

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ, С ОСНОВАМИ
НЕТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ**

НАЗВАНИЕ ЛЕКЦИИ: Проблемы системных заболеваний
соединительной ткани у детей.

(краткий конспект лекций)

Ташкент 2012-2013 г

План:

1. Введение.
2. Этиопатогенез системных заболеваний соединительной ткани у детей.
3. Классификация системных заболеваний соединительной ткани у детей.
4. Диагностические критерии системной красной волчанки
5. Диагностические критерии системной склеродермии.
6. Диагностические критерии дерматомиозита.
7. Клинические варианты и диагностические критерии системных воскулитов.

Цель:

Научить студентов диагностике, дифференциальной диагностике, тактике ведения и лечения больных с системными заболеваниями соединительной ткани у детей.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с такими нарушениями иммунорегуляции, которые являются причиной гиперпродукции широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунновоспалительное повреждение тканей и нарушение функций внутренних органов.

Классификация системной красной волчанки

(В.А.Насонова, 1972)

Характер течения болезни	Фаза болезни	Степень активности	Клинико – морфологическая характеристика поражений
Острое	Активная	Высокая	Кожи: симптом “бабочки”, капилляриты, экссудативная эритема, пурпур и т. д.
Подострое	Неактивная	Умеренная	Суставов: артralгия, полиартрит
Хроническое		Минимальная	Серозных оболочек: полисерозит выпотной, сухой, адгезивный перигепатит, периспленит Сердца: миокардит, эндокардит, недостаточность митрального клапана Легких: пневмония, пневмосклероз Почек: люpus – нефрит нефротического или смешанного типа, мочевой синдром Нервной системы: менингоэнцефалополирадикулоневрит

Диагностические критерии СКВ.

[Американская кардиологическая ассоциация, 1972 г.]

1. Волчаночная "бабочка".
2. Дискоидная волчанка.
3. Синдром Рейно.
4. Аллопеция.
5. Фотосенсибилизация.

6. Изъязвление слизистой рта и носоглотки.
7. Артрит без деформаций.
8. Наличие волчаночных клеток.
9. Ложноположительная реакция Вассермана.
10. Профузная протеинурия (свыше 3,5 г/сутки).
11. Цилиндрурия.
12. Плеврит и/или перикардит.
13. Психоз и/или судорожные припадки.
14. Гемолитическая анемия и/или лейкопения, и/или тромбоцитопения.

Диагностическое правило: диагноз СКВ достоверен при наличии четырех критериев.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ.

МИНИМАЛЬНЫЕ:

- Сбор и анализ анамнеза заболевания.
- Выявление и оценка кожного и артритического синдромов.
- Оценка рецидивирующего, ригидного к терапии моносиндрома (синдром Верльгофа, малой хореи, синдрома Рейно, аутоиммунной гемолитической анемии, дискоидной волчанки).
- Выявление полисерозитов.
- Клинический анализ крови.
- Анализ мочи.

МАКСИМАЛЬНЫЕ:

- Биохимическое исследование крови.
- Анализ крови на LE-клетки, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК.
- Иммунограмма.
- Анализ крови на ЦИК.
- ЭКГ, ФКГ.
- ЭХОКГ.
- УЗИ органов брюшной полости.
- Проба Реберга, ренограмма.
- Биопсия пораженных участков кожи, сосудов, синовиальной оболочки суставов.
- Рентгенография легких, спирограмма.
- Осмотр глазного дна.

- Консультации: отоларинголога, невропатолога, других специалистов по показаниям.

Клинические признаки и симптомы:

1. эритематозная “бабочка”;
2. дискоидная сыпь;
3. фотодерматит;
4. язвы слизистой оболочки рта;
5. артрит;
6. серозит (плеврит, перикардит);
7. поражение почек;
8. поражение ЦНС.

Другие клинические признаки, в том числе и часто встречающиеся, можно считать лишь дополнительными критериями (лихорадка, дистрофия, лимфоаденопатия и др.)

Из вышеуказанных 8 критериев у детей обращает на себя внимание

диагностическая триада:

- кожный синдром,
- артрит,
- полисерозит.

Кожный синдром:

- включает до 28 вариантов различных высыпаний от эритематозного пятна до тяжелых буллезных изменений.
- Патогномоничен симптом “бабочки” - эритема на спинке носа и скуловых дугах.
- При хроническом течении у 25% больных появляются дискоидные очаги с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и рубцевой атрофией.
- У детей часто развивается энантема и эрозии слизистой оболочки полости рта с точечными геморрагиями, как правило, безболезненные или болезненные только при приеме пищи.
- При прогрессировании процесса энантемы трансформируются в белесоватые бляшки, рубцы.
- Нередки при СКВ телеангиэкзазии и общие трофические нарушения в виде сухости кожи, диффузного выпадения волос, деформации, ломкости ногтей.

Люпус-артрит

- проявляется чаще транзиторными интенсивными артралгиями (“морфинными”) в сочетании с миалгией.

- При полиартрите характерна асимметрия мелких и средних пораженных суставов (межфаланговых, лучезапястных, голеностопных), реже – крупных.
- В синовиальной жидкости – в отличие от ревматоидного артрита – высокая вязкость, низкое содержание белка и лейкоцитов, могут быть LE-клетки.
- Рентгенологически – сужение суставной щели, умеренный остеопороз.

Полисерозиты

- могут быть одним из ранних симптомов СКВ и чаще проявляются адгезивным перикардитом: интенсивная кардиальная боль, тахикардия, глухость тонов, одышка и нестойкий шум трения перикарда.
- Плеврит – двусторонний, рецидивирующий, сухой фибринозный или с небольшим выпотом и последующими спайками.
- Редко в процесс вовлекается брюшина, возможен перигепатит.

Кардиальный синдром.

- Типичен для СКВ бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса с формированием недостаточности митрального клапана:
- грубый, убывающий систолический шум с эпицентром на верхушке, проводящийся в левую подмышечную область,
- ослабление первого тона,
- акцент второго тона на легочной артерии,
- “митральная” конфигурация сердца рентгенологически.

Синдромы сосудистых поражений.

- В процесс вовлекаются в основном артерии среднего и мелкого калибра с различной степенью их поражения.
- Наиболее типичны дигитальные капилляриты, коронарит, реже – аортит.
- У каждого четвертого больного в период обострения наблюдаются тромбофлебиты конечностей как проявление васкулита.
- Мезентериальный артериит – основная причина абдоминального криза при СКВ.

Почечный синдром.

- Неконтролируемая продукция антител при СКВ с образованием иммунных комплексов обуславливает многообразие поражения почек.
- Морфологические же изменения в них встречаются значительно чаще клинических проявлений – у каждого второго больного без отчетливых симптомов нефрита.

В основе отечественной классификации люpus-нефрита (В.В.Серов и соавт., 1980) лежит 7 типов морфологических изменений (от очагового пролиферативного до фибропластического), которые рассматриваются как стадии динамического процесса.

Согласно классификации И.Е.Тареевой, различают активные виды нефрита:

- быстропрогрессирующий (2-3 года) – 10-20 %;

- нефрит с нефротическим синдромом – 30-40%;
- нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия (белок моче <0.5 г).
- Клинико-лабораторные признаки активного лупус-нефрита следующие: протеинурия > 1 г/сутки; эритроцитурия > 10000 в 1 мл мочи; цилиндры гиалиновые, зернистые >250 в 1 мл мочи; повышение креатинина сыворотки крови; снижение клубочковой фильтрации.

Поражение желудочно-кишечного тракта

- встречается у каждого второго больного СКВ.
- Жалобы на тошноту, отсутствие аппетита, отвращение к пище, изжогу.
- Разнообразные боли в животе могут быть отражением патологии любого отдела желудочно-кишечного тракта, в том числе развития абдоминального криза, требующего консультации хирурга.

Нейролюпус

- характерен для всех детей с СКВ от мигрени до энцефаломиелополирадикулоневрита.
- Диагностическим подтверждением нейролюпуса является наличие одного большого критерия и/или одного маленького в сочетании с изменениями на ЭЭГ, сцинтиграмме, церебральной ангиограмме или цереброспинальной жидкости (белок > 0.5-1.0 г/л, плеоцитоз, повышенное давление).

Лабораторные исследования:

1. В анализе крови :

- Увеличение СОЭ.
- Лейкопения (обычно лимфопения).
- Гипохромная анемия.
- Тромбоцитопения.
- Антинуклеарный (АНФ) или антиядерный фактор,
- Антитела к двухспиральной ДНК.
- LE-клетки (лейкоциты , фагоцитировавшие ядерный материал).
- Антитела к фосфолипидам (ложноположительная реакция Вассермана).
- Снижение общей гемолитической активности комплемента (СН 50) и его отдельных компонентов (С3 и С4)

2. Общий анализ мочи.

Степень выявленных изменений зависит от глубины и характера поражений почек.

3. Биохимические исследования.

4.Биопсия почек - для определения морфологического варианта гломерулонефрита и выявления больных с активным волчаночным нефритом, нуждающихся в агрессивной цитотоксической терапии.

ДЕРМАТОМИОЗИТ (ДМ) - болезнь Вагнера – Унферрихта – Хеппа - тяжелое заболевание, проявляющееся преимущественно системным поражением мышц (полимиозит), а также кожных покровов и нейрой, но частой висцеральной патологией.

Классификация дерматомиозита

(Л.А. Исаева, 1981)

Форма	Фаза	Варианты течения	Степень активности
Первичный (идиопатически й)	Активная Неактивная	Острое Подострое Первично – хроническое	I (минимальная) II (умеренная)
Вторичный (опухолевый)		Непрерывно – рецидивирующее	III (максимальная)

Диагностические критерии:

Основные:

- Поражение кожи:
 - периорбитальный отек и эритема – симптом “очки”;
 - телеангиэкзазии;
 - эритема на открытых участках тела.
- Поражение мышц:
 - преимущественно проксимальных отделов конечностей;
 - Мышечная слабость;
 - Миалгия;
 - Отек мышц и позже их атрофия.
 - Биопсия мышц: дегенерация, некроз, базофилия, воспалительные инфильтраты, фиброз.
- Увеличение активности сывороточных ферментов: КФК, альдолаза, креатинфосфокиназа, трансаминазы – на 50 % и более от нормы
- Характерные данные электромиографического исследования.
- Гиперкреатинурия.

Дополнительные:

- Кальциноз.
- Дисфагия.

- Увеличение СОЭ, диспротеинемия.

Диагностические критерии дерматомиозита и полимиозита.

- 1) Поражение проксимальных мышц конечностей, шеи (спонтанная миалгия, усиливающаяся при движениях, болезненность мышц при пальпации, их уплотнение, увеличение в объеме, прогрессирующая мышечная слабость).
- 2) Кожная сыпь (лиловая эритема).
- 3) Гиперферментемия: повышение активности аминотрансфераз, альдолазы, креатинина.
- 4) Электромиографические данные.
- 5) Гистопатологические данные (исследование мышечного биоптата)

Диагностическое правило: диагноз дерматомиозита достоверен при наличии трех критериев и сыпи; полимиозита — при наличии четырех критериев без сыпи.

Клиника.

Наиболее часто заболевание встречается у детей старше 3 лет и среди девочек.

Примерно у 1/3 больных дерматомиозит имеет острое, бурное начало с высокой лихорадки, быстро нарастающей мышечной слабости, резко или умеренно выраженных миалгий, кожных изменений и поражения слизистых оболочек.

Первыми симптомами являются отёк кожи, подкожной клетчатки, мышц, суставной синдром.

У остальных ДМ начинается подостро.

Появляется субфебрильная температура, неяркие кожные изменения умеренная мышечная слабость, изредка наблюдаются ограниченные отеки мягких тканей.

Общее состояние нарушается мало, начало болезни растягивается на 2 – 3 недели.

Кальциноз при ДМ – отдельные бляшки или массивные отложения в области наиболее пораженных мышц плечевого и тазового пояса и подкожно. Это ведет к значительному ограничению движений.

Суставный синдром:

- артralгии
- поражении периартикулярных тканей,
- артриты редки.

Поражение миокарда.

- очаговый или диффузный миокардит,
- дистрофические изменения миокарда,
- явления кардиосклероза,
- иногда нарушения ритма.

Васкулиты

- поражение кожи
- некоторых висцеритов.
- у отдельных больных наблюдается поражение сосудов глазного дна.

Поражение легких при ДМ – интерстициальная и аспирационная пневмония.

Поражение желудочно-кишечного тракта

- явления гастроэнтероколита,
- нередко желудочно-кишечные кровотечения.

Поражение почек варьирует от преходящей протеинурии до тяжелого гломерулонефрита и явлений почечной недостаточности.

Неврологическая симптоматика – гиперестезии, парестезии, арефлексия.

Поражение слизистых:

- конъюнктивит,
- стоматит,
- гиперемия и отек зева, истинных голосовых связок,
- повышенная саливация

ЛЕЧЕБНАЯ ПРОГРАММА ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

1. **Диета**, богатая белком и витаминами, с ограничением соли и легко усваиваемых углеводов. Коррекция в диете проводится в связи с нарушением функции почек и сердца.
2. **Постельный режим** при высокой степени активности с постепенным его расширением по состоянию больного, под контролем функциональных проб.
3. **ЛФК** для улучшения функции дыхания, сердечной деятельности, суставов.
4. **Глюкокортикоиды.**

А). При высокой степени активности – преднизолон 2-5 мг/кг/сутки за 3 приема в соответствии с биоритмом. Постепенное снижение дозы по мере стихания процесса – до 5-10 мг/сутки.

Б). При максимальной активности заболевания, и ригидности к лечению пульс-терапия: метипред в/в до 600-800 мг/сутки в течение 2-3 дней, в последующем – 1 раз в 3 месяца.

5. Нестероидные противовоспалительные препараты – при минимальной активности болезни, суставном синдроме:

А). Производные арилпропионовой кислоты:

- ибuproфен 0.01-0.04 г/кг/сутки за 3-4 приема;
- напроксен (напроксин) по 1 табл. (0.25) 2-3 раза в день.
- ансейд по 1 табл. (0.1) 1-2 раза в день.

Могут сочетаться с антикоагулянтами, бета-блокаторами, гипотензивными, антидепрессантами.

Б). Препараты арилуксусной кислоты в дозе 2-3 мг/кг/сутки на 2-4 приема:

- диклофенак-натрий (реводин, вольтарен, ортофен, наклофен) -1 табл. -0.025г, 1 амп. – 2.,5% - 3.0 мл;
- вольтарен-ретард по 1 табл. (0.1) 1-2 раза в день.

Не рекомендуется сочетать с ацетилсалициловой кислотой и антикоагулянтами.

В). Препараты индола и индолуксусных кислот по 1-3 мг/кг/сутки:

- индометацин (метиндол) 1 табл. (0.025);
- сулиндак (клиновир) 1 табл. (0.1; 0.15; 0.2; 0.3).

Г). Препараты салициловой кислоты по 0.2 г/год жизни/сутки:

ацетилсалициловая кислота (аспирин) 1 табл. (0.25; 0.5);

долобид (дифлунизал) 750-1500 мг/сутки;

аспизоль 1 флакон 1.0 г в/м, в/в, в изотоническом растворе.

Д). Оксикамы: пироксикам, изоксикам, судоксикам, роксикам – по 1 табл. (0.01) 2-3 раза в сутки.

6. Иммунодепрессанты назначаются со дня верификации диагноза в течение нескольких лет:

1. Препараты золота:

А). Ауранофин, голдар в дозе от 0.1 мг/кг/сутки, постепенно

повышая дозу до 0.2 мг/кг/сутки; 1 табл.=0.003 г.

Б). Кризанол 5% в/м 0.5-1.0-2.0 мл (17-34 мг металлического золота) 1 раз в неделю в течение 7-8 месяцев (на курс 1-1.5 г золота); далее интервалы удлиняют до 2 недель, в последующем – до 3 недель и проводится практически постоянно.

2. Д-пеницилламин, купренил (1 капсула = 0.15), артамин (1 капсула = 0.05- 0.15-0.25) в дозе от 10 до 25 мг/сутки. Поддерживающая доза – 5 мг/сутки.

3. При высокой степени активности и генерализованных формах

применяют:

А). Хлорбутин (лейкеран) 0.05-0.1 мг/кг/сутки 6 мес. и более (1 табл.=0.002; 0.005 г).

Б). Метотрексат 5-10 мг/кв.метр поверхности тела 1 раз в неделю в течение 1 года и более;

В). Азатиоприн (1 табл.=0.05 г) 0.002 г/кг/сутки за 3-4 приема в течение 1-2 мес., затем в дозе, равной 50%.

7. Препараты 4-аминохинолинового ряда – при минимальной активности СКВ – 1-3 года: плаквенил, делагил, резохин и др. 1 раз после ужина – до 7 лет – 100 мг (1/2 табл.), после 7 лет – 200 мг (1табл.), после 14-15 лет – 200-400 (1-2 табл.). После получения эффекта переводят на поддерживающую дозу, равную 50% терапевтической дозы.

8. Препараты тимуса (под контролем иммунограммы) – тимактид, тимозин-альфа (табл. 0.25 г) по j-1 табл. Под язык 1 раз в 5 дней N5-7.

9. Плазмоферез – 3 сеанса с интервалами 5 дней, в последующем – 1 раз в 3 мес. в сочетании с пульс терапией.

10. Гемосорбция.

11. Гипербарическая оксигенация N 7-10.

12. Препараты, улучшающие микроциркуляцию:

- Курантил, дипиридамол, персантин (др. 0.025; 0.075 г) по 0.025 г 2-3 раза в день в течение 1 мес.
- Ксантина никотинат (табл. 0.15 г) по 1 табл. 2-3 раза в день, курс – месяц.
- Трентал, пентоксифиллин, агапурин, ралофект, дартелин, тидофлекс, флекситал (табл., др. 0.1; 0.2; 0.4 г) по 0.1-0.4 г 2-3 раза в день, курс – 1 мес.

13. Седативная терапия – при поражении ЦНС, синдроме ВСД:

- а) психотерапия;
- б) седативные препараты растительного происхождения (валериана, пустырник, мята, хмель, ландыш майский);
- в) малые транквилизаторы (рудотель, тазепам, феназепам, мебикар);
- г) психостимуляторы при ваготонии (настойка лимонника, корня женьшения, радиолы, аралии, экстракта элеутерококка, дуплекс, сиднокарб);
- д) у детей старшего возраста при неэффективности транквилизаторов "мягкого" действия нейролептики (сонопакс, терален).

14. Лечение нефропатии.

15. Лечение недостаточности кровообращения.

16. Антибактериальная терапия – при лечении глюкокортикоидами в высоких дозах и цитостатиками, при присоединении бактериальной инфекции:

Антибиотики назначаются с учетом выделенной микрофлоры в высоких дозах в течение 4-6 недель.

1. До идентификации возбудителя и при выявлении β – гемолитического стрептококка - бензилпенициллин 300-500 тыс. ЕД/кг/сут., за 4 - 6 приемов в/в или в/м в сочетании с аминогликозидами - гентамицин 3-4 мг/кг/сутки в 3 приема. Проводят 3 курса лечения (7-10 дней, перерыв 5-7 дней).

2. При отсутствии эффекта в течение 3-5 дней пенициллин заменяют на ампициллин 0,05-0,1 г/кг/сутки или оксациллин 1,0-0,2 г/кг/сутки за 4 введения и вводят третий антибиотик из группы цефалоспоринов - кефзол 0,05-0,1 г/кг/сутки.

3. При непереносимости пенициллинов назначают:

эритромицина аскорбинат 0,02-0,05 г/кг/сутки в/в капельно в 0.9% растворе натрия хлорида или I - цефазолин 0,04-0,1 г/кг/сутки.

4. При непереносимости цефалоспоринов:

- линкомицин 0,02-0,06 г/кг/сут. в/в капельно за 2-3 введения или
- ванкомицин 0,01-0,015 мг/кг 2 раза в день.
- тейкопланин, линезолид.

5. При высыпах стафилококка

- полусинтетические пенициллины - оксациллин, ампициллин

- цефалоспорины,
- линкомицин
- ристомицина сульфат по 0,015 г/кг 2 раза в день в/в капельно.

6. При высефе грамотрицательной флоры

- аминогликозиды,
- цефалоспорины,
- карбенициллин или их сочетания.

7. При высефе синегнойной палочки - комбинация:

карбенициллин 0.2-0,5 г/кг/сутки а/в за 4 приема и тобрамицина сульфат 0,002-0.005 г/кг/сутки за 4 введения или гентамицин 3-4 мг/кг/сутки за 3 приема.

тикарциллин, пипиациллин, цефепим, цефпером, имипенем, меропеним.

8. При грибковой флоре:

- флуконазол,
- дифлюкан,
- медофлюкон,
- флузон (капс.0,05; 0,1; 0,15; 0,2 г: раствор для инфузий во фл., 0,002 г в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида; суспензия для детей) детям в возрасте от 1 года до 16 лет - 3-6 мг/кг/сутки (до 100-200 мг/сут.) в течение 2-4 недель;
- амфоглюкамин (табл. 0,1 г) по 1-2 табл. 2 раза вдень 3-4 нед.).

17. **Анаболические препараты – при развитии дистрофии:**

- ретаболил (амп. 5% - 1 мл) 0.4 мг/кг в/м 1 раз в3-4 недели N5 назначается в период снижения или отмены глюокортикоидов;
- оротат калия (табл. 0.1; 0.5 г) по 0.25-0.65 г 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРИМИЯ (ССД) – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи и висцеральных органов.

При ССД в плане ранней диагностики характерна триада первоначальных признаков заболевания:

синдром Рейно,

суставной синдром (чаще полиартралгии)

плотные отеки кожи.

Реже одну из висцеральных локализаций процесса.

При ССД вазоспастические нарушения распространяются на кисти, стопы, нередко чувство онемения и побеления отмечается и в области губ, части лица, кончика языка.

Возможна и висцеральная локализация вазоспастических нарушений – легких, почках и др.

Суставной синдром при ССД: проявляется в 3 основных вариантах:

полиартралгии;

склеродермический полиартрит с преобладанием экссудативно-пролиферативных или фибринозно-индуративных изменений;
псевдоартрит или периартрит с деформацией суставов и развитием контрактур, преимущественно за счет поражения периартикулярных тканей и сухожильно-мышечного синдрома.

Поражение мышц проявляется в виде 2-х вариантов:

фиброзно-интерстициального миозита с разрастанием соединительной ткани и атрофией собственно - мышечных волокон;
так называемого истинного миозита с первичными дегенеративными и некротическими изменениями в мышечных волокнах с последующим склерозом.
Вовлечение в процесс глоточных мышц вызывает явления дисфагии, поражение межреберных мышц и диафрагмы способствует развитию пневмонических осложнений.

При поражении мышц гортани – носовой оттенок голоса, охриплость.

Поражение мускулатуры глаза - дипlopия, ptоз.

Поражение мышц сфинктеров – к расстройству их деятельности.

Костная патология в виде остеолиза, чаще ногтевых фаланг, обусловлена главным образом сосудисто-трофическими нарушениями и проявляется клинически в виде укорочения пальцев рук и ног.

На высоте развития болезни больные практически почти полностью обездвижены, однако движения в кистях и стопах сохраняются.

Важным **клинико-рентгенологическим признаком** является кальциноз мягких тканей, преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно (синдром Тибьера – Вейсенбаха).

Диагностические критерии ССД [АРА, 1980]

"Большие" критерии:

склеродермическое поражение кожи туловища (проксимальная склеродермия).

"Малые" критерии:

- 1) склеродактилия (уплотнение концевых фаланг пальцев рук),
- 2) рубцы на подушечках пальцев,
- 3) симметричный базальный пневмосклероз,
- 4) синдром Рейно.

Диагностическое правило: диагноз ССД достоверен при наличии "большого" критерия или двух "малых".

В анализе крови:

умеренная анемия,
лейкоцитоз, реже – лейкопения,

эозинофилия,
увеличение СОЭ,
увеличение содержания фибриногена,
церулоплазмина, обнаружение
факторов.
увеличение уровня IgM и G,
увеличение содержания оксипролина в моче

На рентгенограмме:
увеличение размеров сердца, снижение сократительной функции миокарда
зонами адинами;
повышенная прозрачность легочных полей, усиление сосудистого рисунка,
базальный пневмофиброз, утолщение костальной плевры, плевродифрагмальные
спайки, а у части больных плевроперикардиальные спайки;
«мертвые зоны» адинами, характерные для кардиосклероза
кальциноз мягких тканей преимущественно в области пальцев рук
периартикулярно, остеолиз ногтевых фаланг пальцев и остеопороз;
при рентгенологическом исследовании пищевода с барием обнаруживается резкое
снижение перистальтики и колбообразное расширение пищевода сужением
нижней трети.

ЭКГ и ФКГ:
метаболические нарушения миокарда,
расстройства ритма и проводимости;
крупноочаговый фиброз миокарда дает «инфарктоподобные» изменения на ЭКГ.

ЭхоКГ:
утолщение оболочки и наличие небольшого количества жидкости,
снижение эластических свойств миокарда,
возможно уменьшение размер камер,
уплотнение листков перикарда.
признаки легочной гипертензии (в результате снижения жизненной емкости
легких).

Функциональное исследование почек способствуют распознаванию скрыто
текущего почечного процесса. Характерны:
нарушения функции проксимальных канальцев,
снижение почечного плазмотока и повышение фильтрационной функции, что
является следствием нефросклероза и компенсаторного повышения тонуса
сосудов;
склеродермическая почка характеризуется внезапным развитием злокачественной
гипертензией и острой почечной недостаточности.

Пункция костного мозга: плазмоторная и ретикулоцитарная реакция.

Системные васкулиты – гетерогенная группа заболеваний, основным
морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а
клинические проявления зависят от типа, размера и локализации пораженных
сосудов, а также активности системного воспаления.

Выделяют два варианта узелкового периартрита

а) с преимущественным поражением периферических сосудов (ведущие синдромы кожный и тромбоангидический)

б) с преимущественным поражением внутренних органов (ведущие синдромы – абдоминальный почечный, кардиальный, легочный)

Классификация:

1. Поражение сосудов, связанное с иммунными комплексами:
 - геморрагический васкулит (пурпур Шенлейн – Геноха);
 - криоглобулинемический васкулит;
 - васкулит при системных ревматических болезнях;
 - сывороточная болезнь;
 - васкулиты, связанные с инфекцией;
 - пара неопластический васкулит;
 - болезнь Бехчета.
2. Поражение сосудов, с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):
 - гранулематоз Вегенера;
 - микроскопический полиангийт;
 - синдром Черджа – Стресс;
 - некоторые лекарственные васкулиты.
3. Поражение сосудов, связанное с органоспецифическими антителами:
 - антитела к базальной мемbrane клубочков почки (синдром Гудпасчера);
 - антиэндотелиальные антитела (АЭКА) (болезнь Кавасаки, гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу).
3. Поражение сосудов, связанное с нарушением клеточного иммунного ответа и образованием гранулем:
 - гигантоклеточный артериит;
 - артериит Такаясу;
 - гранулематоз Вегенера.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

МИНИМАЛЬНАЯ:

- Сбор и анализ анамнеза заболевания.
- Выявление и оценка кожного и артритического синдромов.
- Оценка рецидивирующего, ригидного к терапии моносиндрома (синдром Верльгофа, малой хореи, синдрома Рейно, аутоиммунной гемолитической анемии).
- Клинический анализ крови.
- Анализ мочи.

МАКСИМАЛЬНАЯ:

- Биохимическое исследование крови.
- Анализ крови на LE-клетки, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК.
- Иммунограмма.
- Анализ крови на ЦИК.
- ЭКГ, ФКГ.
- ЭХОКГ.
- УЗИ органов брюшной полости.
- Проба Реберга, ренограмма.
- Биопсия пораженных участков кожи, сосудов, синовиальной оболочки суставов.
- Рентгенография легких, спирограмма.
- Осмотр глазного дна.
- Консультации: отоларинголога, невропатолога, других специалистов по показаниям.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным по началу болезни поражением верхних и нижних дыхательных путей и легких, а в последующем и почек. Болезнь описал наиболее полно в отдельную нозологическую форму F.Wegener (1936).

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ.

I. Анамnestические:

- хроническая очаговая инфекция (носоглоточная);
- длительный прием лекарств, особенно антибиотиков;
- нарушение иммунитета, гиперреактивность гуморального звена.
- Вирусные инфекции

II. Клинические:

У большинства больных ГВ развивается постепенно с:

1. Острого или хронического ринита

- с заложенности носа, упорного насморка с серозно-сукревичным, а позже гнойным отделяемым;
- с носовых кровотечений;

2. Пансинусита:

- с язвенно-некротическими изменениями на слизистой оболочке придаточных пазух (синусит);
- с болей в области придаточных пазух (пансинусит);

3. Поражения горлани и (или) трахеита:

- с осиплости голоса;

- с кашля;
- кровохарканья;
- обильной гноино-сукревичной мокроты.

4. Поражения легких

- боли в грудной клетке;
- одышка;
- кашель с кровянистой мокротой;
- кровохарканье.

5. Поражение почек.

- быстропрогрессирующий гломерулонефрит;
- олигурия;
- почечная недостаточность.

Реже заболевание начинается с

- язвенного стоматита;
- поражения глаз, ушей (средний отит);
- в последующем нарастает лихорадка;
- язвенно-некротического трахеобронхита;
- пневмонии со склонностью к распаду и образованию полостей в легких;
- язвенно-некротического поражения кожных покровов, костно-хрящевого скелета лица, перфорации носовой перегородки;
- артраптит и реже артритов, миалгий;
- полиморфной сыпи;
- вовлечения в патологический процесс различных внутренних органов.

III. Рентгенологические признаки:

1. при исследовании грудной клетки патологические изменения обнаруживаются практически у всех больных;
2. характерным для ГВ являются:
 - множественные, двусторонние инфильтраты;
 - временами с просветлением, указывающим на формирование полостей;
 - единичными или множественными узелковыми изменениями.
3. инфильтраты могут локализоваться как в верхних, так и в нижних отделах легких.

IV. Лабораторные данные:

- значительно увеличена СОЭ;
- лейкоцитоз;
- повышается содержание IgG и IgA;
- РФ обнаружаются у более чем половины больных, нередко в высоких титрах;
- при быстропрогрессирующем течении ГВ могут быть выявлены циркулирующие иммунные комплексы;
- при поражении почек выраженные протеинурия и гематурия, реже цилиндрурия.

V. Биопсия почек:

- гигантоклеточные перигломерулярные гранулемы.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ).

Аортоартериит (панартериит, множественный облитерирующий, болезнь отсутствия пульса, синдром дуги аорты) – системное заболевание, характеризующееся воспалительными и деструктивными изменениями в стенке дуги аорты и ветвей, сопровождающимися их стенозированием и ишемией кровоснабжающих органов. Болеют преимущественно девочки.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

I. Анамnestические:

- взаимосвязь болезни с перенесенными туберкулезом;
- стрептококковыми инфекциями;
- семейно-генетическое предрасположение к болезни.

II. Клинические:

Жалобы:

- усталость в верхних и (или) нижних конечностях;
- быстрая утомляемость и перемежающаяся хромота при нагрузках;
- боли по ходу артерий, изредка развитие синдрома Рейно;

Осмотр:

- отсутствие пульса, чаще всего в зоне радиальной, ульнарной и сонной артерий;
- асимметрия пульса: полезно проводить симметричное прощупывание пульса при поднятых над головой руках;
- асимметрия давления;
- в области проекции стенозирующего сосуда выслушивается систолический шум, особенно над сонными артериями, в надключичной области, по ходу брюшной части аорты;
- нарушения зрения, связанные как с поражением сосудов, кровоснабжающих глазное дно, так и часто возникающей ретинопатией;
- отмечаются признаки церебральной ишемии в виде обмороков, обусловленные поражением сонных артерий, а также симптомы поражения сердца, легочная гипертензия и др.

III. Лабораторные данные:

- значительно увеличена СОЭ;
- лейкоцитоз;
- повышается содержание IgG и IgA;
- снижение комплемента;

IV. Рентгенологические признаки:

Исследование органов грудной клетки :

- расширение тени аорты;
- кальцификация;
- нечеткость контуров нисходящей части аорты;
- признаки легочной гипертензии;
- нечеткость контуров ребер из-за развитие коллатералей.

Ангиография:

- топическая диагностика артериальных окклюзий и коллатералей;
- топическая диагностика аневризматических выпячиваний.
- наиболее часто поражены подключичные артерии, нисходящая часть аорты, почечные и сонные артерии.

V. Биопсия.

- панартериит с мононуклеарной и гигантоклеточной инфильтрацией всех стенок пораженных сосудов;
- пролиферация клеток внутренней оболочки;
- фиброз, надрыв эластической мембраны;
- формирование различного размера аневризм;
- ишемия, атеросклероз.

Прогноз:

- при своевременном распознавании и раннем активном лечении – удовлетворительный;
- причины смерти:
- сердечная недостаточность при инфаркте миокарда;
- почечная недостаточность;
- внутричерепные кровоизлияния.

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА.

Синдром Гудпасчера – системный васкулит (капиллярит) с преимущественным поражением легких и почек по типу геморрагических пневмонита и гломерулонефрита. Чаще болею мальчики. Заболевание впервые описано E.W.Goodpasture в 1919 году во время пандемии гриппа.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

I. Анамnestические:

- связь с вирусной (грипп А2) инфекцией;
- связь с бактериальными инфекциями;
- переохлаждение организма;
- лекарственная непереносимость (Д-пеницилламина).
- связь с циркулирующими иммунными комплексами и фиксированными в тканях антителами к базальным мембранам почек;
- генетическая предрасположенность (HLA DR2).

II. Клинические:

- болезнь начинается остро с высокой температуры;
- кровохарканья или легочного кровотечения;
- одышки;
- при аусcultации определяют укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, обилие звонких влажных хрипов в средних и нижних отделах легких;
- одновременно или позднее выявляется быстропрогрессирующий гломерулонефрит с быстрым развитием почечной недостаточности;

- гипертензия наблюдается редко;
- повторные кровохарканья и гематурия ведут, как правило, к развитию анемии, усугубляющейся при почечной недостаточности.

III. Рентгенологически:

- видны множественные очаговые и сливные участки затемнения в обоих легких

IV. Лабораторные исследования:

- железодефицитная анемия;
- лейкоцитоз;
- увеличение СОЭ;
- характерный диагностический признак – выявление в сыворотке антител к базальным мембранам почки.

V. Биопсия:

- некротизирующий альвеолит кровоизлияниями в базальную мембрану альвеол, с фиксацией антимембранных антител;
- пролиферативный или некротический гломерулонефрит с фиксацией антимембранных антител.

Прогноз. Неблагоприятен – смерть наступает в ближайшие 6 месяцев – 1 год от начала болезни, при явлениях легочно-сердечной или почечной недостаточности.

БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ (СЛИЗИСТО-КОЖНО-ЖЕЛЕЗИСТЫЙ СИНДРОМ).

Болезнь Кавасаки (БК) – системное заболевание преимущественно новорожденных и детей младшего возраста, характеризующееся стойкой лихорадкой, двусторонним конъюнктивитом, поражением слизистых оболочек полости рта и губ, кожных покровов конечностей, экзантемой на туловище и острым негнойным лимфаденитом. Описано впервые T.Kawasaki и соавторами в 1974 году в качестве новой детской болезни – лихорадочного слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ.

I. Анамнестические:

- предполагается связь БК с инфекционными факторами (риккетсиями, вирусом Эпштейна - Барра, стрептококками);
- в патогенезе очевиден преимущественно иммунный генез, что подтверждается выявлением отложений иммунных комплексов в пораженных тканях.

II. Клинические:

на первой неделе болезни появляются:

- лихорадка,
- покраснение ладоней и подошв;
- плотные отеки на ногах;
- папулезные высыпания, исчезающие к концу 1-й недели болезни;
- в это же время развиваются конъюнктивит;

- эритематозное покраснение губ и слизистой оболочки полости рта;
- шейный лимфаденит.

на второй неделе:

- все клинические признаки болезни исчезают;
- нормализуются температура тела;
- у ряда больных лихорадка может продолжаться несколько недель;
- особенностью лихорадки является устойчивость к антибиотикам;
- панкардит с поражением митрального и, реже, аортального клапанов;
- сердечная недостаточность;
- аневризмы коронарных артерий;
- инфаркт миокарда;
- диарея;
- суставной синдром;
- поражение ЦНС (асептический менингит, энцефалопатия).

III. Лабораторные данные:

- лейкоцитоз со сдвигом влево;
- увеличение СОЭ;
- повышение содержания IgE;
- умеренная протеинурия;
- повышение активности сывороточных трансаминаз.

IV ЭКГ – признаки ишемии миокарда

V Биопсия.

- панангит коронарных артерий, подвздошных артерий;
- лимфогистиоцитарная инфильтрация;
- разрыв эластических мембран;
- зоны некроза;
- формирование аневризм;
- эндокардит, миокардит, лимфаденит с некрозами.

Прогноз. Благоприятен у 98-99% заболевших, лишь 1-2 % умирают при явлениях острой сердечной недостаточности при развитии инфаркта миокарда или разрыве аневризмы коронарных артерий.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ.

Индукционная терапия (4-6 месяцев)		
Циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение месяца (макс. 150 мг/сут)	Преднизолон 1 мг/кг/сут (макс. 80 мг/сут); снижать каждую неделю до 10 мг/кг в сут в течение 6 месяцев.	
Поддерживающая терапия		
Азатиоприн 2 мг/кг/сут	Преднизолон 5 – 10 мг/сут	
Эскалационная терапия		
Плазмаферез 7 – 10 процедур в течение 14 сут (замена плазмы в объеме 60 мл/кг 4,5 – 5 % человеческим альбумином)	Метилпреднизолон пульс-терапия 15 мг/кг/сут в течение 3 сут	Циклофосфамид 2,5 мг/кг/сут

Монотерапия глюкокортикоидами – основной метод лечения болезни Вегенера и артериита Такаясу с ограниченным поражением сосудов, почек и при отсутствии признаков прогрессирования. В начале лечения глюкокортикоиды назначают в несколько приемов в дозе 1-2 мг/кг, а затем (через 7-10 дней), при положительной динамике клинических и лабораторных показателей, переходят на однократный прием в утренние часы. После достижения эффекта дозу глюкокортикоидов уменьшают по 5 мг в 2 недели с постепенным замедлением скорости снижения. Поддерживающая терапия глюкокортикоидами составляет не менее 2-5 лет. У больных, рефрактерных к стандартной терапии, используют **пульс-терапию** метилпреднизолоном (0,5-1 г в/в в течение 3-х дней) из расчета 15 мг/кг в сутки.

Комбинированная терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом - показана пациентам с гранулематозом Вегенера, при тяжелых формах геморрагического васкулита с быстропрогрессирующим поражением сосудов и почек, даже, несмотря на хороший начальный клинический ответ на глюкокортикоиды. Цитотоксические препараты назначают больным, у которых не удается снизить дозу глюкокортикоидов до поддерживающей из-за обострения заболевания.

Лечение циклофосфамидом начинают с дозы 1-2 мг/кг в сутки (перорально) в течение 10-14 дней с последующим титрованием в зависимости от уровня лейкоцитов в периферической крови. При быстром прогрессировании васкулита циклофосфамид назначают в дозе 4 мг/кг в сутки в течение 3-х дней, затем 2 мг/кг в сутки в течение 7 дней.

Общая длительность лечения циклофосфамидом составляет не менее 12 месяцев после достижения полной ремиссии. Затем дозу препарата постепенно снижают в течение 2-3 месяцев по 25-50 мг. Концентрация лейкоцитов не должна быть ниже 3000-3500/ мм^2 , а нейтрофилов – ниже 1000-1500/ мм^2 . В начале лечения целесообразно мониторировать концентрацию лейкоцитов через день, а после стабилизации количество лейкоцитов – не реже одного раза в 2 недели.

Целесообразно интермиттирующая терапия высокими дозами циклофосфамида ($500\text{-}700/\text{м}^2$ ежемесячно в течение 6 месяцев).

У пациентов с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин больше 2 мг%) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25-50%.

Эффективно назначение низких доз метотрексата (0,15-0,3 мг/кг/нед) в сочетании с высокими дозами преднизолона (1 мг/кг/сут) у пациентов с гранулематозом Вегенера без угрожающих жизни осложнений.

Вспомогательные лекарственные средства.

Антимикробные (триметопrim/сульфаметоксазол) и **антивирусные ЛС** (интерферон - альфа) имеют особое значение для профилактики и лечения инфекций, способствующие развитию и инициирующие обострение системных васкулитов.

Сосудистая терапия:

- антиагреганты (низкие дозы аспирина);

- прямые антикоагулянты;
- вазодилататоры;
- ангиопротекторы;
- ингибиторы АПФ.

При почечной недостаточности показаны:

- эффективный плазмаферез;
- гемодиализ;
- трансплантация почки.

По показаниям:

- проведение реконструктивных операций на пораженных сосудах.

Список рекомендуемой литературы.

1. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М., 1985.
2. Детские болезни. Под редакцией А.Ф.Тура, С.В. Тарасова, Н.П.Шабалова. Л., 1985.
3. Детские болезни. Под редакцией Н.П.Шабалова. Л., 1993.
4. Фармако-рецептурный справочник педиатра. Под редакцией И.Н.Усова. Минск, 1990.
5. Болезни детей старшего возраста. Под редакцией Баранова М.М. М., 1998.
6. Студеникин М.Я. Аллергические болезни у детей. - М.: Медицина, 1986.
7. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., 1989.
8. Болезни сердца и сосудов у детей- Белоконь, 1987г
9. Современные лекарственные средства-А.Т Бурбелло 2006г
10. Новый справочник по детской кардиологии-Орлова Н.М-2005г