

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Коллектив авторов, 2003

*Т.Н. Сорвачева, Е.А. Пырьева, И.Я. Конь, Е.Л. Усачева,
С.О. Айвазян, М.Ю. Шорина, А. Притыко*

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт питания РАМН,
Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития
черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва

По данным ВОЗ и Всемирной противосудорожной лиги, эпилепсия относится к числу наиболее распространенных нервно-психических заболеваний среди детей и взрослых. Ее частота достигает 30—50 случаев на 100 тыс населения [1, 2]. При этом в 10—20% случаев лечение ее оказывается недостаточно эффективным — формируется так называемое фармакорезистентное течение эпилепсии, обусловленное как неэффективностью противосудорожных препаратов, так и возникновением осложнений от их применения со стороны печени, поджелудочной железы, органов кроветворения или аллергических реакций [1—3]. В связи с этим продолжается разработка новых групп противосудорожных препаратов, совершенствуются хирургические методы терапии. Вместе с тем изучаются возможности альтернативных подходов к лечению и, в частности, применение кетогенной диеты (КД).

Разработке этого подхода предшествовали попытки лечения эпилепсии голодом, известные еще с библейских времен. В 1920 г. R. Wilde была разработана диета, позволявшая имитировать в организме биохимические сдвиги, аналогичные тем, которые возникают при голодании, и получившая название кетогенной. В основе КД лежит резкое повышение в рационе жира при резком снижении уровня углеводов и включение в диету минимального количества белка, необходимого для роста ребенка.

В течение последующих десятилетий КД достаточно широко использовалась в лечении эпилепсии. К середине прошлого столетия успехи фармакологии (открытие дифенина, затем группы вальпроатов) и нейрохирургии ограничили область применения КД.

Тем не менее проблема лечения фармакорезистентных форм эпилепсии остается весьма актуаль-

ной, что заставляет исследователей вновь вернуться к возможности использования в таких случаях КД. В настоящее время этот метод лечения используется во многих странах мира (США, Германия, Швеция, Испания и др.), где созданы специальные кетогенные центры.

Несмотря на длительное применение, механизм действия КД остается до конца не изученным. Считают, что наиболее вероятным действующим началом является один из метаболитов, образующийся в ходе усиленного кетогенеза, — β -гидроксипропанотат. Показано его антиэпилептическое действие за счет блокирования глутаматных рецепторов гиппокампа и потенцирования ГАМК-опосредованных тормозных потенциалов [3—6].

Опыт применения КД в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии в России до настоящего времени отсутствовал. В связи с этим нами была разработана КД, учитывающая национальные особенности питания, протокол ее использования у детей и проведена оценка терапевтической эффективности у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии.

Работа выполнялась в рамках договора о сотрудничестве между ГУ НИИ питания РАМН (директор акад. РАМН проф. В.А. Тутельян) и Научно-практическим центром медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы (директор акад. РАЕН проф. А.В. Притыко) на базе отделения психоневрологии (зав. канд. мед. наук С.О. Айвазян).

Клинические исследования представляли собой открытое, проспективное, нерандомизированное медицинское наблюдение.

Критериями отбора пациентов были следующие: 1) возраст детей от 2 до 18 лет; 2) диагноз эпилепсии,

фармакорезистентной к терапии базовыми антиконвульсантами и препаратами нового поколения (с использованием как моно-, так и политерапии); 3) неэффективность терапии антиконвульсантами в течение предшествующих 2 лет.

Критерии исключения при назначении КД были следующие: 1) текущие энцефалопатии вследствие основного неврологического или соматического заболевания; 2) хронические заболевания печени, почек, сердца в стадии обострения.

Протокол ведения детей с использованием КД включал следующие этапы:

1) согласование необходимости применения КД с этическим комитетом; получение согласия родителей и родственников пациента, которые предварительно получали памятку, содержащую информацию о КД, возможных осложнениях от ее применения, необходимых исследованиях и техническом обеспечении ее выполнения;

2) обследование ребенка на догоспитальном этапе:

а) оценка соматического, нутритивного и неврологического статуса (с анализом частоты припадков за последний месяц и фармакомониторингом антиконвульсантов);

б) клинико-лабораторное обследование: клинические анализы крови и мочи; биохимическое исследование крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, электролиты, щелочная фосфатаза, глюкоза, АЛТ, АСТ, амилаза); биохимическое исследование мочи (белок, глюкоза, фосфор, кальций, оксалаты, мочевины, аминокислоты, креатинин, титруемые кислоты, натрий, калий, хлориды, антикристаллообразующая способность мочи);

в) клинико-инструментальное обследование: электроэнцефалография, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;

3) разработка индивидуальных рационов питания детей. Каждому наблюдавшемуся пациенту разрабатывали набор продуктов и 7-дневное меню-раскладку с картотечкой блюд в соответствии с возрастом, массой тела, пищевыми привычками. Исходную диету рассчитывали исходя из соотношения в рационе жиров к сумме белков и углеводов как 4:1 или 3,5:1. При этом количество белка составляло 0,75—2 г/кг/массы тела в сутки в зависимости от возраста ребенка. Энергетическая ценность рациона соответствовала $\frac{2}{3}$ от рекомендуемой возрастной нормы. Режим питания предусматривал 3—4-кратные приемы пищи, которые были равнозначны по количеству белков, жиров и углеводов. Примерный суточный рацион питания одного из пациентов представлен в табл. 1;

4) период госпитализации.

Перевод пациентов на КД осуществляли в условиях стационара в течение 7—10 дней. В первый день госпитализации до назначения КД детям проводили повторное обследование в соответствии с протоколом (см. п. 2). Противосудорожная терапия на момент введения диеты сохранялась в прежнем объеме.

Введение в диету начинали с голодания. Во время голодания разрешали прием жидкостей с нулевой калорийностью. Период голодания продолжали до достижения уровня кетоновых тел в моче 12—16 ммоль/л, но не более 24 ч. После детям назначали КД вначале в виде высокожирового кетогенного коктейля, а затем рациона с использованием плотной пищи. В период голодания и инициации КД контроль за уровнем кетонов в моче и глюкозы в крови осуществляли каждые 4—6 ч, проводили учет выпитой

Таблица 1

Примерный суточный рацион ребенка 12 лет

Наименование продуктов и блюд	Масса продуктов и блюд, г
Завтрак	
Творог 12% жирности	64
Масло сливочное 82,5% жирности	24
Морковь тертая	26
Масло растительное рафинированное	10
Сливки 35% жирности	20
Обед	
Щи из свежей капусты вегетарианские	200
Курица отварная	24
Сметана 30% жирности	34
Масло растительное рафинированное	20
Полдник	
Окорок Тамбовский	30
Капуста белокочанная	80
Огурцы свежие	30
Масло растительное рафинированное	34
Ужин	
Курица отварная	34
Кабачки тушеные	80
Сметана 30%	15
Масло растительное рафинированное	33
Химический состав каждого приема пищи	
Белки, г	6,8
Жиры, г	45,0
Углеводы, г	4,5
Энергетическая ценность, ккал	450

и выделенной жидкости, фармакомониторинг противосудорожной терапии.

При хорошей переносимости диеты и стабильности соматических и неврологических показателей ребенок выписывался из стационара с инструкцией по ведению КД в домашних условиях;

5) применение КД в домашних условиях осуществляли под контролем самочувствия ребенка, количества и характера припадков, его фактического питания (пищевой дневник), уровня кетонов в моче и глюкозы в крови, диуреза. При этом был постоянно обеспечен доступный для родителей контакт с педиатрами-диетологами и неврологами, проводившими исследование.

Обследование больных проводили через месяц от начала назначения диеты, а далее ежеквартально в течение первого года (при необходимости чаще). Обследование включало осмотр педиатра-диетолога, невролога, анализ динамики частоты и характера припадков, проведение клинико-лабораторных и клинико-инструментальных исследований, предусмотренных протоколом.

В процессе наблюдения осуществляли коррекцию диеты в соответствии с изменением массы тела пациента, степенью кетоза и переносимостью отдельных приемов пищи.

Клинико-лабораторное обследование проводили по общепринятым методам. Уровень кетоновых тел в моче, глюкозы в крови и моче определяли, используя тест-полоски.

Под наблюдением находились 10 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с фармакорезистентными формами эпилепсии и длительным течением забо-

левания. На момент назначения диеты у всех пациентов сохранялась активность эпилептического процесса — отмечались эпилептические припадки изолированные, серийные, а также статусы абсансов и парциальных припадков. Клиническая характеристика обследованных детей и проводимая терапия представлены в табл. 2.

Физическое развитие детей было в пределах возрастной нормы (табл. 3). Клинические и биохимические анализы крови и мочи были в пределах возрастных нормативов. Нарушения со стороны печени, поджелудочной железы и почек, по данным УЗИ, чаще сочетанные, отмечались у всех 10 пациентов в виде увеличения размеров или изменения экоструктуры печени, поджелудочной железы, признаков дискинезии желчевыводящих путей и дисметаболической кристаллурии.

Таблица 2

Характеристика обследованных детей

Фамилия, имя	Возраст, годы	Диагноз	Характер лечения к моменту назначения КД*
Петя Б.	2	Симптоматическая фокальная эпилепсия с инфантильными спазмами	Топамакс Депакин
Денис К.	3	Симптоматическая генерализованная эпилепсия, синдром Леннокса—Гасто	Депакин-хроно Антелепсин Ацетазоламид
Петр К.	3	Криптогенная фокальная эпилепсия с фокальными припадками с нарушением сознания	Орферил-хроно Трилептал
Дима Ч.	4	Симптоматическая фокальная эпилепсия с фокальными припадками с нарушением сознания	Сабрил
Никита К.	6	Криптогенная фокальная (лобнодолевая) эпилепсия с фокальными припадками с нарушением сознания	Клоназепам Ламиктал Бензонал Суксилеп
Дима Г.	11	Криптогенная генерализованная эпилепсия — эпилепсия с миоклоническими абсансами	Суксилеп
Погос К.	13	Симптоматическая генерализованная эпилепсия, синдром Леннокса—Гасто	Депакин
Ал-др К.	15	Криптогенная фокальная эпилепсия с фокальными припадками с нарушением сознания	Финлепсин
Андрей Ш.	18	Криптогенная фокальная (височнодолевая) эпилепсия с фокальными припадками с нарушением сознания	Паглюферал Конвульсофин
Владик К.	18	Симптоматическая фокальная (лобнодолевая) эпилепсия — эпилепсия с миоклоническими абсансами	Паглюферал Гексамидин Депакин-хроно

* препараты применяли в максимально допустимых дозах в соответствии с возрастом под контролем фармакомониторинга.

Таблица 3

**Динамика массо-ростовых показателей у детей,
находившихся на КД в течение 12 мес**

Фамилия, имя	Возраст, годы	Исходные массо-ростовые показатели		Массо-ростовые показатели через 12 мес после начала КД	
		масса, кг	рост, см	масса, кг	рост, см
Петр К.	3	13	98	16	106
Дима Ч.	4	20	113	26	108
Никита К.	6	22	116	26	125
Дима Г.	12	30	133	34	136
Владик К.	18	55	164	56	164

Длительное динамическое наблюдение за детьми показало, что диета в целом удовлетворительно переносилась, и ее применение обеспечивало адекватные параметры физического развития. Показатели массы тела и роста детей в зависимости от возраста находились в диапазоне нормальных значений — от 25 до 60 центилей.

Соматический и нутритивный статус всех детей, результаты клинико-лабораторных и инструментальных обследований в процессе наблюдения не имели отрицательной динамики.

Динамическое наблюдение за детьми показало, что наиболее частые и выраженные побочные эффекты при применении КД зарегистрированы на начальных этапах ее проведения. Так, в периоде голодной паузы отмечались чувство голода (у всех детей), которое ликвидировалось при стабильно высоких цифрах кетоза (не ниже 8 ммоль/л); гипогликемическое состояние (снижение глюкозы в крови до 2,5 ммоль/л), которое корректировалось после назначения 20% раствора глюкозы — у 4 детей; снижение эмоционального фона, седация, вызванные нарастанием концентрации противосудорожных препаратов в крови (бензонал, суксилеп, вальпроат), что потребовало у 2 детей снижения дозы антиэпилептических средств; гипертермия, потребовавшая назначения жаропонижающих средств, — у 3 детей; тошнота, одно-двукратная рвота в первые дни после назначения КД — у 3 детей. В последующем дети «привыкали» к диете и удовлетворительно ее переносили.

Длительность применения КД и ее эффективность представлены в табл. 4. Как видно из табл. 4, из 10 детей, которым была назначена КД, 5 получали ее в течение 12 месяцев. 2 пациентов прекратили применение КД через 7 дней после ее назначения в связи с усилением частоты и тяжести припадков. 3 детей были сняты с исследования через 6 мес из-за недостаточной эффективности применения КД, хотя родители пациентов отмечали некоторые субъективные положительные моменты в поведении детей на фоне КД. Один ребенок

Таблица 4

Эффективность применения КД

Показатели	Начало исследования	3 мес	6 мес	12 мес
Количество пациентов	10	8*	5**	5
Снижение частоты припадков:				
	более 90%	2	2	2
90—50%	3	3	3	

* 2 пациентов сняты вследствие ухудшения неврологического статуса; ** 3 пациентов сняты из-за неэффективности применения диеты.

был снят по желанию родителей после 12 мес применения диеты, несмотря на ее эффективность в виде снижения частоты припадков более чем на 50%.

Положительная динамика при использовании КД была достигнута у 5 из 10 наблюдавшихся пациентов (табл. 4). При этом у 2 детей отмечено снижение частоты припадков более чем на 90% и у 3 — снижение частоты припадков более чем на 50%. Результат от применения КД отмечался, начиная с первого месяца от ее начала. У детей младшего возраста удалось достичь более высокой эффективности КД, чем у пациентов старшего возраста (см. рисунок).

Полученные данные совпадают с результатами зарубежных исследователей, отмечавших положительный эффект от применения КД в 30—40% случаев, а также более высокую ее эффективность у детей младшего возраста [3, 4, 7, 8].

Следует отметить, что положительная клиническая симптоматика коррелировала с позитивными ЭЭГ-сдвигами (снижение выраженности диффузных изменений электрической активности головного мозга со снижением мощности основных

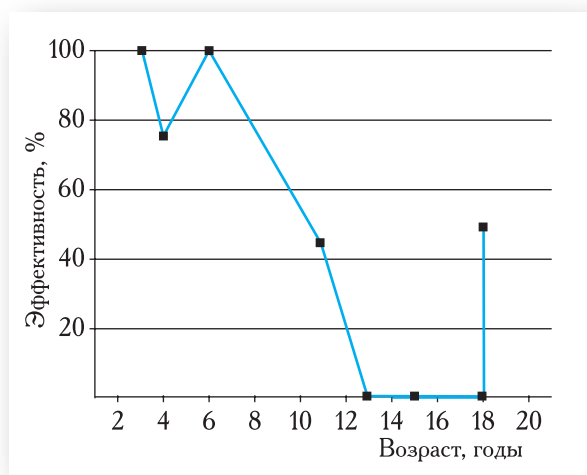


Рисунок. Эффективность КД в зависимости от возраста пациентов.

видов электрической активности Δ - и θ -диапазона и снижением спайковой активности) и сопровождалась улучшением поведения и коммуникативных функций ребенка, некоторым улучшением качества жизни их семей. У одного ребенка 6 лет при полном прекращении припадков стало возможным снижение количества противосудорожных препаратов вдвое (Никита К. — см. табл. 2).

Один ребенок (Дима Г.) на фоне КД возобновил учебу в школе, один пациент (Никита К.) был принят в специализированную школу.

Таким образом, результаты исследований, свидетельствующие об удовлетворительной переноси-

мости КД, отсутствии ее неблагоприятного влияния на рост и развитие детей и клинической эффективности у 5 из 10 пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии указывают на целесообразность продолжения исследований в этом направлении, накоплении необходимого объема и опыта.

Проведенные наблюдения показывают, что организация и проведение КД — трудоемкий процесс, имеющий свою специфику и требующий специальной подготовки врачей, медицинского персонала и родителей, необходимого программного обеспечения расчета диеты, проведения регулярного обследования больных с использованием широкого спектра клинико-биохимических и клинико-инструментальных методов исследования для своевременной коррекции возможных побочных эффектов. Организация и проведение КД должны осуществляться в условиях специализированного стационара (по типу кетогенных центров за рубежом) совместно педиатрами-диетологами и детскими неврологами.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения КД в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии (у 50% обследованных детей). Снижение частоты припадков более чем на 50% отмечалось у 3 детей и более чем на 90% — у 2 из 10 пациентов, находившихся под наблюдением. КД обладает удовлетворительной переносимостью и обеспечивает адекватные параметры физического развития. КД может рассматриваться как один из возможных подходов к лечению фармакорезистентных форм эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М., 2000. — 319 с.
2. Zandover M.D. Epilepsy Foundation of America: Epilepsy: A Report to the Nation. — Epilepsy Foundation of America, 1999.
3. Wheless J.W., Baumgartner J., Ghanbari C. // Neurologic Clinics. — 2001. — Vol. 19, № 2. — P. 325—360.
4. Bough K.J., Valiyil R., Han F.T. et al. // Epilepsy Res. — 1999. — Vol. 35, № 1. — P. 21—25.
5. Gilbert D.L., Pyzic P.L., Freeman J.M. // J. Child. Neurol. — 2000. — Vol. 15, № 12. — P. 787—790.
6. Stafstrom C.E., Spencer P.D.S. // Neurology. — 2000. — Vol. 54, № 2. — P. 1724—1733.
7. Freeman J.M., Kelly M.T., Freeman J.B. The epilepsy diet treatment. — 2nd ed. — New York, 1996. — 150 p.
8. Freeman J.M., Vining E.P., Pillas D.J. et al. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102, № 6. — P. 1358—1363.

Таблица

Номенклатура СЗСТ в МКБ X

Системные поражения соединительной ткани	Шифр
Узелковый полиартериит и родственные состояния	М 30
Другие некротизирующие васкулопатии	М 31
Системная красная волчанка	М 32
Дерматополимиозит	М 33
Системный склероз	М 34
Другие системные поражения соединительной ткани (синдром Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь Бехчета и др.)	М 35

«Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (см. таблицу).

В представленном научном анализе использован многолетний опыт клиники детских болезни, касающийся более 2000 больных в возрасте 1—17 лет, страдающих следующими заболеваниями:

узелковый полиартериит и родственные состояния, другие некротизирующие васкулопатии (системные васкулиты) — 304 больных;

СКВ — 800 больных;

склеродермия (очаговая и системная) — около 1000 больных;

ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) — 295 больных.

Этиология СЗСТ до настоящего времени остается неясной, продолжается поиск причин, способствующих их возникновению. Как и другие РЗ, их считают заболеваниями с мультифакториальным типом наследования, предрасположенность к которым формируется с участием генетического компонента и средовых факторов. Все факторы, влияющие на возникновение СЗСТ, условно можно разделить на «триггерные» — запускающие патологические процессы — и предрасполагающие. Предполагают, что в этиологии СЗСТ имеют значение вирусные повреждения на уровне генома клетки, передача по вертикали потомству и реализация болезни под влиянием триггерных факторов — вирусная или бактериальная реинфекция, гормональный дисбаланс, стресс, инсоляция, прививка и др. Бактериальные или вирусные инфекции (стрептококковая, гепатит В или С, герпес-вирусная, парвовирусная), аллергические реакции как фон для сенсibilизации, разрешающий или поддерживающий активность фактор, обсуждаются специалистами с акцентами в сторону как инфекции, так и аллергии.

Патогенез СЗСТ. Известно, что многие вирусы и микробные агенты могут непосредственно влиять на генетическую систему (появление мутаций)

и нарушать элиминацию аутореактивных клонов лимфоцитов. В патогенезе СЗСТ большое значение имеют воспаление и комплекс иммунных нарушений. Происходят повреждение Т-клеточного иммунитета и гиперактивация В-системы. Особенно яркие нарушения развиваются при СКВ — аутоиммунном заболевании, в основе которого лежит взаимодействие компонентов иммунной системы с собственными здоровыми клетками и тканями. Общеизвестной является точка зрения о том, что многочисленные генетические дефекты иммунной системы, например, дефекты генов комплемента, апоптоза, иммунорегуляторных белков, иммуноглобулинов, клеточных рецепторов и цитокинов, приводят к развитию и прогрессированию болезни. Известно, что В-лимфоциты продуцируют аутоантитела при помощи Т-клеток. Ранее предполагалось, что интенсивное образование аутоантител у больных СКВ происходит в результате существенных сдвигов иммунорегуляторных механизмов Т-клеточного иммунитета. Благодаря современным исследованиям, стало очевидным, что основная причина возникновения аутоиммунной патологии заключается в нарушении иммунологической толерантности В-лимфоцитов. Одним из основных и наиболее значимых факторов, необходимых для поддержания иммунологической толерантности лимфоцитов, является система комплемента. Существует ряд механизмов, которые предотвращают взаимодействие лимфоцитов с собственными антигенами организма. Это процессы негативной и позитивной селекции лимфоцитов в центральных и периферических органах иммунной системы. Сбой на каком-либо этапе положительной и/или отрицательной селекции лимфоцитов и приводят к появлению аутореактивных клонов на периферии, которые способствуют возникновению аутоиммунных процессов. Считают, что центральную роль в патогенезе дерматомиозита играет иммунная васкулопатия, а миопатия возникает вторично на фоне ишемии, хотя не исключается возможность прямого иммунного повреждения мышечных клеток.

В основе патогенеза склеродермии лежат хроническое иммунное воспаление, связанное с преобладанием активированных макрофагов, выделяющих провоспалительные и фиброгенные цитокины, а также микроциркуляторные нарушения. В патогенезе системных васкулитов большое значение имеют циркулирующие в крови и осаждающиеся на стенках сосудов иммунные комплексы, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), иммунное воспаление стенки артерий различного калибра, повреждение эндотелия сосудов, повышение сосудистой проницаемости, гиперкоагуляция, ишемия в зоне повреждения сосудов.

Важное значение имеют также развитие антифосфолипидного синдрома (АФС) с невоспалительной тромботической васкулопатией при СКВ

и нарушение свертывающей системы крови (гиперкоагуляция), способствующее микротромбозам при васкулитах, ЮДМ. В результате иммунных, сосудистых и воспалительных нарушений при СЗСТ развиваются системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани, мукоидное набухание, фибриноидные изменения, воспалительно-клеточные реакции, склероз, васкулит — деструктивный и/или пролиферативный.

Клинические особенности и проблемы отдельных СЗСТ у детей. В последние годы отмечается учащение СКВ, ЮДМ и других СЗСТ как за счет улучшения диагностики (лучшая осведомленность врачей, появление новых диагностических методов), так и истинного увеличения заболеваемости. Тем не менее сохраняется тенденция не только к поздней диагностике заболеваний, но и к гипердиагностике, что отражается на прогнозе СЗСТ или неправильно диагностируемой первичной болезни. Наиболее часто у детей встречаются такие системные васкулиты, как синдром Кавасаки (СК) — от 100—200 (Япония) до 9 (страны Европы) на 100 000 детей до 5 лет — и болезнь Шенлейна—Геноха (БШГ) — 13,5 на 100 000 детского населения. Редкими, но тяжелыми болезнями остаются СКВ и ЮДМ, частота которых у детей составляет соответственно 1:100 000 и 3:1 000 000.

Васкулит — воспаление стенок кровеносных сосудов (синоним — ангиит). Выделяют первичные и вторичные васкулиты, которые классифицируют по калибру поражаемого сосуда — от микроциркуляторного русла до аорты и ее ветвей. Вторичные васкулиты встречаются как синдром при инфекционных, аутоиммунных, РЗ, онкогематологической патологии и др. Первичные системные васкулиты — группа заболеваний, характеризующихся первичным поражением стенки сосудов различного калибра по типу очагового воспаления и некроза и вторичным вовлечением в патологический процесс органов и тканей зоны сосудистого повреждения. Из группы системных васкулитов (по МКБ X — узелковый полиартериит и родственные состояния и другие васкулопатии) в детском возрасте встречаются узелковый полиартериит (классический и ювенильный), полиартериит с поражением легких (синдром Чарга—Стросса), слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Кавасаки), гранулематоз Вегенера, БШГ, болезнь (синдром) Бехчета, неспецифический ортоартериит (Такаясу) (НАА). Ювенильные формы васкулитов у детей отличаются частой остротой начала и течения болезни, яркими манифестными клиническими симптомами, более оптимистичным прогнозом в условиях ранней и адекватной терапии. Преимущественно детской патологией являются БШГ, ювенильный полиартериит (ЮП), СК, НАА.

Болезнь Шенлейна—Геноха — системное заболевание, при котором поражается преимущественно

микроциркуляторное русло. Клинически БШГ характеризуется различным сочетанием классических синдромов — кожного геморрагического, суставного, абдоминального и почечного. Чаще заболевают дети в возрасте 7—12 лет. Несмотря на то что заболевание давно хорошо известно педиатрам и в высоком проценте заканчивается выздоровлением, существуют определенные сложности в диагностике и лечении не только ШГ-нефрита, но и других форм.

Современные проблемы БШГ заключаются в следующем: 1) отсутствие общепринятой классификации; 2) неоднозначность подходов к использованию глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (ЦС); 3) трудность ведения и лечения рецидивирующих форм; 4) сложность расшифровки рецидивирующих «загадочных сосудистых пурпур»; 5) отсутствие необходимости научно обоснованного периода диспансерного наблюдения.

Ювенильный полиартериит. Узелковый полиартериит — некротизирующий системный васкулит с поражением стенки мелких и средних артерий. ЮП — одна из форм узелкового полиартериита, которой заболевают дети чаще в возрасте 1—7 лет, отличающаяся поражением преимущественно периферических артерий с ведущим в клинической картине тромбангиитическим синдромом.

Клиническими проявлениями ЮП являются следующие:

- 1) высокая лихорадка, артралгия, миалгия, гиперестезия, потеря массы тела;
- 2) ливедо, узелки, локальные отеки, полинейропатия;
- 3) очаги некроза кожи и слизистых оболочек, сухая гангрена (чаще пальцев рук);
- 4) нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз периферической крови, ускорение СОЭ, положительный СРБ.

Заболевание начинается преимущественно в возрасте до 7 лет, остро, чаще болеют девочки. Течение обычно хроническое рецидивирующее, но при обострении у больного старше 14 лет риск формирования сухой гангрены становится минимальным.

Современные проблемы ЮП заключаются в следующем: 1) важность своевременной диагностики и лечения в связи с острым началом и быстрым (1—3 нед) развитием очагов некроза кожи и слизистых оболочек, сухой асимметричной гангрены; 2) синдром высокой лихорадки, с артралгией, гиперестезией, кожными изменениями, нейтрофильным гиперлейкоцитозом, ускорением СОЭ нередко первоначально ошибочно расценивают и безуспешно лечат как септическое состояние; 3) необходимость проведения базисного лечения в сочетании с антикоагулянтной, инфузионной терапией, а при угрозе некротических осложнений — экстракорпоральных методов очищения крови.

Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (Кавасаки) — острое заболевание, характеризующееся морфологически деструктивно-пролиферативным васкулитом средних и мелких артерий, клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфоузлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. Болеют чаще лица восточной национальности, среди заболевших до 80% составляют дети в возрасте от нескольких недель до 5 лет, соотношение мальчиков и девочек — 1,5:1. В отличие от других форм системных васкулитов подавляющее число заболевших выздоравливают в течение 2—3 мес болезни. Тем не менее в 0,1—0,5% случаев через 3—4 нед от начала болезни внезапно наступает летальный исход от разрыва коронарной аневризмы или инфаркта миокарда. Формирование характерных коронарных аневризм удается предупредить только путем использования в лечении больных сочетания стандартных иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) и аспирина.

Клиническими (диагностические) признаками СК являются следующие.

Основные симптомы: 1) повышение температуры тела в течение 5 дней и более; 2) изменение сосудов глаз (гиперемия конъюнктивы); 3) поражение слизистой оболочки губ и полости рта — сухие, красные, потрескавшиеся губы, «малиновый язык», гиперемия глотки; 4) эритема ладоней и подошв, шелушение кожи пальцев на 2—3-й неделе; 5) полиморфная сыпь на коже, напоминающая сыпь при скарлатине или при мультиформной эритеме; образование корок или отслоение кожи в области половых органов; 6) увеличение шейных лимфатических узлов до 1,5 см и более.

Дополнительные симптомы: сердечная патология (нарушение ритма, появление шумов, изменения ЭКГ); обнаружение инструментальными методами признаков коронарита, аневризм венечных артерий; диарея, гепатомегалия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, анемия, положительный СРБ, протеинурия с лейкоцитурией.

Для установления диагноза СК необходимо наличие 5 из 6 основных симптомов или 4 основных симптомов в сочетании с коронарными аневризмами. Если имеется лишь часть основных и вспомогательных симптомов, особенно при наличии признаков поражения сердца, состояние классифицируют как неполный СК.

Современные проблемы СК заключаются в следующем: 1) СК является ведущей причиной формирования коронарных аневризм (возможно и других сосудов), инфаркта миокарда у детей, внезапной смерти ребенка в фазе реконвалесценции острого лихорадочного заболевания, ИБС и атеросклероза у лиц молодого возраста; 2) при задержке или отсутствии лечения самый высокий риск развития аневризм отмечен у детей первого года жизни,

у подростков и при неполном СК. В то же время и в настоящее время точный диагноз в первые 7 дней устанавливают только у 57% пациентов. В России диагноз данного заболевания до сих пор устанавливают далеко не во всех случаях.

Неспецифический аortoартериит (болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса) — деструктивно-продуктивный сегментарный аортит и субаортальный панартериит — характеризуется образованием сосудистых аневризм и/или стенозов вплоть до сегментарной артериальной окклюзии, что клинически проявляется ишемическими расстройствами и синдромом асимметрии или отсутствия пульса. Болеют преимущественно лица женского пола, типичный возраст начала НАА — 8—16 лет.

Клиническими и лабораторными признаками НАА являются следующие:

1) анамнестические: указание на ежедневное или эпизодическое повышение температуры тела, чаще субфебрильное на протяжении нескольких месяцев, возможны усталость, боли в мышцах, суставах;

2) клинические: а) синдром недостаточности периферического кровотока — боли в руках, спине, ногах; чувство онемения пальцев, синдром Рейно, асимметрия или отсутствие пульса; б) кардиоваскулярный синдром — расширение границ сердца, шум над аортой или магистральными артериями; в) цереброваскулярный синдром — головная боль, ухудшение зрения, обмороки или судорожный синдром; г) абдоминальный синдром — приступы болей в животе; д) легочный синдром — возможна одышка, инструментальное подтверждение легочной гипертензии; е) синдром артериальной гипертензии — стойкая артериальная гипертензия (реноваскулярная), возможен изолированный мочевого синдром;

3) лабораторные: умеренная анемия и лейкоцитоз, увеличение СОЭ до 50—70 мм/ч, диспротеинемия, увеличение γ -глобулинов, положительный СРБ, увеличение IgA, IgG;

4) инструментальные методы — выявление деформации сосудистого русла, изменение линейной скорости кровотока, утолщения стенок аорты или устья крупных артерий, артериальной окклюзии с помощью доплерографии, дуплексного сканирования, МРТ, аортографии.

В течение НАА выделяют острую и хроническую фазы. Продолжительность острой фазы составляет 1—10 лет. С наступлением хронической фазы исчезает общевоспалительный синдром, улучшается самочувствие, сохраняются синдром отсутствия пульса, артериальная гипертензия, возможны гипотермия пальцев, уменьшение размеров конечности, головокружения.

Современные проблемы НАА заключаются в следующем: 1) поздняя диагностика (неспецифичность, неяркость начального синдрома, развитие характерных синдромов отсутствия пульса и арте-

риальной гипертензии через 2—5 лет) приводит к распространенному сосудистому повреждению; 2) тяжелые формы, обусловленные выраженными окклюзионными изменениями и расслоением стенки аневризмы крупных артерий или аорты при отсутствии адекватного коллатерального кровообращения могут осложниться развитием недостаточности кровообращения, артериальной гипертензии, ХПН, расслоением аневризмы, разрывом аневризмы; 3) необходимость многолетнего лечения в связи с длительным периодом острой фазы, высокотехнологичных хирургических методов лечения при выраженном периферическом окклюзионном синдроме, артериальной (ренальной) гипертензии.

Системная красная волчанка — заболевание, развивающееся на основе генетического несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем. Болеют чаще девочки, пик начала болезни приходится на возраст 12—15 лет, хотя в последние годы нередко наблюдаются случаи заболевания у дошкольников.

Клиническими проявлениями СКВ являются следующие: лихорадка, полиадения, суставной и/или мышечный синдром, поражение кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания, капиллярит, геморрагии, ливедо, хейлит, стоматит), полисерозит, пневмонит, кардит (пери-, мио-, эндокардит Либмана—Сакса), люпус-нефрит (выраженный с нефротическим синдромом, нефритический, латентный), поражение нервной системы (психические расстройства, эписиндром, хорея). В активный период СКВ у больных выявляют характерные изменения лабораторных показателей — лейкопения, анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ, LE-клетки (полиморфноядерные гранулоциты, фагоцитировавшие ядерный материал разрушенных клеток), снижение комплемента, повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ), антител к ДНК, при АФС — повышение титра антител к кардиолипину, положительный волчаночный антикоагулянт.

Диагностические критерии СКВ (АРА, 1997): 1) высыпания в скуловой области; 2) дискоидные высыпания; 3) язвы полости рта; 4) артрит, серозит; 5) поражение почек; 6) неврологические нарушения (судороги, психоз); 7) гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения); 8) иммунные нарушения (антитела к ДНК, Sm-антигену, кардиолипину); 9) антинуклеарные антитела.

При наличии у больного 4 и более признаков диагноз СКВ считается достоверным.

Течение СКВ может быть острым, подострым и первично хроническим. Оценивают также сте-

пень активности болезни — I, II, III. Максимально высокая степень активности СКВ с выраженной эндогенной интоксикацией и развитием жизнеугрожающих состояний расценивается как «волчаночный криз». Волчаночный криз — это развитие функциональной недостаточности того или иного органа на фоне высокой активности патологического процесса (морфологически — фибриноидный некроз капилляров, артериол и мелких артерий с деструкцией сосудистой стенки). Клинически волчаночный криз, по данным Карташовой В.И. (1995), в 85% случаев бывает моноорганным (почечный, церебральный, гематологический, кардиальный, абдоминальный, легочный), в 15% — полиорганным (почечно-абдоминальный, почечно-кардиальный, церебро-кардиальный).

Современные проблемы СКВ у детей заключаются в следующем: 1) трудность нозологической диагностики при моносиндромном дебюте болезни (по данным Подчерняевой Н.С. — в 16,3% случаев); 2) трудность ведения больных с выраженным (критическим) АФС; 3) сложность лечения больных при развитии волчаночного криза; 4) необходимость разработки достоверных критериев неблагоприятного прогноза и терапевтической тактики данных случаев с позиций доказательной медицины.

Ювенильный дерматомиозит — системное прогрессирующее заболевание, отличающееся распространенным васкулитом с преимущественным поражением поперечно-полосатых мышц и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также кожи в виде эритемы и отека. ЮДМ — относительно редкое детское заболевание, частота его составляет 5% от РЗ у детей. Заболевают чаще девочки в возрасте 3—5 или 8—9 лет. Болезнь начинается остро или подостро. Первыми могут появиться симптомы только мышечного или только кожного поражения, к которым позже присоединяются соответственно дерматит или миопатия, чаще симптомокомплекс дерматомиозита развивается одновременно. Течение может быть острым, подострым, первично хроническим.

Клиническими признаками ЮДМ являются следующие: 1) боли в мышцах, отек и нарастающая слабость проксимальных мышц конечностей, спины, в тяжелых случаях — глоточных (50%), межреберных (24%), диафрагмы — меняется голос, трудно глотать твердую пищу, ребенок во время еды поперхивается, может выливаться пища из носа, определяется снижение экскурсии дыхательных движений грудной клетки и легочного края; 2) характерные кожные изменения (97%): гелиотропная сыпь (красно-фиолетовая отечная эритема на верхних веках), признак Готтрона (красно-фиолетовая кератическая атрофическая эритема над разгибательными поверхностями суставов пальцев), эритема разгибательной поверхности суставов (приподнятая красно-фиолетовая эритема над локтями и коленями); 3) артрит/артралгии (44%), сухо-

жильно-мышечные контрактуры (60%); 4) кальциноз мышц (28%) — ограниченный или диффузный, асимметричный или симметричный, возможна реакция окружающих тканей; 5) миокардит (57%), реже диффузный альвеолит (17%), эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; 6) повышение трансферазной активности, КФК, ЛДГ; 7) возможны лихорадка, анемия и повышение СОЭ.

Современные проблемы ЮДМ заключаются в следующем: 1) несвоевременность диагноза (спустя 3 месяца после начала болезни) и назначения лечения (позже 3—6 месяцев) ухудшает характер клинических проявлений и течение; 2) высокая частота осложнений (инфекции, остеопороз, задержка роста), обусловленная очевидным эффектом лечения не ранее 2—3 мес, многомесячным нарушением двигательной функции больного; 3) неблагоприятные факторы прогноза — поражение легких (интерстициальная пневмония, фиброзирующий альвеолит), поражение дыхательных мышц, выраженная дисфагия; 4) развитие распространенного кальциноза тканей (чаще чем у взрослых больных).

Склеродермия — хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с развитием характерного локального или генерализованного фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов. Выделяют две формы заболевания — системную склеродермию (ССД) и ограниченную склеродермию (ОСД).

ССД отличается вовлечением внутренних органов: 1) диффузная склеродермия — генерализованное кожное и характерные висцеральные поражения; 2) лимитированная склеродермия — повреждение кожи преимущественно на кистях и лице или CREST-синдром (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии); 3) Overlap — или перекрестный синдром — сочетание ССД с признаками дерматомиозита, ревматоидного артрита или СКВ.

При ОСД фиброз ограничивается кожей, подкожной клетчаткой, мышцами. Формы ОСД: 1) по форме очагов — бляшечная, линейная, смешанная; 2) по количеству очагов — мало- или многоочаговая или распространенная; 3) по площади поражения кожи — менее и более 20% поверхности тела; 4) по глубине очагов — поверхностная и глубокая; 5) по локализации — на лице, туловище, конечностях, над суставами.

Клиническая картина отличается полиморфизмом, отражающим системный характер болезни, и варьирует от маломанифестных, относительно благоприятных форм до генерализованных, быстро прогрессирующих. Течение бывает острым, подострым или хроническим.

Особенностями ювенильной склеродермии являются следующие: 1) пик развития болезни приходится на возраст 4—7 лет, чаще болеют девочки; 2) преобладает подострое течение; 3) чаще встречаются ограниченные формы, отличающиеся имму-

нологической активностью, распространенностью поражения и прогрессированием.

Современные проблемы склеродермии заключаются в следующем: 1) поздняя диагностика и неадекватная терапия (пенициллин, липаза) приводят к необратимым, уродующим последствиям; 2) отсутствие лабораторных маркеров, достоверно свидетельствующих о степени активности патологического процесса; 3) отсутствие общепринятых рекомендаций по длительности базисной терапии; 4) важность не только непрерывной базисной терапии, но и реабилитационного, санаторно-курортного лечения.

Методы и принципы лечение СЗСТ. На протяжении многих лет СЗСТ быстро приводили к инвалидности, а нередко и фатальному исходу. Применение глюкокортикостероидной терапии, а позже иммуносупрессивных препаратов, методов экстракорпорального очищения крови, антикоагулянтов и современных симптоматических средств кардинально изменило прогноз СЗСТ и значительно увеличило продолжительность жизни больных.

Лекарственные препараты, используемые в терапии СЗСТ:

1) глюкокортикоиды (ГК) — препараты противовоспалительного, иммуносупрессивного действия: преднизолон, метипред;

2) цитостатики (ЦС) — препараты иммуносупрессивного, антипролиферативного, противовоспалительного, антифиброзного действия: циклофосфан, азатиоприн, метотрексат, Д-пеницилламин;

3) антикоагулянты, антиагреганты, периферические вазодилататоры — гепарин, фраксипарин, аспирин, дипиридамол, пентоксифиллин, вазпростан и др.

4) препараты ВВИГ: стандартные (90% IgG) — интраглобин и др., обогащенные IgM — пентаглобин; гипериммунные — цитотект, гепатект.

Основными принципами лечения СЗСТ являются подавление активности патологического процесса и поддержание ремиссии. Индукция ремиссии осуществляется путем назначения противовоспалительных иммуносупрессивных препаратов. При тяжелых (кризовых) состояниях (почечном или полиорганном волчаночном кризе, миопатическом кризе при ЮДМ, тромбангиитическом — при ЮП) используют инфузионную терапию, пульс-терапию (ГК, ГК+ЦС), плазмаферез, синхронизированный с пульс-терапией, ВВИГ. Большое значение имеют лечение и профилактика нозокомиальных инфекций, стероидного остеопороза, задержки роста и других лекарственных осложнений. Поддерживающая (базисная) терапия проводится в амбулаторных условиях при длительном диспансерном наблюдении.

Эволюция исходов СЗСТ у детей. На протяжении многих лет СЗСТ быстро приводили к инвалидности, а нередко и фатальному исходу. До начала применения ГК прогноз коллагенозов был неутешителен. По данным литературы, все дети,

заболевшие СКВ и узелковым периартериитом, умирали между 6 и 12 мес болезни, и лишь в 70-е годы, когда были отработаны эффективные схемы лечения ГК, в том числе в комплексе с ЦС, летальность при СКВ у детей снизилась до 8—3,5%. Современное лечение кардинально изменило прогноз СЗСТ и значительно увеличило продолжительность жизни больных, даже у детей с волчаночным нефритом нефротической формы. 5-летняя выживаемость больных СКВ составляет 95—100% (Подчерняева Н.С., 1999). По данным Т.М. Ермаковой, наблюдавшей 40 больных СКВ с длительностью болезни от 10 до 34 лет, 85% из них сохраняют трудоспособность, половина имеют здоровых детей. При ЮДМ, по данным Т.М. Рябовой в сравнении с наблюдениями Л.А. Исаевой, М.А. Жваниной (1962—1977), летальные исходы снизились с 13% до 3%, увеличился процент детей с длительной ремиссией, стал очевидным факт возможности выздоровления (приблизительно $\frac{1}{3}$ больных). Сопоставление клиники и исходов ВШГ у больных, лечившихся в клинике до 1991 г. и в 1992—1999 гг. показало, что стало больше тяжелых форм, чаще отмечается хроническое рецидивирующее течение с развитием ШГ-нефрита. В то же время процент выздоровления или достижения стойкой лабораторной ремиссии, в том числе и нефрита, в последние годы на фоне проводимой терапии увеличился. По нашим данным, у 85% больных ЮП удается предотвратить развитие обширных гангренов пальцев, 10-летняя выживаемость достигла 100%, половина наших пациентов имеют здоровых детей. Введение ВВИГ на 1-й неделе больному с СК снижает риск формирования коронарных аневризм с 67% до 6%. С помощью сочетанного лечения ГК и метотрексатом удается избежать развития распространенного поражения аорты с формированием аневризм и окклюзий нескольких периферических артерий.

© Коллектив авторов, 2002

А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова, А.Н. Шмаков

КОНТРОЛИРУЕМАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ

Новосибирская государственная медицинская академия, РФ

Различные формы нарушений в системе свертывания крови занимают важное место в общей патологии детского возраста и являются самостоятельными заболеваниями и синдромами либо сопутствуют чрезвычайно большому числу других патологических состояний и процессов. При этом они реализуются как геморрагические «диатезы»

Пути улучшения прогноза СЗСТ у детей заключаются в следующем: 1) своевременное установление диагноза — помимо знаний врача необходимо использование высокотехнологичной лабораторной службы; 2) эффективное лечение активного периода болезни — необходимость госпитализации больного в специализированное клиническое лечебное учреждение с отделением реанимации и интенсивной терапии и возможностями использования современных терапевтических методов; 3) профилактика рецидива заболевания — необходимость реабилитационной помощи, длительного диспансерного наблюдения, преемственности между педиатрической и терапевтической ревматологической службами.

Отмеченные выше положительные сдвиги произошли благодаря возросшему профессионализму врачей, которые способны распознать заболевание на ранней стадии его развития и своевременно начать лечение больных. Немаловажное значение имеет прогресс медицины и науки в целом, дающий в руки врача мощные диуретики, эффективные антибиотики, ВВИГ, лекарства, способные подавить иммуновоспалительный процесс и вторично присоединившуюся микрофлору. Все вышесказанное не дает права считать, что проблема СЗСТ исчерпана. И хотя многое уже сделано, существуют вопросы, которые ждут своего разрешения.

Перспективами исследования СЗСТ являются следующие: 1) изучение клинической и иммунологической вариабильности заболеваний; 2) генетические исследования для выявления генов предрасположенности к СЗСТ; 3) разработка протоколов лечения по принципам доказательной медицины; 4) изучение возможностей использования генной терапии; 5) совершенствование методов профилактики и лечения сопутствующей патологии для улучшения качества жизни больных; 6) организация психологической помощи больным.

либо как ДВС крови, тромбозы и микротромбоваскулиты, что требует применения для их профилактики и лечения соответственно гемостатических и антитромботических препаратов.

Если вопросы лекарственной терапии таких важнейших геморрагических заболеваний, как гемофилия, болезнь Виллебранда, идиопатичес-