериальной гипотонии позволяет балльная оценка уровня АД в течение недели. АД измеряется трижды, ежедневно в течение 7 дней. При этом оценивается систолическое, диастолическое и пульсовое АД. Значения систолического и диастолического АД ниже 10 перцентиля кривой распределения этого показателя оцениваются 2 баллами, от 10 до 25 перцентиля — 1 баллом, выше 25 перцентиля — 0 баллов. Пульсовое АД ниже 30 мм рт. ст. — оценивается как 2 балла, от 30 до 40 мм рт. ст. — 1 балл. Подсчитывается сумма баллов за неделю.

О стабильном характере артериальной гипотонии свидетельствует сумма баллов более 40, о лабильном — менее 40. При тяжелом течении заболевания сумма баллов соответствует 50-70, при средне-тяжелом — 40-50, при легком — колеблется от 20 до 40.

Тяжелый вариант течения артериальной гипотонии характеризуется резким снижением качества жизни, что обусловлено очень плохим самочувствием больных. Количество предъявляемых детьми жалоб максимально. На первый план выходят частые интенсивные головные боли, резко снижающие адаптацию ребенка. Боли носят столь выраженный характер, что дети не могут продолжать обычную деятельность, играть, посещать школьные занятия, как правило, ложатся в постель. Выраженные цефалгии возникают уже в утренние часы, вскоре после просыпания и значительно усиливаются на первых уроках в школе. Частота возникновения болей варьирует от ежедневных до 2-3 раз в неделю, они купируются только анальгетиками. По характеру головные боли диффузные чаще монотонно давящие, реже пульсирующие, иногда мигренозного характера.

Головокружения возникают при перемене положения тела, переходе из горизонтального положения в вертикальное, при выполнении гимнастических упражнений. Провоцирующими моментами являются длительный ортостаз, душные помещения. В

ряде случаев головокружения сочетаются с вегетативными проявлениями ваготонической направленности в виде резкой бледности кожных покровов, холодного пота, нарушения зрения (пелена перед глазами, мелькание мушек), шума в ушах, тошноты, резкого падения АД.

Синкопальные или обморочные состояния являются частым клиническим симптомом при тяжелом течении артериальной гипотонии. Продолжительность обмороков варьирует от 30 секунд до 5-7 минут, часто с глубокой потерей сознания, но в отличие от неврогенных обмороков они не сопровождаются судорогами.

Пусковым моментом развития обмороков является психоэмоциональное напряжение, длительный ортостаз. Часто психоэмоциональное напряжение связано с реакцией страха при взятии крови, удалении зубов и других болезненных манипуляциях.

Вегетативные пароксизмы являются частым клиническим проявлением артериальной гипотонии, особенно при тяжелом варианте течения заболевания. В большинстве случаев они носят вагоинсулярный характер. Для них характерно резкое нарушение самочувствия, появление внезапной слабости, вялости, тошноты, слюнотечения, бледности кожных покровов с холодным липким потом, схваткообразные боли в животе, снижение АД, в ряде случаев компенсируемое возникновением тахикардии.

Снижение физической работоспособности характеризуется быстрой утомляемостью, потребностью в длительном отдыхе после занятий в школе или небольшой физической нагрузки. В ряде случаев из-за выраженного астенического синдрома дети отказываются посещать школу.

Снижение умственной работоспособности выражается в ухудшении памяти, способности концентрации внимания, быстрой отвлекаемости, рассеянности, замедлением ассоциативного мышления, что отрицательно сказывается на школьной успеваемости, требует большего времени для выполнения уроков.

Таким образом, для тяжелого варианта течения артериальной гипотонии характерна максимально выраженная социальная

дезадаптация. Выраженная ортостатическая дизрегуляция, стабильный характер снижения АД.

При *среднетяжелом варианте течения артериальной гипотонии* среди жалоб также преобладают головные боли. Однако по сравнению с тяжелым течением заболевания они менее интенсивные, возникают чаще во второй половине дня, продолжаются от 1 до 2-х часов, проходят после отдыха, реже требуют применения анальгетиков. Характерными симптомами являются головокружения, пресинкопальные или синкопальные состояния вазодепрессорного характера.

Часто дети предъявляют жалобы на неприятные ощущения или боли в области грудной клетки (кардиалгии). Боли преимущественно колющего реже давящего характера, варьируют по продолжительности от нескольких секунд до нескольких минут, возникают во второй половине дня, провоцируются эмоциональным перенапряжением. Как правило, данные ощущения отмечаются у детей с высоким уровнем тревоги, различными страхами.

Для *легкого варианта течения артериальной гипотонии* характерны жалобы психо-эмоционального характера: частая смена настроений, обидчивость, плаксивость, беспокойный сон, вспыльчивость. Часто имеют место кардиалгии. Головные боли носят неинтенсивный характер, возникают на фоне эмоционального перенапряжения. Головокружения, обмороки, вегетативные пароксизмы не отмечаются.

Таким образом, существует отчетливая взаимосвязь между стойкостью и степенью снижения АД и выраженностью ортостатической дизрегуляции, головных болей, психоэмоциональной и физической дезадаптацией.

Изменения сердечно-сосудистой системы при артериальной гипотонии минимальны и носят функциональный вагозависимый характер. Как правило, границы относительной сердечной тупости в пределах границ возрастной нормы, лишь в 25% случаев отмечается тенденция к расширению границ сердца влево. При аускультации возможно выявление приглушенности тонов

сердца, часто выслушивается третий тон, отмечается тенденция к брадикардии. Вышеперечисленные изменения со стороны сердца укладываются в понятие «ваготонического сердца», предложенное еще Зелениным.

Отсутствие структурных аномалий сердца при артериальной гипотонии верифицируется данными Эхо-КГ. Имеет место тенденция к увеличению показателей конечно-диастолического объема левого желудочка на уровне 75-95 перцентили, при этом значения конечно-систолического объема левого желудочка находятся в пределах нормальных значений, что отражает повышенную релаксационную способность миокарда. Последняя в сочетании с усилением контрактильной и насосной функции миокарда (высокие показатели фракции выброса и скорости циркулярного сокращения волокон) указывает на перестройку внутрисердечной гемодинамики, направленную на поддержание среднего гемодинамического давления.

На ЭКГ регистрируется синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, синдром ранней реполяризации. Брадикардия исчезает в вертикальном положении. Лекарственная проба с атропином устраняет атриовентрикулярную блокаду первой степени.

Следует подчеркнуть, что сочетание расширения границ сердца, умеренной приглушенности сердечных тонов, наличие третьего тона на верхушке, выраженной брадикардии, атриовентрикулярной блокады 1-й степени нередко является причиной гипердиагностики ревматизма, миокардита, синдрома слабости синусового узла. Однако результаты электро- и эхокардиографии позволяют исключить органический характер поражения сердца и указывают на функциональный ваготонический генез этих изменений.

Центральная гемодинамика при артериальной гипотонии может быть представлена как гиперкинетическим, так и эукинетическим и гипокинетическим типами кровообращения. Наиболее часто определяется *гиперкинетический тип* (69%), характеризую-

щийся высокими значениями минутного объема кровообращения. Наиболее часто этот тип встречается при тяжелом течении артериальной гипотонии, при этом отмечается максимально выраженное снижение общего периферического сосудистого сопротивления, что обусловлено низкими показателями среднего гемодинамического давления и подтверждает неадекватное соотношение внутрисердечных и сосудистых механизмов компенсации пониженного АД. Для среднетяжелого варианта характерен *гипокинетический тип*. Дети с лабильным течением артериальной гипотонии не имеют отличий от здоровых.

Изменения со стороны центральной нервной системы у детей с артериальной гипотонией характеризуются проявлениями негрубой церебральной недостаточности.

Так, при неврологическом осмотре можно выявить сочетание 5-7 микросимптомов, отражающих нарушения черепно-мозговой иннервации. К ним относятся слабость конвергенции, асимметрия оскала, нистагм при крайних отведениях глазных яблок, тремор век, парестезии, чувство «ползания мурашек», беспокойство рук в позе Ромберга, общая мышечная гипотония. Косвенными признаками перенесенной перинатальной энцефалопатии являются: беспокойство, частые срыгивания, тремор конечностей и подбородка.

Характерным является синдром внутричерепной гипертензии, которая подтверждается данными эхоэнцефалоскопии, краниографии, а также осмотром глазного дна.

Сочетание негрубой неврологической симптоматики, синдрома внутричерепной гипертензии у детей с первичной артериальной гипотонией указывает на наличие резидуально-органической церебральной недостаточности, выраженность которой максимальна при тяжелом течении артериальной гипотонии.

Для верификации неврологических изменений необходимо проведение электроэнцефалограммы (см. раздел диагностика).

Вегетативными проявлениями у детей с артериальной гипотонией являются симптомы, отражающие преобладание парасим-

патических влияний. Количество ваготонических симптомов в среднем составляет 17 признаков, тогда как у здоровых детей их количество не превышает 6. Наиболее часто встречаются следующие симптомы: мраморность кожных покровов, акроцианоз, стойкий красный дермографизм, повышенная потливость и зябкость, Ш тон на верхушке, склонность к пастозности тканей, непереносимость душных помещений, глубокий продолжительный сон, замедленный переход к бодрствованию, синусовая брадикардия, нарушение терморегуляции. Ваготоническая направленность исходного вегетативного тонуса верифицируется и данными кардиоинтервалографии. Индекс напряжения (ИН₁) Баевского, как правило, менее 30 условных единиц. Вегетативная реактивность при тяжелом течении артериальной гипотонии характеризуется недостаточностью симпатических влияний (асимпатикотоническая реактивность).

Наиболее простой и информативный метод оценки вегетативного обеспечения деятельности представляет КОП. При тяжелом течении артериальной гипотонии в 28% случаев встречается симпатикоастенический вариант КОП, характеризующийся резким падением систолического и диастолического АД на 4-5 минуте ортостаза. При этом у детей возникает головокружение, иногда вплоть до кратковременной потери сознания.

Возможны острые колебания состояния в виде пароксизмальных картин, отражающих вегетативные кризы. Вегетативные пароксизмы (вагоинсулярные, симпатoadреналовые и смешанные) рассматриваются как синдром соматовегетативной или психо-вегетативной дезинтеграции. При вагоинсулярных пароксизмах стремительно нарастает ощущение общей слабости, темноты перед глазами, затрудняется дыхание по типу ощущения «комка в горле», появляется шум в ушах, конечности холодные, резкая бледность, брадикардия, падение АД, потливость с последующей полиурией, возможна тошнота боли в животе.

Психоземotionalные и личностные особенности. Согласно современным представлениям вегето-сосудистая дистония рас-

считается как психовегетативный синдром, в происхождении которого большое значение имеет психо-эмоциональное напряжение и психологические особенности личности. В связи с чем, особое значение приобретает оценка микросоциальных условий способствующих формированию психотравмирующих ситуаций. Известно, что психотравмирующие ситуации в условиях личности с ограниченными возможностями психологической адаптации приобретают характер хронической психотравмы. В этой связи особую значимость приобретает подробный сбор сведений о возможных психотравмирующих ситуациях. При этом целесообразно получить представление, позволяющее оценить отношение ребенка к болезни, как она сказывается на его поведении, работоспособности, отношениях с товарищами, учителями. Необходимо собрать сведения о наиболее тяжелых событиях в жизни ребенка (тяжелые заболевания, потеря близких, длительная разлука) и уточнить реакцию на них со стороны ребенка. Для характеристики психологической атмосферы, в которой воспитывается ребенок, следует уточнить состав семьи, отношения между родителями, а также каждым из родителей и ребенком, частоту ссор и конфликтных ситуаций в семье, степень эмоционального контакта между родителями и детьми, стиль воспитания ребенка. Необходимо выяснить наличие вредных привычек у родителей.

При анализе частоты и характера психотравмирующих ситуаций у детей с артериальной гипотонией обращает внимание их высокая концентрация. Психотравмирующие ситуации (неполные семьи, тяжелые заболевания или смерть одного из родителей, алкоголизм, конфликтные ситуации в семье) наиболее часто встречаются при тяжелой форме артериальной гипотонии. Также источником психоэмоционального напряжения являются конфликты в микросоциальной сфере коммуникативные затруднения. Результаты психологического теста «незаконченных предложений» указывают, что для детей с артериальной гипотонией зонами конфликтов являются отношения с отцом, подростками противоположного пола, сверстниками. Для них характер-

ны страхи, опасения, неверие в свои силы, неудовлетворенность прошлым, пессимистическая оценка перспективы, повышенное чувство вины. Высокая концентрация межперсональных конфликтов указывает на состояние психологической социальной дезадаптации у детей с артериальной гипотонией.

Объективно оценить уровень тревожности, во многом определяющий интенсивность психовегетативного реагирования позволяет тест Спилбергера. Для детей с артериальной гипотонией характерен не только высокий уровень реактивной (ситуационной), но и личностной тревожности. В данной ситуации тревога является характерной психологической чертой личности, при этом дети склонны воспринимать широкий круг ситуаций как непосредственную угрозу для их благополучия и реагировать на них состоянием стресса, субъективно переживая эмоциональную напряженность, озабоченность, беспокойство.

Дети с артериальной гипотонией имеют ряд конституциональных и приобретенных особенностей личности, таких как интравертированность, эмоциональная нестабильность, меланхолический тип темперамента, высокий уровень личностной и реактивной тревоги, астенический тип реагирования, повышенная озабоченность состоянием своего здоровья. Низкий уровень мотивации на достижение цели, снижение энергетических ресурсов личности. Данные особенности в наибольшей степени свойственны детям с выраженной стабильной артериальной гипотонией.

Дети с выраженной психологической дезадаптацией должны быть осмотрены психиатром с целью выявления психопатологических расстройств. Установлено, что психопатологический симптомокомплекс представлен преимущественно функциональными нарушениями чувствительности – сенсорными расстройствами, проявляющимися многочисленными субъективными жалобами детей.

Психоэмоциональные нарушения полиморфны и вариабельны. На первый план выступают расстройства аффективной сферы. Они носят маскированный субклинический характер, что

затрудняет их выявление и правильную оценку. Имеют место трудности самоотчета ребенка, связанные с незрелостью его аутоидентификации, выраженной алекситимией (неспособность к вербализации собственных эмоций). При этом имеют место своеобразные формы психологической защиты с ярко выраженной способностью к вытеснению по примитивным истерическим механизмам, стремление к перенесению собственных проблем и конфликтов на окружающих и близких, незрелость личной сферы, в частности относительно узкий круг экспрессивно-выразительных форм проявлений аффекта. Все это способствует формированию стертых атипичных, редуцированных и маскированных форм аффективных расстройств. Эмоциональные нарушения чаще всего носят характер своеобразной дистимии, в которой преобладает аффект недовольства с переживанием чувства утраты бодрости, свежести, потери радости при слабо выраженной собственной угнетенности с неотчетливым душевным дискомфортом. В наиболее выраженных случаях ипохондрические переживания становятся ведущим фактором социальной дезадаптации, утяжеляют картину болезни и требуют специальной психо- и социокоррекционной работы.

Кратковременные потери сознания (синкопальные состояния), в основе которых лежит острая недостаточность кровообращения, связанная с несовершенством регуляции сосудистого тонуса, являются факультативным признаком артериальной гипотонии. Острая недостаточность кровообращения начинается с активной дилатации периферических, главным образом, мышечных сосудов. Основной гемодинамический эффект сводится к неспособности организма повысить минутный объем кровообращения адекватно величине падения общего периферического сопротивления, что приводит к выраженному снижению АД. По механизму развития обмороки носят вазодепрессорный характер.

Среди провоцирующих факторов и условий появления вазодепрессорного обморока чаще всего отмечаются афферентные реакции стрессового типа: испуг, тревога, страх, связанные

с неприятными известиями, несчастными случаями, подготовка или ожидание взятия крови или других медицинских процедур, при возникновении боли (сильной или незначительной). Наиболее часто обморок возникает при длительном стоянии ребенка в транспорте, очереди, а также при пребывании в душном помещении с последующей гипервентиляцией, которая является дополнительным провоцирующим фактором. Повышенная усталость, недосыпание, жаркая погода, лихорадка формируют предпосылки для реализации обморока.

Как правило, потери сознания предшествует отчетливый предсинкопальный период. Во время такого периода отмечают слабость, тошнота, звон в ушах, зевота, расширение зрачков, потемнение в глазах или головокружение, бледность кожных покровов, потоотделение. Возникновение этих симптомов связано с повышением активности вегетативной нервной системы, а именно с повышенной секрецией катехоламинов и антидиуретического гормона. Постепенно мышечная слабость увеличивается, темнеет в глазах, больной теряет равновесие и падает без сознания.

Во время бессознательного состояния отмечается появление медленных волн на ЭЭГ, синусовая брадикардия. Систолическое АД понижается обычно до 55-60 мм рт. ст., а среднее АД до 25 мм рт. ст. Кожа при этом остается бледной и холодной. Конъюнктивальные рефлексы часто отсутствуют. При создании больному горизонтального положения АД постепенно увеличивается. Некоторое время после обморока сохраняются гипотония, общая слабость, бледность кожи, потоотделение и тошнота. Попытка перехода в вертикальное положение может вызвать повторное резкое падение АД и повторения обморока. Кожа после окончания обморока влажная и теплая из-за развивающейся дилатации мелких сосудов.

Диагностическими критериями вазодепрессорного обморока являются:

- период предвестников;
- брадикардия и гипотония во время бессознательного состояния;

- теплая, влажная кожа после выхода из обморока;
- на ЭЭГ – медленные волны высокой амплитуды, сменяющиеся нормальным альфа-ритмом при выходе из обморока;
- отсутствие клинических и диагностических признаков заболеваний миокарда, врожденных и приобретенных пороков сердца, нарушений сердечного ритма, первичных заболеваний нервной системы;
- отсутствуют признаки повышения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, возможная связь с приемом медикаментов.

Диагностика артериальной гипотонии

При сборе анамнеза собираются сведения о наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям в семье, при этом необходимо уточнить возраст манифестации сердечно-сосудистой патологии у родственников. Анализируется течение беременности и родов с целью выявления возможной перинатальной патологии, особое внимание следует обратить на уровень АД у матери во время беременности. Следует помнить, что низкое АД у матери во время беременности способствует поражению ЦНС и создает предпосылки для формирования артериальной гипотонии у ребенка.

Необходимо выяснить наличие конфликтных ситуации в семье и школе, способствующих дебюту артериальной гипотонии, выясняются нарушения режимных моментов (недосыпание, нерегулярное, несбалансированное питание).

Следует оценить уровень физической активности, имеется ли гиподинамия или напротив повышенный уровень физической активности – занятия в спортивных секциях, что может привести к синдрому спортивного перенапряжения.

Суточное мониторирование АД позволяет верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине артериального давления.

При СМАД рассчитываются следующие параметры: средние значения АД (систолического, диастолического, среднего гемоди-

намического, пульсового) за сутки, день и ночь; индексы времени гипо- и гипертензии в разные периоды суток (день и ночь); вариабельность АД в виде стандартного отклонения, коэффициента вариации и суточного индекса. Средние значения АД (систолического, диастолического, среднего гемодинамического, пульсового) дают главное представление об уровне АД у больного.

Индекс времени гипо- и гипертензии позволяет оценить время снижения или повышения АД в течение суток. Этот показатель рассчитывается по проценту измерений, которые ниже или выше нормальных показателей АД за 24 часа или отдельно для каждого времени суток. Индекс времени гипотензии, превышающий 25% для систолического или диастолического АД, однозначно рассматривается как патологический. При лабильной форме артериальной гипотонии индекс времени колеблется от 25 до 50%, при стабильной форме – превышает 50%.

Суточный индекс дает представление о циркадной организации суточного профиля АД. Рассчитывается как разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины. Для детей с артериальной гипотонией более характерно наличие изменений суточного индекса по типу “over-dippers” (повышенное снижения АД в ночное время, суточный индекс более 20%).

В таблице 22.6 представлены параметры 5 перцентиля АД по данным суточного мониторирования у детей 13-15 лет

Таблица 22.6. Параметры 5 перцентиля АД по данным суточного мониторирования у детей 13-15 лет

Время	Девочки		Мальчики	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Сутки	87	45	94	49
День (8-22 часа)	96	53	98	55
Ночь (23-7 часов)	79	47	86	48

При артериальной гипотонии отсутствуют специфические изменения на ЭКГ. Однако характерными являются следующие изменения: синусовая брадикардия, миграция водителя ритма,

атриовентрикулярная блокада 1-й степени, синдром ранней реполяризации. Эти изменения отражают избыточные парасимпатические влияния в регуляции сердечно-сосудистой системы.

По данным Эхо-КГ структурных аномалий сердца при артериальной гипотонии не наблюдается. Имеет место тенденция к увеличению показателей конечно-диастолического объема левого желудочка на уровне 75-95 перцентили, при этом значения конечно-систолического объема левого желудочка находятся в пределах нормальных значений, что отражает повышенную релаксационную способность миокарда. Последняя в сочетании с усилением контрактильной и насосной функции миокарда (высокие показатели фракции выброса и скорости циркулярного сокращения волокон) указывает на перестройку внутрисердечной гемодинамики, направленную на поддержание среднего гемодинамического давления. Эхо-КГ подтверждает функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при артериальной гипотонии.

Тилт тест – пассивная КОП, состоит в изменении положении тела пациента из горизонтального в вертикальное, что позволяет смоделировать ситуацию возникновения синкопального состояния, постоянный мониторинг ЭКГ, АД и ЭЭГ позволяет определить механизм развития обморока. Проба выполняется с помощью поворотного стола, подъем головной части стола составляет 60 градусов. В норме при переходе пациента из горизонтального положения в вертикальное под действием гравитационных сил происходит депонирование крови в нижней части тела, снижается давление наполнения правых отделов сердца, что вызывает рефлексы: увеличивается симпатический ответ с артериолярной вазоконстрикцией и повышением сократительной способности миокарда. При нарушении ортостатической регуляции повышается кардиовегальный тонус и возникает выраженная артериолярная вазодилатация, что приводит к резкому снижению системного АД и/или резкой брадикардии, возможной остановке сердца с приступом потери сознания. Проводится

контроль следующих показателей: ЧСС; САД и ДАД; ударный объем сердца и минутный объем кровообращения, общее периферическое сосудистое сопротивление.

Согласно международной классификации вазовагальных состояний выделяют три варианта ответа на тилт тест: смешанный вариант, кардиоингибиторный вариант, вазодепрессорный вариант.

Вазодепрессорный вариант характеризуется резким внезапным развитием гипотензии, при нормальных показателях ЧСС. Этот вариант развития синкопального встречается наиболее часто у детей с артериальной гипотонией.

Смешанный вариант положительного ответа на тилт тест характеризуется адекватным возрастанием ЧСС и незначительным увеличением АД при проведении пробы. Развитию обморока предшествует гипотония (снижение систолического АД ниже 80 мм рт. ст.), а брадикардия (до 40 ударов в 1 мин, менее 10 секунд) присоединяется вторично. Причиной брадикардии является угнетение функции синусового узла, возникновение атриовентрикулярной блокады высокой степени, или синоатриальной блокады. В основе этих изменений лежит усиление парасимпатического тонуса.

Кардиоингибиторный вариант положительного ответа на тилт тест наиболее неблагоприятный и сопровождается возникновением острого жизнеугрожающего состояния, в связи с чем, должен вызывать серьезную тревогу врачей, что требует незамедлительного лечения. Главной причиной возникновения кардиоингибиторного варианта является остро возникающее нарушение проводимости в виде резкой брадикардии (снижение ЧСС до 40 уд\мин в течение не менее 10 секунд) или асистолии с длительностью пауз сердечного ритма не менее 3 секунд, при этом реакция АД не отклоняется от нормы. В основе возникновения кардиоингибиторного варианта лежит патологический рефлекс, приводящий к резкому повышению чувствительности вагуса и развитию брадикардии.

Проведение пробы с дозированной физической нагрузкой – *велозргометрия* (по методике PWC₁₇₀) позволяет оценить толерантность к физической нагрузке, а также охарактеризовать

гемодинамические сдвиги при обеспечении этой нагрузки. Велоэргометрия проводится по методике ступенеобразно возрастающей непрерывной физической нагрузки. Начальная мощность первой ступени физическая нагрузка составляет 0,5 Вт/кг, вторая ступень – 1 Вт/кг и третья ступень – 1,5 Вт/кг. Продолжительность каждой ступени 3 минуты. Проба прекращается по достижении ЧСС 170 в минуту, либо до появления клинических признаков неадекватной переносимости физической нагрузки.

Снижение ДАД ниже 30 мм рт. ст. рассматривается как гипотензивная реакция гемодинамики. Повышение АД выше 170/90 мм рт. ст. рассматривается как гипертензивная реакция гемодинамики.

При артериальной гипотонии достоверно снижается мощность субмаксимальной выполненной нагрузки (PWC_{170}) и общий объем выполненной работы (A). Индекс эффективности работы сердца (ИЭРС) дает представление о мощности субмаксимальной нагрузки с учетом ее гемодинамического обеспечения, являясь интегральным показателем толерантности к физической нагрузке.

$$\text{ИЭРС} = W_n : \text{ДПн} \times S,$$

где W – мощность последней ступени нагрузки (кгм/мин), ДПн – двойное произведение на высоте нагрузки – произведение ЧСС и САД на высоте нагрузки деленное на 100 (усл.ед.); S – поверхность тела (в м^2).

Показатель энергозатрат (ПЭ) дает представление о расходе энергии организмом на единицу выполненной работы.

$$\text{ПЭ} = \text{ДПн} \times 100 : A \times S,$$

где ДПн – двойное произведение на высоте нагрузки; A – общая выполненная работа за время нагрузочной пробы (кгм); S – поверхность тела (в м^2).

Этот показатель значительно снижен у детей с артериальной гипотонией. Эти изменения выражены максимально при стабильной артериальной гипотонии. Обеспечение выполнения физической нагрузки при артериальной гипотонии происходит

преимущественно за счет тахикардии, что отражает активизацию хронотропных механизмов.

Реоэнцефалография позволяет оценить состояние сосудистого тонуса при артериальной гипотонии. Сосудистые изменения при гипотонии лишены какой-то специфичности, а лишь конечным результатом изменений условий гемоциркуляции. Изменения сосудистого тонуса переменны. Возможно как снижение сосудистого тонуса (25%), так и его повышение (44%), в остальных случаях тонус не изменен. Гиперволемиа встречается в 75% случаев, гиповолемиа – только в 9%. Повышение сосудистого тонуса обусловлено результатом включения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Как правило, повышение артериолярного сосудистого тонуса сочетается с нарушением венозного тонуса. Повышение венозного тонуса, а тем более его снижение приводит к затруднению венозного оттока из полости черепа, следствием чего является возбуждение барорецепторов венозных синусов.

Реоэнцефалография позволяет выявить нарушения венозного оттока. Об этом свидетельствует изменение формы реографической кривой в виде появления добавочного зубца в восходящей части волны, растянутой части нисходящего колена кривой с высоким диастолическим зубцом и систолодиастолическим плато, появлением двух или трех постсистолических волн.

Электроэнцефалограммы у детей с гипотонией характеризуются нерегулярным альфа-ритмом, преимущественно средне- и низкоамплитудным 36% и 43%, соответственно, непостоянная межполушарная асимметрия по амплитуде альфа-ритма регистрируется в 40% случаев. Дизритмические изменения биоэлектрической активности мозга (частая смена ритма по амплитуде и частоте, недостаточная модуляция альфа-ритма в покое) умеренного и выраженного характера отмечаются в 40 и 23% случаев. Стволовые знаки, представленные билатерально-синхронными разрядами q и g волн средней амплитуды встречаются у детей с артериальной гипотонией. Дети с тяжелым течением артериальной гипотонии имеют более выраженные изменения биоэлектрической активно-

сти мозга, свидетельствующие о снижении функционального состояния мозга с повышенной возбудимостью корковых нейронов.

По данным *эхоэнцефалоскопии* у детей с артериальной гипотонией отмечается расширение боковых желудочков, расширение III желудочка (20%), увеличение эхо-пульсации свыше 35%.

По данным *краниографии* признаками гипертензионного синдрома являются усиление пальцевых вдавлений по своду черепа, увеличение выраженности сосудистого рисунка, расширение вен. Данные изменения выявляются в 1/3 случаев преимущественно при тяжелом течении артериальной гипотонии. При осмотре окулистом в 80% случаев выявляются изменения на глазном дне в виде расширения и полнокровия вен сетчатки, отеков по ходу сосудов.

Определение функционального состояния вегетативной нервной системы включает оценку исходного вегетативного тонуса по клиническим таблицам, в которых учитывается количество симпатических и парасимпатических признаков (табл. 22.7), определение вегетативной реактивности по данным кардиоинтервалографии, проводимой в горизонтальном и вертикальном положении с расчетом индекса напряжения Р.М. Баевского (табл. 22.8) и вегетативного обеспечения деятельности (активная КОП). Для детей с артериальной гипотонией наиболее характерным является симпатикоастенический тип, отражающий ортостатическую гипотонию или асимпатикотонический.

Таблица 22.7. Клиническая характеристика исходного вегетативного тонуса

Симптом	Симпатический признак	Парасимпатический признак
Цвет кожи	Бледный	—
Диффузная мраморность кожи	Нехарактерно	Характерно
Потоотделение	Снижено	Повышено
Сальность кожи	Не характерно	Нехарактерна
Дермографизм	Белый	Красный, разлитой
Температура при ОРВИ	Выше 38	Склонность к пониженной
Аппетит	Повышен	Снижен
Масса тела	Снижена	Повышена

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Склонность к отекам	Не характерно	Характерно
Аллергические реакции	Не характерно	Характерно
Ощущения зябкости	Не характерно	Характерно
ЧСС	Тахикардия	Брадикардия
Систолическое АД	Повышено	Снижено
Диастолическое АД	Повышено	Снижено
Плохая переносимость транспорта	Не характерно	Характерно
Плохая переносимость изменений погоды	Нехарактерно	Характерно
Плохая переносимость душных помещений	Нехарактерно	Характерно
III тон на верхушке сердца	Нехарактерно	Характерно
Вегетативные пароксизмы	Симпатико-адреналовые	Вагоинсулярные
Сон	Беспокойный, затрудненное засыпание	Глубокий, продолжительный, замедлен переход к бодрствованию
Вестибулопатии	Не характерно	Характерно
Головокружения	Не характерно	Характерно
Частота мочеиспускания	Повышена	Снижена
Жалобы на нехватку воздуха, «вздохи»	Нехарактерно	Характерно
Психическая активность	Повышена	Снижена
Физическая активность	Повышена	Снижена
ЭКГ	Тахикардия	Брадикардия
ЭКГ, Р зубец ,второе отведение	Высокий	—
ИН ₁ по данным кардиоинтервалографии	Более 90 усл. ед.	Менее 30 усл. ед.
ЭКГ, Т зубец в левых грудных отведениях	Уплощенный	Высокий
Синусовая аритмия	Нехарактерно	Характерно

Таблица 22.8. Критерии оценки вегетативной реактивности по данным кардиоинтервалографии на фоне клиноортостатической пробы

Исходный вегетативный тонус	ИН ₁ (усл. ед)	Вегетативная реактивность		
		Нормальная	Гиперсимпатикотоническая	Асимпатикотоническая
Ваготония	< 30	1,6-3,2	более 3,2	<1,6
Эйтония	31-60	1,3-3,2	> 2,5	<1,3
	61-90	1,0-2,0	> 2,0	<1,0
Симпатикотония	> 90	0,7-1,6	> 1,6	<0,7

Вегетативные пробы.

Массаж каротидного синуса (шейный вегетативный рефлекс Чермака-Геринга) позволяет выявить выраженную брадикардию и артериальную гипотонию. Проба проводится в горизонтальном положении больного, проводится массаж в области верхней трети грудино-ключично-сосковой мышцы, несколько ниже угла нижней челюсти. Ведется непрерывный контроль ЭКГ, АД. За норму принимается замедление пульса на 12-15 ударов, снижение АД на 10 мм рт. ст., замедление частоты дыхания. Патологическими вариантами являются внезапное и существенное замедление ЧСС без падения АД (вазо-кардиальный тип), выраженное падение АД без замедления пульса (депрессорный тип); головокружение или обморочное состояние (церебральный тип).

Глазо-сердечный рефлекс (Ашнера-Даньини). В горизонтальном положении, после 15 минутного отдыха проводится мягкое давление на глазные яблоки до появления легкого болевого ощущения. Через 15 секунд от начала давления проводят запись ЭКГ. В норме ЧСС уменьшается на 10-15 ударов в минуту. При избыточной ваготонии массаж глазных яблок позволяет выявить резкую брадикардию с ЧСС до 30 в минуту, артериальную гипотонию, клинически проявляемую и головокружением и потерей сознания.

Симптоматическая гипотония

Клинические проявления симптоматической гипотонии определяются природой основного заболевания. Стойкое снижение АД при различных соматических заболеваниях сопровождается возникновением сходных субъективных и объективных симптомов, аналогичных таковым при первичной артериальной гипотонии. Симптоматическая артериальная гипотония встречается при следующих заболеваниях:

1. Заболевания сердечно-сосудистой системы:
 - Врожденная или приобретенная недостаточность аортального клапана;
 - Дилатационная кардиомиопатия;
 - Гипертрофическая кардиомиопатия;

- Экссудативный перикардит;
 - Миокардит.
2. Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).
 3. Заболевания органов дыхания (туберкулез, хроническая пневмония, бронхиальная астма).
 4. Заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, гипопаратиреоз, аддисонизм, сахарный диабет).
 5. Заболевания почек (нефрит с потерей соли, несахарный диабет, эконефропатия, состояние хронического гемодиализа).
 6. Заболевания ЦНС (психические заболевания, посткоматозная гипотония, церебральные инфаркты, энцефалопатии, болезнь Паркинсона, гидроцефалия).
 7. Медикаментозная (передозировка антидепрессантов, иАПФ, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, атропиноподобных препаратов, антигистаминных препаратов).

Лечение артериальной гипотонии

Немедикаментозные методы лечения артериальной гипотонии включают:

1. Нормализацию режима дня:
 - сон не менее 9 часов в сутки, с возвышенным изголовьем, что стимулирует образование прессорных аминов;
 - ежедневное пребывание на свежем воздухе не менее 2-х часов;
 - следует избегать приема горячих ванн, гипервентиляции, длительного пребывания на солнце;
 - утрення гимнастика с последующими водными процедурами: контрастный и веерный душ в утренние часы.
2. Занятия динамическими видами спорта:
 - коньки, лыжи, велосипед, бег в медленном темпе, бы-

страя ходьба, ритмическая гимнастика, танцы, плавание, теннис.

3. Общий массаж, массаж воротниковой зоны, кистей рук массаж икроножных мышц, стоп волосяными щетками
4. Диета целесообразно включение тонизирующих чая или кофе.
5. Мочегонные травы (брусничный лист, толокнянка, березовые почки). Травы назначаются последовательно 1 курс в течение 1 месяца в квартал.

Физиотерапия. Применяют процедуры, обладающие стимулирующим действием:

1. Электрофорез по Вермелю:
 - с раствором 4% сульфата магния;
 - с 5% раствором бромистого натрия;
 - кофеин-электрофорез;
 - бром-кофеин-электрофорез;
 - электрофорез с мезатоном (используют при головокружениях, обмороках и ортостатических расстройствах);
 - эфедрин и адреналин электрофорез на шейные симпатические узлы (применяют при упорных цефалгиях).
2. Электросон с частотой 10 гЦ.
3. Иглорефлексотерапия.

Водные процедуры направлены на нормализацию сосудистого тонуса: солено-хвойные, шалфейные, минеральные ванны, душ Шарко, веерный, циркулярный душ. Можно ограничиться одной из выше перечисленных процедур или применить 2 последовательно.

Обязательным следует считать выяснение источников психоэмоционального напряжения с рекомендациями рационального поведения для устранения конфликтов в семье и школе. Хроническое психоэмоциональное напряжение является ведущим патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии. Проведение психологической коррекции способствует устранению или уменьшению психоэмоционального напряже-

ния, что сопровождается нормализацией функционального состояния систем адаптации: гуморальной и вегетативной.

При неэффективности нормализации режима дня и немедикаментозных методов лечения артериальной гипотонии показано назначение базисной терапии. Медикаментозная коррекция артериальной гипотонии должна проводиться дифференцированно с учетом выраженности клинических проявлений артериальной гипотонии, при этом используются следующие группы препаратов:

1. Стимуляторы центральной нервной системы.
2. Транквилизаторы активирующего действия.
3. Антидепрессанты.
4. Ноотропные препараты.
5. Препараты, улучшающие мозговую гемодинамику и микроциркуляцию.
6. Холинолитики.
7. Биогенные стимуляторы.
8. Мочегонные.
9. Препараты, улучшающие тканевой обмен.

Стимуляторы центральной нервной системы. Показаниями для назначения стимулирующей терапии являются выраженный астенический синдром, сопровождающийся головными болями головокружениями, ортостатической дизрегуляцией, обмороками.

Гутрон (Gutron) – α -адреномиметик. Действующее вещество мидодрин представляет собой транспортную и защищенную форму для субстанции 1-2,5-диметоксифенила, которая оказывает прямое альфа-симпатомиметическое действие. Это вызывает повышение тонуса сосудов, что в свою очередь увеличивает периферическое сопротивление в артериальном круге кровообращения, повышает АД и препятствует застою в венозном круге при ортостатических нарушениях. Препарат не оказывает влияния на деятельность сердца, однако возможно рефлекторное уменьшение ЧСС, не вызывает увеличения возбудимости ЦНС. Выпускается в таблетках (2,5 мг и 5 мг *мидодрина гидрохлорид*) и в 1% растворе (по 10, 20, 25

мл во флаконах, в 1 мл содержится 10 мг мидодрина гидрохлорида). Режим дозирования детям старше 12 лет по 7 капель 2 раза в день, или 1 таблетка 2 раза в день утром и вечером, детям младшего возраста доза корригируется в зависимости от массы ребенка.

Растительные адаптогены оказывают более мягкое стимулирующее влияние на ЦНС. К ним относятся *настойки лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка*. Эти препараты оказывают возбуждающее действие на ЦНС, симулируют сердечно-сосудистую систему, устраняют умственное и физическое переутомление, повышенную сонливость, повышают АД. Настойка лимонника, женьшеня, элеутерококка назначаются до еды по 1 капле на год жизни 2 раза в день (утро, день), заманихи, аралии по 2 капле на год жизни 2 раза (утро, день).

Транквилизаторы. Показанием для назначения транквилизаторов являются выраженные невротические проявления, состояния эмоциональной напряженности, тревоги, страха, ипохондрический фон настроения. Предпочтение отдается транквилизаторам активирующего действия (грандаксин, триоксазин).

Грандаксин (Grandaxin) — транквилизатор, активирующего действия, 1 таблетка содержит 50 мг тофизопама. Получен в результате модификации таблетки диазепама. Вызывает анксиолитический эффект, не сопровождающийся выраженным седативным, миорелаксирующим и противосудорожным действием. Является психовегетативным регулятором. Обладает умеренной стимулирующей активностью, относится к дневным транквилизаторам. Назначается по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Триоксазин (Triooxazin). Оказывает умеренное активирующее действие, сочетающееся с активацией и некоторым повышением настроения без сонливости интеллектуальной заторможенности. Применяют при невротических расстройствах с преобладанием гипостенических проявлений. Назначается по 1/4-1/2-1 таблетке. 1 таблетка содержит 300 мг препарата.

Ноотропные препараты и ГАМКергические вещества. Снижение памяти, наличие церебральной недостаточности, незрелости

церебральных структур по данным ЭЭГ является показанием для назначения препаратов этой группы. Ноотропы оказывают прямое активирующее влияние на интегративные механизмы мозга, стимулируют обучение, улучшают память и умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям, улучшающие кортико-субкортикальные связи. Препараты назначаются поочередно.

Ноотропил (Nootropil) или **пирацетам** (Piracetanum). По химической структуре имеет сходство с гамма-аминомасляной кислотой. Оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровоснабжение мозга, улучшает интегративную деятельность мозга, способствует консолидации памяти облегчает процесс обучения. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает обменный кровоток в ишемизированных участках мозга. Улучшение энергетических процессов под влиянием пирацетама приводит к повышению устойчивости тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях. Назначается по 1 капсуле 3 раза в день. 1 капсула содержит 0,2 или 0,4 г препарата.

Аминалон (Aminalonnum). γ -Аминомасляная кислота активизирует энергетические процессы, повышает дыхательную активность тканей головного мозга, улучшает мышление и память, оказывает мягкое психостимулирующее действие, ослабляет вестибулярные расстройства. Эффективен при эндогенных депрессиях с преобладанием астеноипохондрических явлений. 1 таблетка содержит 0,25 г препарата, назначается по 1 таблетке 3 раза в день (до еды). Курс лечения варьирует от 4 недель до 2 месяцев.

Фенибут (Phenibutum). Обладает транквилизирующей активностью, уменьшает напряжение, тревогу, страх, улучшает сон. Применяется при выраженной невротизации личности, противосудорожной активностью не обладает. 1 таблетка содержит 0,25 г препарата, назначается по 1 таблетке 3 раза в день (до еды). Курс лечения варьирует от 4 недель до 2 месяцев.

Пиридитол (Pyriditolum) или **энцефабол**. Активирует метаболические процессы в ЦНС, снижает избыточное образование молочной кислоты, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Применяют при неглубоких депрессиях, астенических состояниях, мигрени, неврозоподобных расстройствах. Следует подчеркнуть, что может вызывать психомоторное возбуждение, нарушение сна, раздражительность, противопоказан при повышенной судорожной готовности. 1 таблетка содержит 0,05 г или 0,1 г препарата, назначается по 1 таблетке 2 раза в день (через 30 минут после еды). Курс лечения варьирует от 2 недель до 3 месяцев.

Церебролизин (Cerebrolysinum). Концентрат, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, способствует повышению энергетического метаболизма мозга, обладает нейропротекторным действием, предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии, оказывает положительное влияние при нарушениях познавательной деятельности, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведения информации, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций. Выпускается в ампулах по 1 мл. Назначается ежедневно внутримышечно N 10, курс повторяют через 3 месяца.

Антихолинергические вещества. Беллатаминал (Tab. Bellataminallum). Таблетка покрыта оболочкой, содержит фенобарбитала 20 мг, эрготамина тартрата 0,3 мг, суммы алколоидов красавки 0,1 мг. Уменьшает возбудимость центральных и периферических адренергических и холинергических систем организма. Оказывает успокаивающее действие на ЦНС. Аналогичное действие оказывает **белласпон** (Tab. Bellaspon). Назначается по 1 таблетке 2-3 раза в день после еды.

Биогенные стимуляторы. Экстракт алоэ жидкий для инъекций (Extr. Alos fluidium pro injectionibus). Ампулы по 1 мл вводят подкожно или внутримышечно. Возможно сочетание с витамином В₁.

Препараты, улучшающие мозговую гемодинамику и микроциркуляцию. Оксибрал (oxybral) или Винкамин (Vincamine). Алкалоид растения барвинка малого. Препарат улучшает мозговое кровообращение, увеличивает мозговой кровоток и утилизацию кислорода тканями мозга, снижает и стабилизирует сопротивление мозгового сосудистого русла. Повышает умственную работоспособность, улучшает память. Назначается по 10 мг 1 раз в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний занимает приоритетное положение в медицинской науке и практическом здравоохранении. Она переросла узко медицинские рамки и стала общегосударственной задачей.

В последние годы внимание педиатров и кардиологов привлекает проблема артериальной гипотонии, что обусловлено высокой распространенностью этой патологии, многочисленными полисистемными жалобами детей, что приводит к резкому ухудшению качества жизни за счет снижения физической и умственной работоспособности. Первичная артериальная гипотония является мультифакториальным заболеванием, в возникновении которого большую роль играет наследственная предрасположенность к пониженному АД. Недостаточно изученными остаются эндогенные и экзогенные факторы, способствующие реализации наследственной предрасположенности. Несомненно, значение конституциональных и нейроэндокринных факторов, особенно центральной гемодинамики. В последние годы все большее количество исследователей рассматривают артериальную гипотонию в аспекте нейровегетативных нарушений.

Представленный анализ феноменологии синдрома первичной артериальной гипотонии у детей и подростков показывает, что при всей его полисимптомности речь идет о целостном патологическом состоянии, в котором тесно переплетаются функциональные, соматовегетативные и психопатологические рас-

стройства, которые в совокупности можно рассматривать как гипотензивный вариант психовегетативного синдрома, принимая артериальную гипотонию в качестве облигатного диагностического признака.

Для тяжелого варианта течения артериальной гипотонии характерна максимально выраженная социальная дезадаптация, ортостатическая дизрегуляция, стабильный характер снижения АД, максимально выраженные изменения со стороны ЦНС, снижение физической работоспособности. Вышеизложенное позволяет относить этот вариант течения артериальной гипотонии к гипотонической болезни.

Лечение артериальной гипотонии основывается на целесообразном сочетании вегетотропной, психотропной терапии в комплексе с психотерапевтическими и социотерапевтическими воздействиями, конкретные соотношения которых должны вытекать из синдромального варианта заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахметжанова Х.М. Характеристика вариантов первичной артериальной гипотензии у детей и ее значение как фактора риска ишемической болезни сердца. Автореф.дис..... канд. Мед. наук. М. 1988;26.*
2. *Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. М.: Медицина 1987; 2.*
3. *Гембицкий Е.В. Нейроциркуляторная гипотония и гипотонические состояния. Руководство по кардиологии М.: Медицина 1982; 4; 101-118.*
4. *Леонтьева И.В. Артериальная гипотония у детей и подростков. Лекция для врачей. Приложение к Рос.вестн.перинат.педиатр. М. 2002;63.*
5. *Леонтьева И.В. Синкопальные состояния у детей и подростков. Приложение к Рос.вестн.перинат.педиатр. М. 2005;63.*
6. *Леонтьева И.В., Белоконь Н.А. Маркеры риска развития гипо- и гипертонической болезни и детей с артериальной гипотонией. Вопр.охран. матер.детства 1991;3;23-28.*

Глава 23. БЕССИМПТОМНЫЙ ФЕНОМЕН ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА У ДЕТЕЙ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

*Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта** (ВПВ) встречается достаточно часто, его распространенность достигает 0,2-0,4% в общей популяции [2,29,35]. При этом у лиц мужского пола синдром встречается чаще, также как и множественные дополнительные проводящие пути. Своевременная диагностика и выявление групп риска по развитию синдрома ВПВ чрезвычайно важная клиническая задача, так как данная аритмия относится к разряду потенциально опасных, может приводить к развитию тяжелых нарушений ритма сердца и даже к внезапной сердечной смерти (ВСС). Ребенок с ВПВ, так же как и больные с наследственным синдромом удлиненного интервала QT, с синдромом Бругада, с аритмогенной дисплазией правого желудочка имеет характерные электрофизиологические особенности, отражающиеся в специфическом электрокардиографическом фенотипе и повышенный риск ВСС. Знание электрокардиографических признаков ВПВ важно для дифференциальной диагностики данного феномена с такими состояниями, как инфаркт миокарда, кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка.

Синдром ВПВ представляет собой врожденную аномалию строения проводящей системы сердца, ведущую к развитию суправентрикулярной тахикардии по механизму риентри с участием дополнительных предсердно-желудочковых проводящих путей. Особенность данной электрофизиологической ситуации заключается в том, что возбуждение от предсердий к желудочкам идет в обход атриовентрикулярного (АВ) узла, который в норме обеспечивает «защиту» желудочков сердца от потенциально опасной в плане развития желудочковых аритмий сверхчастой стимуляции. Эта защита обеспечивается так называемой «филь-

* Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта является наиболее распространенным вариантом синдрома предвозбуждения желудочков, к которым также относятся синдром Лауна-Ганонга-Левина (синдром CLC-Клерка — Леви — Кристеско) и предвозбуждение по тракту Махейма.

трацией» проведения на желудочки в АВ-узле при высокой частоте предсердного ритма с развитием АВ-задержки (АВ-блокад). Дополнительный путь при определенных условиях может проводить на желудочки предсердные ритмы высокой частоты (200–300 в минуту), как например, при фибрилляции и трепетании предсердий. Такая частота ритма может индуцировать развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Наличие в сердце дополнительных проводящих путей не обязательно ассоциируется с развитием атриовентрикулярной риентри тахикардии.

Желудочковая преэкситация (предвозбуждение) может существовать в виде феномена, когда проведение по дополнительному АВ-соединению не служит основой для механизма риентри. В этом случае проводящий электрическое возбуждение по миокарду антеградно (от предсердий к желудочкам) дополнительный пучок изменяет нормальную последовательность охвата электрическим возбуждением миокарда желудочков в соответствии со своей анатомией (правосторонние и левосторонние пучки различных локализаций). В случаях феномена ВПВ клиническая ситуация может стать жизнеугрожающей при относительно коротком (менее 240 мс) рефрактерном периоде дополнительного АВ-соединения, когда имеет место вероятность проведения сверхчастых предсердных импульсов на желудочки в обход АВ-узла.

Как феномен ВПВ, так и связанные с ним аритмии, могут быть выявлены в любом возрасте, хотя они чаще встречаются у молодых людей без сопутствующих органических заболеваний сердца. Имеются наблюдения, что распространенность данного феномена (синдрома) уменьшается с возрастом в связи с утратой миокардом способности к предвозбуждению. Аритмии при синдроме ВПВ наиболее часто манифестируют в детском возрасте, провоцируются физической или эмоциональной нагрузками и могут вызывать нарушения гемодинамики, синкопальные состояния, запускать фибрилляцию желудочков и приводить к ВСС.

Вопреки распространенному мнению о том, что прогноз у детей с феноменом ВПВ достаточно благоприятен, для большинства

пациентов наличие дополнительных атриовентрикулярных путей проведения в сердце, тем не менее, несет риск внезапной сердечной смерти. Это диктует необходимость тщательного обследования и учета всех возможных факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий, особенно у детей, занимающихся профессиональным или соревновательным спортом. Феномен ВПВ отличается от других «ЭКГ-аномалий» возможностью *полного излечения* с помощью интервенционной высокоэффективной процедуры катетерной абляции. В то же время не стоит забывать, что, хотя оперативное вмешательство и является эффективным, оно, как и любое другое интервенционное вмешательство, может быть сопряжено с определенным риском, что оставляет возможность выбора выжидательной или интервенционной тактики лечения.

Общая характеристика синдрома/феномена ВПВ. Синдром ВПВ был впервые описан 80 лет назад у молодых людей с приступами наджелудочковой тахикардии и необычной формой ЭКГ [47].

В настоящее время ЭКГ-феномен ВПВ хорошо изучен – это врожденная аномалия строения проводящей системы сердца в виде дополнительного аномального пучка (или нескольких пучков, один из которых, функционирующий наиболее часто, носит название пучка Кента) между предсердиями и желудочками (дополнительное предсердно-желудочковое соединение – ДПЖС). Такие пучки, или дополнительные проводящие пути, способны с высокой скоростью, быстро проводить импульсы из предсердия в желудочки (существенно быстрее, чем эти импульсы проходят по нормальной проводящей системе сердца, возбуждая желудочки после прохождения через АВ-узел). Импульс распространяется по миокарду желудочков не через пучок Гиса, а через дополнительный проводящий путь. Преждевременное возбуждение желудочков проявляется на ЭКГ укорочением интервала PR ($PR \leq 0,12$ с) и своеобразным расширением желудочкового комплекса ($QRS \geq 0,12$ с), похожим на блокаду правой или левой ножки пучка Гиса (в зависимости от анатомической локализации дополнительного пучка АВ-проведения), с расщеплением начальной части желудочкового комплекса в виде дельта волны (Δ -волны).

Поскольку при манифестном феномене ВПВ рефрактерный период ДПЖС короче, чем рефрактерный период АВ-узла, дополнительный путь проводит импульс из предсердия в желудочки быстрее, чем АВ-узел. В случае развития предсердной тахикардии, и, что еще вероятнее – при развитии эпизодов трепетания-фибрилляции предсердий. При трепетании с частотой сокращений предсердий около 300 уд/мин или фибрилляции предсердий с частотой около 350 уд/мин дополнительный пучок может осуществлять проведение импульсов на желудочки в соотношении 1:1, что приводит к сокращению желудочков с частотой 300-350 уд/мин. Настолько быстрая желудочковая тахикардия чрезвычайно опасна и может вызывать нарушения гемодинамики, сопровождаться синкопальными состояниями, а также запускать фибрилляцию желудочков (ФЖ), которая является ведущей причиной внезапной сердечной смерти.

Распространенность и заболеваемость. Феномен ВПВ достаточно широко распространен и встречается в общей популяции с частотой 2-4 на 1000 населения или 0,2-0,4% [2,29,35]. Частота впервые выявленных случаев синдрома ВПВ составляет приблизительно 4 на 100 000 населения в год. Чаще всего синдром обнаруживается у детей и лиц молодого возраста [20,29]. По результатам недавно опубликованного исследования, проведенного среди 432 166 школьников, распространенность синдрома ВПВ составляет 0,07-0,14% [11]. По данным другого исследования [41] распространенность синдрома ВПВ у детей составила 0,5%, т.е. 5 на 1000 или 1 на 200 детей, направленных на кардиологическое обследование.

Распространенность синдрома прогрессивно уменьшается с возрастом в связи с утратой способности к предвозбуждению миокарда желудочков примерно у четверти пациентов по прошествии 10 лет. У 10% пациентов с латентными дополнительными проводящими путями через 10 лет эти пучки также утрачивают способность к ретроградному проведению импульса от желудочков к предсердиям. Описаны случаи полного спонтанного исчезновения ЭКГ-признаков феномена ВПВ.

Большинство детей с феноменом ВПВ не имеют жалоб и каких-либо структурных изменений в сердце, однако у некоторых феномен ВПВ развивается на фоне ВПС. Частота сочетания синдрома/феномена ВПВ с ВПС достигает 20%. Преимущественно имеет место сочетание феномена ВПВ с аномалией Эбштейна и с корригированной транспозицией магистральных артерий. Другие врожденные заболевания сердца, ассоциированные с синдромом/феноменом ВПВ, включают дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию, стеноз и коарктацию аорты, ПМК, аневризму межпредсердной перегородки в области овальной ямки, атриовентрикулярный канал, открытый артериальный проток, подклапанный стеноз аорты и двойное отхождение сосудов от правого желудочка [39].

Генетическая основа синдрома ВПВ. Предполагается, что синдром ВПВ имеет генетическую основу, поскольку около 4% пациентов с данным синдромом имеют ближайших родственников с тем же заболеванием. Описаны мутации в гене PRKAG2, ассоциированные с синдромом ВПВ [18,46].

Однако большинство случаев синдрома ВПВ являются спорадическими. Синдром может быть унаследован вместе с другими сердечными и внесердечными заболеваниями, такими как семейный атеросклероз, семейная гипертрофическая кардиомиопатия, семейный гипокалиемический периодический паралич (синдром Вестфаля), туберозный склероз. Описаны наблюдения синдрома ВПВ при гликогенозах, таких как болезни Помпе и Данона [18,46].

Выявление синдрома/феномена ВПВ, влияние возраста и пола на развитие синдрома. Дополнительный проводящий путь, который служит субстратом для развития синдрома ВПВ, является врожденным. Выявление способности к предвозбуждению желудочков в каждом конкретном случае зависит от множества условий, основными из которых являются жалобы на внезапно развивающиеся и также внезапно прекращающиеся сердцебиения, а также возможность регистрации феномена предвозбуждения на обычной ЭКГ. Диспансеризация с проведением ЭКГ позволяет выявить только

достаточно стойкие доступные для эпизодической регистрации феномены предвозбуждения (постоянный или интермиттирующий-преходящий). Если дополнительный путь проводит только ретроградно, то есть феномен ВПВ является «скрытым», зарегистрировать его на ЭКГ вне приступа тахикардии невозможно. Как правило, подавляющее большинство больных обращается с жалобами на сердцебиения. Во время приступа пароксизмальной тахикардии при синдроме ВПВ регистрируется тахикардия с широким QRS (антеградное проведение по ДПЖС чаще встречается) или с узким QRS (ретроградное проведение по ДПЖС, т.н. скрытый ВПВ синдром, реже встречается). Чаще всего данное заболевание диагностируется у детей, подростков и у молодых людей [26,45]. Интермиттирующий феномен ВПВ с редкими эпизодами проведения по ДПЖС также практически невозможно зарегистрировать на стандартной ЭКГ.

Для детской популяции описано интересное бимодальное распределение случаев диагностики синдрома/феномена ВПВ по возрасту, при котором отчетливо прослеживается тенденция к постоянному или транзиторному прекращению проведения по ДПЖС у части детей раннего возраста и в подростковом возрасте. У большинства пациентов с манифестным синдромом ВПВ приступы суправентрикулярной тахикардии впервые возникают в раннем возрасте – первая волна. Вторая волна манифестации синдрома отмечается у детей школьного возраста и подростков.

С возрастом наблюдается тенденция к снижению скорости проведения по ДПЖС. Возможно, меньшая распространенность синдрома/феномена ВПВ у взрослых по сравнению с детьми связана с развитием дегенеративных процессов в дополнительных проводящих путях со снижением скорости проведения в этих путях.

Около 70% пациентов с синдромом/феноменом ВПВ – лица мужского пола. Как правило, это молодые люди без сопутствующих заболеваний. Доля лиц мужского пола выше среди пациентов с манифестацией синдрома ВПВ в раннем возрасте, по сравнению с пациентами, у которых имела место манифестация синдрома в старшем возрасте [20,26].

Клинические проявления. У детей феномен ВПВ зачастую протекает бессимптомно и может быть выявлен случайно при проведении ЭКГ. Наиболее сложной является диагностика синдрома ВПВ у детей раннего возраста, которые не могут предъявить осознанные жалобы на приступы сердцебиений. Развитие суправентрикулярной тахикардии у таких детей можно заподозрить на основании внезапно появившейся и усугубляющейся одышки, сонливости, внезапном отказе от еды, а также при наличии быстрой видимой пульсации шейных сосудов и грудной клетки.

В отличие от детей раннего возраста первый приступ тахикардии при синдроме ВПВ у детей школьного возраста вряд ли может остаться незамеченным. При впервые возникшем приступе аритмии, связанном с синдромом ВПВ, подростки, как правило, активно предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение с внезапным началом и окончанием, нередко возникающее на фоне физической нагрузки. Длительность приступа может варьировать от нескольких секунд до нескольких часов. Для детей очень частый ритм сердца субъективно неприятен, плохо переносится, а некоторые дети теряют сознание во время приступа тахикардии. Иногда пациенты с синдромом ВПВ предъявляют такие неспецифические жалобы, как утомляемость и боль за грудиной. Могут отмечаться предсинкопальные и даже синкопальные состояния (редко). Все эти жалобы должны служить основанием для проведения ЭКГ-исследования и должны помочь установить правильный диагноз.

В общей популяции пациентов с феноменом ВПВ без сопутствующих заболеваний сердца частота приступов суправентрикулярной тахикардии колеблется от 12% у молодых людей до 36% — в более старших возрастах [20], что ассоциируется с увеличением распространенности предсердной экстрасистолии с возрастом. Среди детей, поступающих в отделения неотложной помощи, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии наблюдаются у 80% [20,26,45]. В группе из 293 молодых людей с латентным синдромом ВПВ за время наблюдения от 8 до 90 месяцев (в среднем около 6 лет) первое аритмическое событие было зарегистриро-

вано у 10,6% пациентов (медиана возраста 25 лет) [37]. Необычная последовательность электрического возбуждения сердечной мышцы у пациентов с синдромом/феноменом ВПВ вызывает диссинхронию, которая изредка может приводить к дисфункции миокарда и даже к развитию кардиомиопатии [14,25,28].

Внезапная сердечная смерть у пациентов с синдромом ВПВ. Частота ВСС в популяции больных с синдромом ВПВ (все возрастные группы) оценивается в 0,09-0,6% на пациента за год наблюдения [4,27,29,42]. Вероятность остановки сердца и ВСС необходимо принимать во внимание при выборе тактики ведения пациента. Если в отношении пациентов с манифестным синдромом ВПВ существует единый подход со стратификацией риска для предотвращения ВСС, то тактика ведения бессимптомных пациентов с феноменом ВПВ остается предметом споров в течение многих лет.

В первом из опубликованных исследований по ВСС при ВПВ, проведенном в Канаде [27], не было зарегистрировано случаев ВСС в группе из 75 исходно бессимптомных, преимущественно взрослых пациентов при среднем времени наблюдения 4,3 года. Возможность индукции во время инвазивного ЭФИ суправентрикулярной тахикардии не являлась достоверным критерием, позволяющим прогнозировать развитие аритмии в последующем.

Популяционное исследование естественного течения ВПВ, проведенное в США [29], включало 113 пациентов, среди которых 53 не имели клинических симптомов заболевания на момент выявления (ЭКГ-феномен ВПВ). За 1338 пациенто-лет наблюдения было зарегистрировано 2 случая ВСС, т.е. общая частота ВСС составила 0,0015 на пациента в год в группе с манифестным синдромом ВПВ (95% доверительный интервал от 0,0002 до 0,0054). Среди пациентов, не имевших симптомов на момент диагностики феномена ВПВ, случаев ВСС не отмечалось. Авторы пришли к заключению о низкой распространенности ВСС в большой популяции, отражающей структуру населения в целом, и предположили, что инвазивное ЭФИ не должно быть рутинным методом исследования у пациентов с бессимптомным ЭКГ-

феноменом ВПВ. Тем не менее, при появлении симптомов заболевания молодые пациенты должны возвращаться под врачебное наблюдение для более глубокого исследования и лечения.

В Греции авторы наблюдали 159 преимущественно взрослых пациентов со случайно выявленным ВПВ-феноменом в среднем в течение 55 месяцев. Они не отметили случаев ВСС в данной когорте [19]. Около половины пациентов с ВПВ не имели клинических проявлений заболевания на момент постановки диагноза, и многие из них не развивали суправентрикулярную тахикардию и в дальнейшем. Данные этого исследования также согласуются с предыдущими наблюдениями в том, что ЭКГ-феномен ВПВ больше распространен и чаще выявляется в молодом возрасте у лиц мужского пола.

В смешанной группе из 690 пациентов с синдромом ВПВ (дети, подростки, взрослые), обследованных в университетской клинике в Нидерландах в течение 16 лет, у 15 пациентов (2,2%) имели место случаи внегоспитальной клинической смерти [42]. Проведено сравнение 2 групп пациентов – со спонтанной фибрилляцией желудочков (ФЖ) и в отсутствие таковой по ряду признаков: по полу, локализации ДПЖС и наличию множественных ДПЖС. Тогда как распределение по полу и частота обнаружения множественных ДПЖС существенно не различались в этих группах, у пациентов с ФЖ значительно чаще имела место септальная локализация ДПЖС – у 11 из 15 (или 73% пациентов с ФЖ). Среди больных с ВСС в анамнезе спонтанная ФЖ значительно чаще наблюдалась у мужчин (86%, или 13 из 15 пациентов). У половины пациентов ФЖ была первым клиническим проявлением синдрома ВПВ. У остальных 47% пациентов были документированы эпизоды мерцательной аритмии и/или суправентрикулярной тахикардии; у 67% пациентов ВСС развивалась на фоне физического или эмоционального напряжения.

В итальянском проспективном исследовании проводилось наблюдение за 293 относительно молодыми пациентами с бессимптомным ВПВ после выполненного инвазивного ЭФИ [37]. У 31

(10,6%) пациента (медиана возраста 25 лет) отмечено развитие первого аритмического события, не ассоциирующегося с риском ВСС. У 17 (5,8%) – имели место потенциально жизнеугрожающие события (фибрилляция предсердий со средней ЧСС $\geq 250 \pm 18$ уд/мин). Один пациент (0,3%) был реанимирован после остановки сердца, вызванной быстрой фибрилляцией предсердий с переходом в ФЖ. У 16 больных (5,5%) наблюдались значимые симптомы, такие как синкопе, пресинкопе и головокружения, характерные для больных с тахиаритмиями. У остальных больных (14 наблюдений или 4,8%) отмечались пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, сопровождавшиеся жалобами на учащенное сердцебиение. При проведении многофакторного анализа были выявлены следующие прогностические факторы клинически значимых аритмий: ранний возраст ($p < 0,004$), возможность индукции суправентрикулярной тахикардии и/или фибрилляции предсердий на инвазивном ЭФИ ($p < 0,001$) и короткий эффективный рефрактерный период ДПЖС – менее 250 мс ($p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что прогноз для взрослых с бессимптомным ВПВ в целом благоприятен, а риск значимых с точки зрения риска ВСС событий мал.

Учитывая приведенные данные [5,23,37,44], основанные на исследованиях в различных возрастных группах, можно сделать вывод, что вне зависимости от наличия клинических проявлений ВПВ прогноз в большинстве случаев благоприятный, а риск развития жизнеугрожающих аритмий мал, но обязательно должен приниматься во внимание. Поэтому имеет смысл проводить стратификацию риска у пациентов, как с феноменом, так и с синдромом ВПВ. К факторам риска для этих пациентов относятся короткий антероградный рефрактерный период дополнительного проводящего пути, позволяющий осуществлять быстрое проведение импульса на желудочки при фибрилляции предсердий, наличие спонтанной или индуцируемой суправентрикулярной тахикардии и наличие множественных дополнительных путей проведения. При выполнении рутинного инвазивного ЭФИ у пациентов с феноменом ВПВ в 1/3 случаев выявляется корот-

кий антероградный рефрактерный период ДПЖС (<250 мс); еще у 20% индуцируется суправентрикулярная тахикардия или обнаруживаются множественные ДПЖС [23,37,44]. Этим пациентам рекомендуется радиочастотная абляция (РЧА) ДПЖС.

Обе инвазивные процедуры (ЭФИ и РЧА) сопряжены с некоторым риском для пациента [5,23,44]. Большинство осложнений диагностического ЭФИ незначительны и не опасны для жизни. Однако при РЧА возможны серьезные осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт, тампонада сердца, развитие блокад проведения в АВ-узле и по ножкам пучка Гиса, что диктует необходимость неотложной кардиохирургической помощи. Частота значимых осложнений, наблюдающихся во время РЧА ДПЖС, согласно данным многоцентрового европейского обзора по радиочастотной абляции MERFS [21], обзора по катетерной абляции NASPE [40] и исследования Atakr [7], составляет около 2%. Этот показатель особенно важно учитывать при принятии решения о проведении РЧА у бессимптомных молодых пациентов и пациентов с левосторонними и септальными локализациями ДПЖС. Необходимо отметить, что опубликованные результаты, скорее всего, отражают результаты работы наиболее успешных центров, поскольку публикации основаны на добровольно предоставленных протоколах из крупных центров, имеющих большой опыт.

Согласно новейшим рекомендациям американской сердечной ассоциации (АНА), американского кардиологического колледжа (ACC) и европейского кардиологического общества (ESC) наличие манифестного синдрома ВПВ относится к I классу показаний для проведения РЧА [5]. Таким образом, для взрослых пациентов любого возраста с клиническими проявлениями синдрома ВПВ, обусловленными суправентрикулярной тахикардией или фибрилляцией предсердий, лечение с помощью катетерной абляции проводящего пути/путей остается методом выбора.

Согласно этим же рекомендациям показания к проведению РЧА у бессимптомных пациентов с феноменом ВПВ относятся к 2А классу. Фактически это значит, что обоснованно предлагать

абляцию некоторым пациентам, но не настаивать на интервенционном лечении каждого проходящего только потому, что большинство публикаций приводят данные об улучшении исходов после катетерной абляции. Всесторонне проинформированный пациент или его опекун (если пациент – ребенок) может принять решение о продолжении врачебного наблюдения с динамическим контролем ЭКГ и периодическими консультациями, сохраняя высокую настороженность к появлению аритмических симптомов. С другой стороны, тот же пациент может осознанно выбрать интервенционную тактику с проведением ЭФИ и возможной абляцией, считая очень низкий риск оперативного вмешательства более приемлемым в своей ситуации, чем сохраняющийся небольшой риск развития фатальной аритмии в течение длительного периода времени. Пациенты некоторых профессий (военные, летчики, водители автобусов, полицейские, аквалангисты, *спортсмены, участвующие в соревнованиях* и т.п.) могут находить совершенно неприемлемым для себя даже минимальный риск внезапных аритмий и сделают выбор в пользу абляции. Необходим индивидуальный подход и современные клинические рекомендации поддерживают осознанный свободный выбор детально информированного пациента. Эта стратегия остается оптимальной, пока мы не можем гарантировать возможность проведения абляции ДПЖС без риска.

Необходимо отметить, что по вопросу тактики ведения бессимптомных взрослых пациентов с феноменом ВПВ и предотвращения ВСС в этой когорте мнения экспертов расходятся. Недавно группой авторов из Италии опубликованы несколько статей, в которых катетерная абляция рекомендуется всем пациентам с ВПВ – как манифестным, так и бессимптомным [27-29]. Данные авторы пришли к заключению, что результаты их наблюдений четко указывают на необходимость пересмотра действующих рекомендаций – по сути консервативных. Авторы акцентируют внимание на том, что по данным многих клиник по всему миру в настоящее время эффективность РЧА дополнительных проводящих путей приближается к 100%, тяжелые осложнения отсутствуют и, учитывая то, что «нельзя допускать, чтобы хотя бы

1 пациент с бессимптомным ВПВ умер или перенес эпизод жизнеугрожающей аритмии», необходимо исключить возможность проведения по ДПЖС даже у бессимптомных пациентов [28]. Однако это положение подвергается достаточно жесткой критике со стороны научного медицинского сообщества [23,43,44].

Клиническое значение ВПВ

Таким образом, проведение инвазивного ЭФИ и профилактической катетерной абляции обоснованно рекомендовать меньшинству бессимптомных пациентов – тем, кто взвесил очень низкий риск ВСС или инвалидности (?) в будущем вследствие наличия феномена ВПВ и незначительный риск серьезных осложнений и смерти, непосредственно связанный с операцией. Необходима оценка риска инвазивного ЭФИ и РЧА для бессимптомных пациентов с учетом важных социальных и профессиональных причин выбора интервенционной тактики лечения. Учитывая вероятность фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом и феноменом ВПВ и риск ВСС в результате быстрого проведения фибрилляции предсердий по ДПЖС, даже низкая ежегодная частота случаев ВСС среди пациентов с ВПВ заслуживает внимания и поддерживает стратегию индивидуального подхода к определению показаний к катетерной абляции ДПЖС (IIa класс показаний согласно действующим клиническим рекомендациям).

Перед выполнением катетерной абляции ДПЖС необходимо ответить на три важных вопроса:

1. Имеет ли ДПЖС свойства, указывающие на высокий прогнозируемый риск ВСС: короткий рефрактерный период, короткие R-R интервалы при фибрилляции предсердий с широкими комплексами QRS, множественные дополнительные проводящие пути?
2. Ассоциируется ли локализация ДПЖС с повышенным риском осложнений (септальная локализация)?
3. Сопряжена ли профессиональная деятельность или хобби пациента с повышенным риском, планирует ли он такую деятельность в будущем?

Катетерная абляция показана при положительных ответах на эти вопросы.

Внезапная сердечная смерть у детей и подростков с ВПВ. У взрослых больных с ВПВ вероятность ВСС может быть оценена на основании наличия или отсутствия клинических проявлений. Пока не существует исследований у детей, сравнимых с опубликованными данными по ВПВ у более старших лиц молодого возраста и взрослых. Распространено мнение, что маленькие размеры сердца у младенцев и детей раннего возраста, мешают поддержанию устойчивой фибрилляции предсердий и желудочков [23]. В то же время риск развития устойчивой аритмии у пациентов в более старших возрастах снижается в связи с тенденцией к утрате аритмогенных свойств ДПЖС с течением времени. В то же время, недавно было показано, что устойчивая фибрилляция предсердий может быть индуцирована даже в очень маленьком сердце [16]. У детей с функционирующим ДПЖС имеется анатомический субстрат для развития аритмии, который с электрофизиологической точки зрения может обеспечивать поддержание быстрых и устойчивых аритмий более эффективно, чем это происходит у взрослых. Возникновение и прекращение пароксизмов суправентрикулярной тахикардии зависит скорее от количества провоцирующих событий, или триггеров, таких как предсердные и желудочковые экстрасистолы, чем от появления или исчезновения электрофизиологического механизма тахикардии (т.е. кольца реентри). Частота экстрасистолии как предсердной, так и желудочковой локализации увеличивается с возрастом, поэтому частота аритмических событий у пациентов с ВПВ также повышается с возрастом.

Степень риска для детей как манифестным, так и бессимптомным ВПВ пока четко не определена, а данные по этому вопросу противоречивы. Что касается детей с манифестным синдромом ВПВ, согласно общему мнению экспертов к *I классу показаний* для проведения катетерной абляции ДПЖС относятся [17]:

- а) эпизоды ВСС в анамнезе;

- б) синкопальные состояния в сочетании с короткими R-R интервалами (<250 мс) при фибрилляции предсердий или с коротким антеградным эффективным рефрактерным периодом ДПЖС (<250 мс) по данным ЭФИ;
- в) рецидивирующие приступы суправентрикулярной тахикардии, приводящие к желудочковой дисфункции;
- г) рецидивирующие гемодинамически неэффективные залпы желудочковой тахикардии, когда возможно выполнение эффективной РЧА.

***Ко* На классу показаний относятся:**

- а) повторные и/или клинически значимые приступы суправентрикулярной тахикардии (СВТ), рефрактерные к консервативной терапии, у детей старше 4 лет;
- б) рецидивирующие (в течение 6-12 месяцев после первого приступа) или непрерывные залпы СВТ при сохранной насосной функции сердца;
- в) жалобы на учащенное сердцебиение в сочетании с устойчивой СВТ, индуцируемой при ЭФИ.

***Кю* Пб классу показаний относятся:**

- а) залпы СВТ у детей старше 5 лет, когда РЧА выступает альтернативой для постоянной антиаритмической терапии, которая эффективно контролировала аритмию;
- б) любые залпы СВТ у детей младше 5 лет (включая младенцев) при неэффективности антиаритмической терапии или развитии ее побочных эффектов;
- в) однократный эпизод гемодинамически неэффективной желудочковой тахикардии, когда возможно выполнение эффективной РЧА;
- г) бессимптомный феномен ВПВ у детей старше 5 лет после тщательного взвешивания рисков и преимуществ оперативного вмешательства и риска самой аритмии.

Приведенные рекомендации, опубликованные в июне 2002 года, вскоре были пересмотрены, особенно в отношении детей с бессимптомным ВПВ [9].

Клиническое значение бессимптомного ВПВ у детей было впервые оценено в 1979 году, когда были описаны 3 случая документированной фибрилляции желудочков с остановкой сердца у детей в возрасте 8-16 лет [24]. В 1993 году были представлены данные наблюдения 256 детей с синдромом ВПВ: у 2,3% из них первым проявлением синдрома стали жизнеугрожающие события [13]. В то же время Детское электрофизиологическое общество сообщило о 42 случаях остановки сердца у пациентов с синдромом ВПВ [36]. У 20 из них (средний возраст 11 лет) остановка сердца была первым клиническим проявлением заболевания. Годом позже были описаны 60 детей с ВПВ, у 10 из которых отмечалась остановка сердца [6]. Только у одного ребенка из этого исследования в анамнезе имелись указания на синкопе и фибрилляцию предсердий. У данного пациента имел место очень короткий R-R интервал (<220 мс) во время фибрилляции предсердий, что явилось даже более чувствительным в прогностическом плане фактором для выявления риска ВСС, чем анамнез.

В долгосрочном проспективном исследовании естественного течения ВПВ [22] в течение 8 лет наблюдались 57 детей школьного возраста без случаев ВСС.

Для сравнения данных ЭФИ у детей с манифестным и бессимптомным синдромом ВПВ были обследованы 119 пациентов [15]. Пациенты были разделены на три группы: 23 человека без клинических симптомов заболевания, которым проводилась стратификация риска, 19 пациентов с синкопальными состояниями и 77 пациентов с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии. Были собраны данные для стратификации риска по общепринятым критериям инвазивной диагностики: эффективный рефрактерный период дополнительного проводящего пути <270 мс, наличие множественных ДПЖС, септальная локализация ДПЖС и индуцируемость суправентрикулярной тахикардии. Ни по одному из параметров не было выявлено статистически значимых различий между группами. Эти результаты указывают на то, что факторы риска ВСС, выявленные

в исследованиях у взрослых, неприменимы в таком же виде в детской практике.

Согласно данным недавнего популяционного исследования (включавшего 660486 человек) ВСС у детей встречается относительно реже, чем у взрослых (33 ребенка – 2,8% всех случаев ВСС) [12]. Большинство случаев ВСС (76%) зарегистрировано у детей младше 1 года. Не менее 90% случаев в этой группе также удовлетворяли критериям синдрома внезапной детской смерти. По данным переписи 2000 года в США был вычислен ежегодный уровень внезапной детской смертности для населения в возрасте до 18 лет. Он составил 1,7 на 100000 населения до 18 лет (95% доверительный интервал от 1,1 до 2,3), тогда как в общей популяции частота ВСС достигала 60 на 100000 в год. Среди 33 детей, умерших внезапно, у двух подростков был феномен ВПВ в сочетании с тяжелой аномалией Эбштейна; случаев ВПВ без сопутствующих заболеваний сердца в данной группе не было выявлено.

Недавно опубликовано крупнейшее проспективное исследование естественного течения феномена ВПВ у 184 итальянских детей (в возрасте 8-12 лет), не имевших клинических симптомов на момент включения в исследование [38]. Подавляющее большинство из них (163 ребенка) были обследованы перед началом *спортивных занятий* на различном уровне, и большая часть из них, так или иначе, занималась *спортом*. После ЭФИ наблюдение за детьми проводилось в среднем в течение 5 лет (от 32 до 90 месяцев). У 28% детей отмечалось развитие первого аритмического события в течение 20 месяцев (от 8 до 60 месяцев). В 10% случаев эта аритмия носила потенциально жизнеугрожающий характер. Жизнеугрожающие аритмии привели к остановке сердца у 1,6% пациентов, к синкопальным состояниям у 1,6% пациентов и к развитию атипичных или незначительных симптомов у 7% пациентов. С помощью многофакторного анализа были выявлены следующие независимые предикторы развития тахиаритмий: антероградный рефрактерный период ДПЖС <240 мс и наличие множественных дополнительных проводящих путей (в

обоих случаях $p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что наличие любого из этих факторов повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий у ребенка, и такие дети являются кандидатами на профилактическую абляцию ДПЖС. В другом исследовании [34], проведенном в той же клинике, 47 пациентов с феноменом ВПВ и высоким риском развития аритмий были случайным образом разделены на 2 группы, в одной из которых выполнялась абляция, а во второй интервенционное лечение не проводилось. Группы были сравнимыми по своим характеристикам. За время наблюдения аритмические события были зарегистрированы у 1 ребенка (5%) в группе абляции и у 12 детей (44%) в группе контроля. У двух детей в группе контроля (7,4%) была ФЖ, один ребенок внезапно умер.

Регистрация потенциально жизнеугрожающих тахиаритмий при интенсивном мониторинге, подтверждающая тревожные сообщения о детях с исходно бессимптомным ЭКГ-феноменом ВПВ [6,9,13,15,17,24,31-34,36,38,39,42,43], указывает на более высокую распространенность жизнеугрожающих тахиаритмий у детей по сравнению со взрослыми [17,27,46] и недооценку риска в детской популяции у бессимптомных пациентов. С учетом приведенных данных можно сделать вывод, что значительный риск аритмических событий, а также небольшой, но значимый риск ВСС есть у детей как с манифестным, так и с бессимптомным ВПВ. Эти результаты указывают на то, что выполнение катетерной абляции у детей с ЭКГ-феноменом ВПВ может быть целесообразным.

Для определения подхода, который используют электрофизиологи для решения вопроса о проведении ЭФИ и РЧА при обследовании пациентов с бессимптомным ВПВ, группа ведущих американских электрофизиологов провела исследование с участием членов Общества детских электрофизиологов [9]. В него вошли 43 респондента, большинство из которых имело большой опыт (более 200 операций РЧА, более 5 лет выполнения таких вмешательств). Эти специалисты применяли ЭФИ как часть стандартного обследования для стратификации риска у детей с бессимптомным ВПВ.

Абляция проводилась детям с короткими R-R интервалами во время фибрилляции предсердий (<240 мс) и детям с коротким эффективным рефрактерным периодом ДПЖС (<240 мс). Особое внимание эти специалисты уделяли вопросу абляции у пациентов с профессиями высокого риска, в том числе у *спортсменов*, участвующих в соревнованиях, у пациентов с сопутствующими врожденными заболеваниями сердца и больных с бронхиальной астмой. При отсутствии открытого овального окна для доступа к леворасположенным ДПЖС 31 из 43 врачей предпочитали использовать введение электрода в левое предсердие путем транссептальной пункции. Было показано, что непосредственная эффективность катетерной абляции достигает 90%, тогда как осложнения наблюдаются менее чем в 2% случаев, а частота рецидивов не превышает 5% (более подробная информация об осложнениях и рецидивах — см. ссылки 9,13,17). Риск осложнений катетерной абляции заслуживает внимания, однако он в 6 раз меньше, чем риск ВСС у пациентов с феноменом ВПВ [17,47].

Недавно аналогичное исследование было проведено в Европе [10]. Тридцать пять европейских центров провели опрос своих сотрудников, причем более половины из них (53%) имели опыт лечения не только взрослых, но и детей. В 69,4% клиник проводили оценку риска аритмий у всех пациентов с ЭКГ-феноменом ВПВ и последующую абляцию ДПЖС в зависимости от результатов ЭФИ. Только 8,4% клиник не обследовали пациентов с бессимптомным ВПВ. Методом выбора для стратификации риска в 44,4% участвовавших клиник было стандартное ЭФИ, тогда как остальные получали предварительные результаты из данных неинвазивного обследования — в основном в результате теста с физической нагрузкой (61,1%) и холтеровского мониторирования (47,2%). В качестве альтернативы в небольшой части клиник (8%) применяется чреспищеводная электростимуляция сердца, имеющая ограничения по возрасту и весу пациента. Учитываются следующие электрофизиологические показатели: эффективный рефрактерный период ДПЖС <240 мс (31,45%), длительность R-R интерва-

лов во время фибрилляции предсердий <240 мс (20%), индукция фибрилляции предсердий (2,9%) или сочетание двух последних параметров (45,7%). Были выявлены два диаметрально противоположных подхода: в 16,7% клиник абляция ДПЖС проводится всем пациентам с феноменом ВПВ, а в 8,3% клиник пациентам с бессимптомным ВПВ не проводят никакого обследования или выполняют ЭФИ только после получения результатов неинвазивной диагностики. Несмотря на появление новых результатов нескольких исследований [9,10,31,33,34,37,38] большинство центров (88,6%) до сих пор считают необходимым проведение обширных проспективных исследований для формирования рекомендаций по ведению пациентов с феноменом ВПВ.

Таким образом, большинство опытных электрофизиологов рекомендуют инвазивное ЭФИ для стратификации риска у пациентов с бессимптомным ВПВ (и в первую очередь – у детей) для выбора кандидатов для абляции из этой группы. Эта клиническая тактика отражает увеличение опыта и повышение безопасности ЭФИ и РЧА. Следует заметить, что, по общему мнению экспертов Европейского Общества аритмологов, показания к проведению абляции у детей с бессимптомным ВПВ относятся ко IIb классу при возрасте более 5 лет, и к III классу при возрасте менее 5 лет [17] (класс IIb – польза/эффективность вмешательства недостаточно подтверждаются практическим опытом или экспертным мнением, класс III – состояния, при которых вмешательство бесполезно/неэффективно или в некоторых случаях может нанести вред). Это противоречит тактике, принятой ведущими электрофизиологами в США и Европе [1,3,8-10,30,34,38,48]. Необходимы дальнейшие исследования для более четкого определения показаний к проведению ЭФИ и абляции, а также для определения точных критериев стратификации риска в этом сложном вопросе педиатрии. При этом результаты приведенных исследований должны подтолкнуть профессиональные организации, занимающиеся детской аритмологией, к пересмотру существующих клинических рекомендаций. Представляется очевидной необходи-

мость выполнения катетерной абляции после проведения ЭФИ у большинства детей с манифестным синдромом ВПВ, особенно у детей старше 5-8 лет [9].

Ребенок с ВПВ до начала и в процессе спортивных занятий любого уровня. В настоящее время не разработаны рекомендации для детей с ВПВ, желающих заниматься спортом. Такой ребенок нуждается в углубленной неинвазивной диагностике, включающей тест с физической нагрузкой и Эхо-КГ для исключения сопутствующей кардиоваскулярной патологии [48]. Детям, предъявляющим, какие бы то ни было жалобы, показано суточное мониторирование ЭКГ во время спортивных занятий (!). ЭФИ и катетерная абляция показаны спортсменам с симптомами нарушения сознания, эпизодами сердцебиения большой длительности или высокой частоты [48]. Спортсменам без жалоб на учащенное сердцебиение и эпизодов тахикардии в анамнезе, без признаков структурной патологии сердца после проведения тщательной неинвазивной диагностики для дальнейшей стратификации риска перед разрешением интенсивных спортивных нагрузок можно провести инвазивное ЭФИ – показания IIa класса [5,9,17,48]. Если ребенок и его родители не согласны или имеют различные мнения о степени риска, то такому ребенку *нельзя участвовать в спортивных соревнованиях*. Следует отметить, что оптимальная тактика ведения спортсменов и желающих заниматься спортом пока не выработана, мнения о тактике ведения взрослых спортсменов остаются противоречивыми.

Дети с манифестным синдромом ВПВ после успешного выполнения катетерной абляции ДПЖС, не имеющие клинических симптомов, при наличии сохранного АВ-проведения, у которых на ЭФИ в послеоперационном периоде не индуцировано никаких аритмий, могут участвовать в любых спортивных соревнованиях. Дети с бессимптомным феноменом ВПВ, которым после оценки степени риска была проведена успешная катетерная абляция ДПЖС, имеющие сохранное АВ-проведение, также могут участвовать в любых спортивных соревнованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antz M., Weib C., Volkmer M. et al. Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(20):231–236.
2. Averill KH., Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. I. Incidence of abnormalities. *Am J Cardiol.* 1960;6:76–83.
3. Balaji S. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome in Children An Unnatural History? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:281–283.
4. Berkman NL., Lamb LE. The Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. A follow-up study of five to twenty-eight years. *N Engl J Med.* 1968;278:492–494.
5. Blomstrom-Lundqvist C., Scheinman MM., Aliot EM. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–1531.
6. Bromberg BI., Lindsay BD., Cain ME., Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:690–695.
7. Calkins H., Yong P., Miller JM. et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1999;99:262–270.
8. Calkins H. Catheter Ablation for Children with Asymptomatic WPW Syndrome? *Journal Watch Cardiology* 2004, November 12.
9. Campbell, R. M., Strieper, M.J., Frias, P.A. et al. Survey of current practice of pediatric electrophysiologists for asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pediatrics* 2003; 111(3): e245–e247.
10. Cantù F., Goette A. Sudden cardiac death stratification in asymptomatic ventricular preexcitation. *Europace* 2009;11(11):1536–1537.
11. Chiu S.N., Wang J.K., Wu M.H. et al. Cardiac conduction disturbance detected in a pediatric population. *J Pediatrics* 2008;152:85–89.
12. Chugh SS., Reinier K., Balaji S. et al. Population-based analysis of sudden death in children: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Heart Rhythm.* 2009 Nov;6(11):1618–1622.
13. Deal BJ., Dick M., Beerman L. et al. Cardiac arrest in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome [abstract]. *PACE* 1995;18(Pt II):815.
14. De Boeck BW., Teske AJ., Leenders GE. et al. Detection and quantification by deformation imaging of the functional impact of septal compared to free wall preexcitation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol.* 2010 Aug 15;106(4):539–546.
15. Dubin AM., Collins KK., Chiesa N., Hanisch D., Van Hare GF. Use of electrophysiologic testing to assess risk in children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cardiol Young.* 2002;12(3):248–252.

16. Fleidervish IA., Goldberg Y., Ovsyshcher IE. Bolus injection of acetylcholine terminates atrial fibrillation in rats. *Eur J Pharmacol.* 2008;579(1-3):326-329.
17. Friedman RA., Walsh EP., Silka MJ. et al. NASPE Expert Consensus Conference: radiofrequency catheter ablation in children with and without congenital heart disease. Report of the writing committee. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1000–1017.
18. Gollob MH. Modulating Phenotypic Expression of the PRKAG2 Cardiac Syndrome. *Circulation* 2008; 117(2): 134–135.
19. Goudevenos JA., Katsouras CS., Graekas G. et al. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart.* 2000 Jan;83(1):29-34.
20. Hemingway TJ., Savitsky EA., Herbert M. Wolff-Parkinson-White syndrome. 2010, Apr 27 <http://www.emedicine.com/emerg/topic644.htm>
21. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 1993;14:1644–1653.
22. Inoue K., Igarashi H., Fukushige J. et al. Long-term prospective study on the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome detected during a heart screening program at school. *Acta Paediatr* 2000;89:542–545.
23. Klein GJ., Gula LJ., Krahn AD., Skanes AC., Yee R. WPW pattern in the asymptomatic individual: has anything changed? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Apr;2(2):97-99.
24. Klein GJ., Bashore TM., Sellers TD. et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301:1080-1085.
25. Kwon BS., Bae EJ., Kim GB. et al. Septal dyskinesia and global left ventricular dysfunction in pediatric Wolff-Parkinson-White syndrome with septal accessory pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(3):290-295.
26. Lee P-C., Hwang B., Tai C-T. et al. The Different Electrophysiological Characteristics in Children with Wolff-Parkinson-White Syndrome Between Those with and Without Atrial Fibrillation. *PACE* 2004; 27:235–239.
27. Leitch JW., Klein GJ., Yee R., Murdock C. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation* 1990;82:1718-1723.
28. Martsinkevich GI., Sokolov AA., Murzina OI., Kovalev IA., Popov SV. Effect of radiofrequency ablation of accessory atrio-ventricular junctions on electromechanical coupling of the myocardium in children with manifesting Wolf-Parkinson-White syndrome. *Kardiologiia.* 2007;47(5):46-49.
29. Munger TM., Packer DL., Hammill SC. et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989. *Circulation.* 1993;87:866–873.
30. Nicksch AL., Dubin AM. Risk stratification in the asymptomatic child with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2006 May;21(3):205-207.
31. Pappone C., Santinelli V., Rosanio S. et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with

- Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol* 2003;41:239–244.
32. Pappone C., Santinelli V., Manguso F. et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1803–1811.
 33. Pappone C., Radinovic A., Santinelli V. Sudden death and ventricular preexcitation: is it necessary to treat the asymptomatic patients? *Curr Pharm Des.* 2008;14(8):762–765.
 34. Pappone C., Manguso F., Santinelli R. et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1197–1205.
 35. Rosner MH., Brady WJ Jr., Kefer MP., Martin ML. Electrocardiography in the patient with the Wolff-Parkinson-White syndrome: diagnostic and initial therapeutic issues. *American Journal of Emergency Medicine.* 1999;17(7):705–714.
 36. Russel MW., Dorostkar PC., Dick M. 2nd. Incidence of catastrophic events associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome in young patients: diagnostic and therapeutic dilemma [abstract]. *Circulation* 1993;88 Suppl II:484.
 37. Santinelli V., Radinovic A., Manguso F. et al. Asymptomatic ventricular preexcitation: a long-term prospective follow-up study of 293 adult patients. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009; 2:102–107.
 38. Santinelli V., Radinovic A., Manguso F. et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3):275–280.
 39. Sarubbi B., Scognamiglio G., Limongelli G. et al. Asymptomatic ventricular pre-excitation in children and adolescents: a 15 year follow up study *Heart* 2003;89:215–217.
 40. Scheinman MM. NASPE survey on catheter ablation. *PACE* 1995;18:1474–1478.
 41. Schiebler GL., Adams P., Anderson RC. The Wolff-Parkinson-White syndrome in infants and children. A review and a report of 28 cases. *Pediatrics* 1959; 24:585–603.
 42. Timmermans C., Smeets JL., Rodriguez LM. et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995;76:492–494.
 43. Tischenko A., Fox D.J., Yee R. et al. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol.* 2008 Jan;23(1):32–37.
 44. Todd DM., Klein GJ., Krahn AD., Skanes AC., Yee R. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome: is it time to revisit guidelines? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):245–248.
 45. Vignati G., Balla E., Mauri L. et al. Clinical and electrophysiologic evolution of the Wolff-Parkinson-White syndrome in children: impact on approaches to management, *Cardiol Young,* 2000;10:303–306.
 46. Wolf CM., Arad M., Ahmad F. et al. Reversibility of PRKAG2 glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations. *Circulation.* 2008; 117: 144–154.
 47. Wolff, L., Parkinson, J., White, PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J.* 1930;5:685–704.
 48. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1315–1375.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACE	ангиотензинпревращающий фермент
ApoE	аполипопротеин E
CGH	сравнительная геномная гибридизация
HLA-комплекс	human leucocyte antigens – антигены главного комплекса гистосовместимости
ICCS	International Children's Continence Society
IgE	иммуноглобулин E
IL	интерлейкины
LDLR	рецептор липопротеина низкой плотности
mtDNA	митохондриальная ДНК
MTHFR	метилентерагидрофолатредуктаза
MFF	фактор деления митохондрий
NRF-1	ядерный респираторный фактор 1
POMC	ген проопиометалокортина
ROS	reactive oxygen species
PPMA	Predictive and Preventive Medical Assessment
RRF	“ragged-red fibers” - “рваные” или “шероховатые красные волокна”
SESAM	System Expert Specialisee aux Analyses Medicale
TGF-β1	трансформирующий ростовой фактор β1
TNF-α	фактор некроза опухоли α
WHO (ВОЗ)	Всемирная организация здравоохранения
AAT	α-1 антитрипсин
AB	атриовентрикулярная
AG	артериальная гипертензия
AD	артериальное давление
AKTG	адренокортикотропный гормон
АРП	аффективно-респираторные приступы
АТФ	аденозинтрифосфат
АФРТ	аденин-фосфорибозил-трансфераза
АЭП	антиэпилептический препарат
БА	бронхиальная астма
БАВ	биологически активные вещества
БГР	бронхиальная гиперреактивность
БР	бронхиальная реактивность
ВИП	вазоактивный интестинальный пептид
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВГПВ	Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром
ВГПР	врожденные пороки развития
ВПС	врожденный порок сердца
ВРС	вариабельность ритма сердца

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСС	внезапная сердечная смерть
ВЭМ	велозргометрия
ГАМК	g-Аминомаслянная кислота
ГАМП	гиперактивный мочевоу пузырь
ГДГ	глутаматдегидрогеназа
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ГФДГ	α -глицерофосфат-дегидрогеназа
ГФРТ	гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза
ГЭРБ	гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНОКК	дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией
ДПЖС	дополнительное предсердно-желудочковое соединение
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИН	интерстициальный нефрит
ИН1	индекс напряжения
ИНЗСД	инсулиннезависимый сахарный диабет
ИЭРС	индекс эффективности работы сердца
КОП	клиноортостатическая проба
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛТ	лейкотриен
МКБ	мочекаменная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
МФЗ	мультифакториальные заболевания
НБ	наследственные болезни
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОКК	оксалатно-кальциевая кристаллурия
ОП	остеопороз
ОФВ1	объем форсированного выдоха
ОХС	общий холестерин
ПГ	первичная гиперхолестеринемия
ПД20	провокационная доза
ПК20	провокационная концентрация
ПМК	пролапс митрального клапана
ПОЛ	перекисное окисление липидов

ПШ	позднесистолический шум
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭ	показатель энергозатрат
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
РЧА	радиочастотная абляция
САД	систолическое артериальное давление
СВД	синдром вегетативной дистонии
СВТ	суправентрикулярная тахикардия
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СМАД	суточное мониторирование АД
СО	сфинктер Одди
СРК	синдром раздраженного кишечника
ТБИ	транскутанный билирубиновый индекс
ТГ	триглицериды
ТИН	тубулоинтерстициальный нефрит
ТТГ	тиреотропный гормон
ТФ	тромбофилия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФБС	фаза быстрого сна
ФЖ	фибриляция желудочков
ФМС	фаза медленного сна
ФРПФС I	фосфорибозил-пирофосфат-синтаза I
ФС	фебрильные судороги
ХМ	холтеровское мониторирование
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклоксигеназа
ЦР	циклическая рвота
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭМГ	электромиография
ЭОГ	электроокулография
ЭФИ	электрофизиологическое исследование
ЭФМР	эпителиальный фактор расслабления гладкой мышцы
ЭХО-КГ	эхокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография