

ЛЕКЦИИ

© Лыскина Г.А., 2003

Г.А. Лыскина

ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) относятся к ревматическим заболеваниям (РЗ). Ревматология — одно из основных научно-практических направлений кафедры детских болезней ММА им. И.М. Сеченова. Еще в 90-х годах XIX столетия профессор Н.Ф. Филатов впервые предположил связь хореи с ревматическим поражением головного мозга, описал проявления и последствия хореи. В последующие годы ученики и последователи Н.Ф. Филатова, и прежде всего В.И. Молчанов и Е.В. Ковалева, продолжили изучение теоретических и клинических вопросов ревматизма. В.И. Молчанов изучал связь ревматизма со скарлатиной, роль аллергии и наследственных особенностей мезенхимы при ревматизме, разрабатывал вопросы лечения и профилактики ревматизма, вместе с А.А. Киселем принимал деятельное участие в организации антиревматической службы.

Современная система представлений о СЗСТ — преемница учения о «коллагенозах», концепция которых появилась в 1942 г., после того как Klemperer P., Pollack A.D. и Baehr G. выявили аналогию изменений в коллагеновых волокнах при системной красной волчанке и склеродермии и объединили их в одну группу. Позже к коллагенозам были причислены и ряд других РЗ, появились предложения называть данную группу «диффузные заболевания соединительной ткани, системные поражения соединительной ткани». 50—70-е годы прошлого столетия охарактеризовались большим интересом к изучению теоретических вопросов, номенклатуры, клиники коллагеновых заболеваний у взрослых больных, оценке первого опыта их лечения стероидными гормонами (А.И. Струков, Е.И. Тареев, Н.Г. Гусева, О.М. Виноградова, В.А. Насонова, А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, Couland P., Dubois E.L., Martin R.F., Rose G.A., Talbott J.N. и др). Безусловно, нельзя не согласиться с авторами одной из отечественных книг (Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М., 1994), посвященной проблеме диффузных заболеваний

соединительной ткани, что «без учения о коллагенозах невозможен был бы современный высокий уровень развития ревматологии». Впервые в России диагноз «Системная красная волчанка» (СКВ) у ребенка установлен в 1955 г. на консилиуме с участием академиков АМН СССР Ю.Ф. Домбровской и Е.М. Тареева в клинике детских болезней 1-го МОЛМИ (в настоящее время ММА им. И.М. Сеченова). Ю.Ф. Домбровской принадлежит и инициатива необходимости научного исследования коллагенозов у детей.

Воплощение в жизнь новаторской идеи, руководство разработкой научной проблемы так называемых коллагеновых болезней у детей явилось заслугой академика АМН СССР, профессора Л.А. Исаевой, ее учеников и последователей (Ермакова Т.М., Жвания М.А., Карташова В.И., Левина С.Г., Лыскина Г.А., Подчерняева Н.С., Рябова Т.В., Уварова Н.Н. и др.). В 1963 г. на базе клиники детских болезней 1-го МОЛМИ были созданы научная лаборатория по изучению коллагеновых заболеваний у детей и специализированное отделение, в которых начаты работы по изучению этиологии, механизмов развития, клиники неизученных тяжелых заболеваний, разработке методов их диагностики, лечения, профилактики. На протяжении прошедших 40 лет создана научная школа и практические разработки клинических технологий диагностики и лечения СЗСТ, соответствующие мировому опыту. По проблеме защищено 14 докторских и 40 кандидатских диссертаций, изданы монографии, главы в учебниках и руководстве по педиатрии, книга «Детская ревматология». Ежегодно в специализированном отделении клиники проходят лечение и реабилитацию до 500 больных детей с различными СЗСТ. Это дает возможность на основании многолетнего опыта клиники и данных литературы охарактеризовать современные проблемы СЗСТ у детей.

По международной классификации болезней X пересмотра СЗСТ причислены к XIII классу

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 болезней, 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 аортоартериит (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 Такаюсу, 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 вариативности 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-