

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕ-СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

“ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ”

учебное пособие

Область знания - Социальное обеспечение и здравоохранение -700000

Область образования- здравоохранение -720000

Направление образования- Педиатрическое дело -5720200

Ташкент-2013г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

УТВЕРЖДАЮ

Начальник Главного Управления  
науки и учебных заведений МЗ РУз.

\_\_\_\_\_ проф. У.С.Исмоилов

2013 год «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_ протокола

СОГЛАСОВАНО

И.о. директора Центра  
Развития медицинского  
образования МЗ РУз.

\_\_\_\_\_ М.Х.Алимова

2013 год «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_ протокола

“ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ”

Учебное пособие

для студентов VI курса педиатрического факультета

высших медицинских учебных заведений

Ташкент 2013 г.

Составители:

1. Зав. кафедры Госпитальной педиатрии №1 с основами нетрадиционной медицины и клинической аллергологии доц. М.Н. Каримова
2. Ассистент кафедры Госпитальной педиатрии №1 с основами нетрадиционной медицины и клинической аллергологии Ш.Ш. Шомурадова

Рецензенты:

1. Зав. каф. ВОП Педиатрии ТМА д.м.н., проф. И.А. Каримжанов
2. Доц. каф. Факультетской педиатрии ТашПМИ И.А. Даукш

Учебное пособие обсуждено на Центральном методическом совете ТашПМИ

2013 год «\_\_» \_\_\_\_\_ № протокола

Учебное пособие утверждено на Ученом совете ТашПМИ

2013 год «\_\_» \_\_\_\_\_ № протокола

Секретарь Ученого совета

Э.А.Шомансурова

## **Аннотация**

В данном учебном пособии приведены расширенные сведения о заболеваниях кишечника у детей, включающие пороки развития кишечника, заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции, как врожденного, так и приобретенного генеза, хронические воспалительные заболевания кишечника, иммуно-пролиферативная болезнь тонкой кишки, антибиотик-ассоциированная диарея. Представлены современные аспекты этиопатогенеза заболевания, клинические варианты, методы диагностики, лечения и профилактики. Учебное пособие предназначено для педагогов, студентов бакалавриата и магистратуры высших медицинских учебных заведений.

## **Введение**

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и публикуемым литературным данным дальнего и ближнего зарубежья частота диагностики хронических заболеваний органов пищеварения у детей увеличилась в 2,5-3 раза. В группу хронических воспалительных заболеваний входит болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и недифференцируемый колит. Распространенность болезни Крона, по данным разных авторов, составляет 9-200 на 100 тыс. населения, НЯК – 20-270 на 100 тыс населения. Ежегодный прирост: НЯК-от 5-20 до 117 случаев на 100 тыс. населения, болезнь Крона 5-15 на 100 тыс. Смертность от хронических воспалительных заболеваний кишечника составляет в мире 6 случаев на 1млн. населения, в России 17 на 1 млн населения. По данным отечественных гастроэнтерологов в нашей республике также отмечается рост частоты встречаемости и диагностики хронических заболеваний органов пищеварения у детей. Хронические заболевания кишечника являются одной из краевых патологий нашего региона. Достижения медицинской науки позволяют в настоящее время диагностировать редко встречающиеся заболевания кишечника у детей. Разработанные в последнее время современные методы лечения хронических заболеваний органов пищеварения позволяют удлинить ремиссию, улучшить качество жизни больных детей. Более важным представляется профилактика хронизации заболеваний органов пищеварения. В этом плане большая роль, наряду с традиционными методами лечения, отводится методам нетрадиционной медицины. Кроме того, в лечении данного контингента больных крайне существенны современные рекомендации по рациональному питанию детей, стилю жизни, взаимопониманию врача и родителей пациента и

санаторно-курортному лечению. Авторы учебного пособия будут искренне благодарны за любые замечания.

## ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КИШЕЧНИКА

Пороки развития кишечника - аномалии строения, возникающие вследствие нарушений эмбриогенеза и проявляющиеся нарушениями транзита содержимого по кишечнику.

Аномалии развития кишечника наблюдаются у 1 на 2500-3000 родившихся детей. Мальчики страдают в 3-5 раз чаще, чем девочки.

**Классификация.** Выделяют следующие варианты пороков развития кишечника: атрезия кишечника, стеноз кишечника, дупликация кишечника незавершенный поворот кишечника, мегаколон.

**Этиология.** Пороки развития кишечника могут быть обусловлены генетическими нарушениями, наследуемыми в основном по аутосомно-рецессивному типу. Если в семье болен один ребенок, генетический риск для его сибса составляет 2-5%. Если больны двое детей, риск возрастает до 25%. Если болен мужчина, генетический риск для будущего ребенка составляет 1% если женщина риск возрастает до 12%. Чаще формирование пороков кишечника связано с патологией эмбрионального развития, обусловленной воздействием тератогенных факторов на ранних сроках беременности.

Тератогенные факторы распространены достаточно широко. Исследования показали, что в течение беременности каждая женщина принимает в среднем 3-4 наименования каких-либо лекарственных средств. Кроме того беременные в быту и на работе нередко контактируют с разными вредными веществами. Основные группы тератогенных факторов: лекарственные средства (диазепам, андрогены, йодиды, тетрациклины и др.), химические вещества (ртуть, свинец, производные хлордифенила), ионизирующее излучение, инфекции, метаболические нарушения (декомпенсированный сахарный диабет, эндемический зоб, дефицит фолиевой кислоты и др.) и вредные привычки у беременной (курение, алкоголизм, наркомания).

Атрезии и стенозы кишечника

**Атрезия кишки** - отсутствие просвета в кишке, связанное с наличием мембраны, с замещением участка кишки тяжом или с наличием двух слепооканчивающихся изолированных фрагментов кишки.

**Стеноз кишки** - циркулярное сужение просвета кишки либо наличие в ее просвете перфорированной мембраны.

Атрезии и стенозы чаще наблюдаются в двенадцатиперстной кишке, проксимальном отрезке тощей и дистальном отрезке подвздошной кишки, в области прямой кишки и заднего прохода. В толстой кишке они встречаются редко. Атрезии кишки могут быть одиночными и множественными, причем при множественных атрезиях кишечник напоминает связку сосисок. В области атрезии кишка имеет вид плотного соединительнотканного шнура, который

под влиянием перистальтики может растягиваться и разрываться, что приводит к перфоративному перитониту в первые дни жизни новорожденного.

**Патогенез.** Первоначально зачаток кишечника (пищеварительная трубка) заканчивается слепо с обоих концов. В период с 4-й до 8-й недели внутриутробного развития происходит образование канала пищеварительной трубки. Нарушение этого процесса и ведет к формированию участков атрезии или стеноза.

При атрезии кишки просвет кишки отсутствует на большем или меньшем протяжении, кишка на этом участке имеет вид фиброзного тяжа. При стенозе кишки просвет кишки может быть сужен весьма значительно, но всегда в большей или меньшей мере сохранен. На протяжении кишки может быть несколько таких суженных участков.

Атрезии и стеноз прямой кишки и заднего прохода могут наблюдаться в разных вариантах:

атрезия заднего прохода - при нормальном развитии прямая кишка отделена от него перепонкой;

- атрезия прямой кишки - задний проход ведет в короткий слепой канал, выше него лежит тяж недоразвитой прямой кишки;
- атрезия и заднего прохода, и прямой кишки - задний проход отсутствует, слепой конец прямой кишки расположен высоко;
- атрезия со свищами - прямая кишка открывается в мочевого пузыря, мочеиспускательный канал, влагалище, мошонку, промежность и другие органы мочеполовой системы.

**Клиническая картина.** Выраженные стеноз и атрезия тонкой кишки проявляются уже в первые дни после рождения ребенка симптомами острой высокой кишечной непроходимости. Ведущий симптом - упорная обильная рвота. В зависимости от уровня непроходимости двенадцатиперстной кишки рвота может быть с примесью желчи или без нее. Если препятствие расположено выше фатерова соска, то рвотные массы не будут содержать желчь, при этом будет отходить меконий, поскольку он образуется из продуктов переработки желчи, которая выделяется в данном случае в «отводящую» кишку. Если же непроходимость локализуется ниже фатерова соска, то рвотные массы содержат желчь, а из прямой кишки может отходить лишь прозрачная слизь.

Дети, как правило, рождаются либо **недоношенными** (средний срок гестации 33-34 нед), либо **гипотрофичными** - масса тела у доношенных детей редко превышает 2500 г. При осмотре у всех детей обращает на себя внимание **запавший живот**. У всех пациентов рано появляется и быстро прогрессирует **желтуха**, причина которой заключается в нарушении конъюгации билирубина в печени, снижение ее экскреции со стулом и нарастании гемоконцентрации. Отмечается быстрая потеря массы тела.

При выраженном **стенозе и атрезии нижних отделов кишечника** преобладают симптомы низкой кишечной непроходимости. Ребенок рождается с вздутым животом, из желудка отходит застойное содержимое, не отстает меконий, вместо него из прямой кишки выделяется светлая слизь.

Отмечается беспокойство ребенка. При пальцевом ректальном исследовании в случае атрезии или стеноза толстой и сигмовидной кишки может быть выявлено запустение ампулы прямой кишки, а при атрезии или стенозе заднего прохода и прямой кишки может быть обнаружено сужение или отсутствие анального канала.

Диагностика базируется на данных анамнеза, клинических и лабораторных данных и применении специальных методов исследования. Диагноз дуоденальной непроходимости практически всегда можно поставить при антенатальном обследовании уже на 14-20-й неделе беременности. При УЗИ определяется «двойной пузырь»- патогномоничный симптом дуоденальной непроходимости.

**Лабораторная диагностика. Обязательные исследования:** общий анализ крови, гематокрит, общий анализ мочи, показатели свертываемости крови.

**Дополнительные исследования:** биохимический анализ крови (калий, натрий, хлор, кислотно-основное состояние).

**Инструментальная диагностика. Обязательные исследования.** Основным методом диагностики при подозрении на высокую кишечную непроходимость является рентгенологическое исследование, которое начинают с обзорных рентгенограмм в вертикальном положении в 2 проекциях. Типичными рентгенологическими симптомами являются наличие двух газовых пузырей с уровнями жидкости (симптом двойного пузыря) и отсутствие газа в нижележащих отделах кишечника. Такая рентгенологическая картина абсолютно достоверно подтверждает диагноз высокой кишечной непроходимости, а потому никакие дополнительные методы исследования (в том числе с использованием контрастных веществ) не требуются.

При дуоденальном стенозе или мембране с отверстием (частичная дуоденальная непроходимость) на рентгенограммах иногда отмечают небольшое количество газа дистальнее двенадцатиперстной кишки, при этом характерный рентгенологический признак непроходимости двенадцатиперстной кишки (симптом двойного пузыря) может отсутствовать. В таком случае необходимо произвести контрастное исследование и прежде всего исключить синдром мальротации, который рентгенологически и клинически может напоминать частичную дуоденальную непроходимость. Задержка эвакуации контрастного вещества из желудка в течение 2 ч и появление на рентгенограммах, сделанных в вертикальном положении, двух уровней в проекции желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки подтверждают диагноз дуоденальной непроходимости.

Основным методом диагностики низкой кишечной непроходимости является также рентгенологическое исследование, которое начинают с обзорных рентгенограмм в вертикальном положении в двух проекциях. При низкой кишечной непроходимости на обзорных рентгенограммах определяется несколько (3 и более) горизонтальных уровней жидкости в тонкой кишке. Чем ниже локализация непроходимости, тем больше уровней жидкости на рентгенограммах. При пороках нижних отделов кишечника используют также ирригографию, ректороманоскопию, иногда колоноскопию.

Дополнительные исследования: КТ брюшной полости.

**Дифференциальный диагноз.** При стенозе и атрезии тонкой кишки дифференциальная диагностика проводится с врожденным пилоростенозом, с адреногенитальным синдромом, гипоальдостеронизмом, кольцевидной поджелудочной железой, инвагинацией тонкой кишки, халазией и ахалазией пищевода, стенозом и атрезией пищевода, гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, менингитом и кишечными инфекциями.

При стенозе либо атрезии нижних отделов кишечника исключают болезнь Гиршпрунга, долихоколон, идиопатический мегаколон.

**Пример формулировки диагноза.** Стеноз двенадцатиперстной кишки, циркулярное сужение нисходящего отдела средней степени.

**Лечение.** При антенатальной диагностике высокой кишечной непроходимости сразу после рождения ребенка необходимо прозондировать и опорожнить желудок и перевести новорожденного в специализированный стационар.

Основной метод лечения — оперативный (необходима консультации и наблюдение хирурга). Операцией выбора у детей при атрезии двенадцатиперстной кишки и кольцевидной поджелудочной железе является дуоденодуоденоанастомоз, при мембране двенадцатиперстной кишки — мембранэктомия. Если препятствие в двенадцатиперстной кишке расположено вблизи связки Трейтца, то накладывают дуоденоюноанастомоз, поскольку создание дуоденодуоденоанастомоза в этой ситуации невозможно.

В случае тяжелого состояния ребенка в предоперационном периоде проводят инфузионную регидратацию, коррекцию водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния. В случае необходимости длительной подготовки к операции ребенка кормят сцеженным грудным молоком или адаптированной смесью по 10 мл через 2 ч. При отсутствии или недостаточном количестве молока у матери производят индивидуальный подбор адаптированной смеси.

В первые дни после операции с целью парентерального питания и коррекции метаболических нарушений проводят инфузионную терапию растворами аминокислот, глюкозы, микроэлементов, витаминов. На 3-и сутки послеоперационного периода через кишечный зонд начинают введение питательной смеси (адаптированная молочная смесь, грудное молоко) микроструйно с небольшой скоростью (2 мл/ч). По мере улучшения состояния больного скорость микроструйного введения увеличивают. При восстановлении пассажа по кишечнику (о чем говорят отсутствие застойных явлений и желудке, выделение окрашенного стула) начинают введение питательной смеси в желудок, одновременно уменьшая объем молока, вводимого и кишку. Дуоденодуоденоанастомоз начинает функционировать, как правило, на 6-7-е сутки послеоперационного периода. К 8-10 суткам обычно удается полностью перевести больного на перорального кормления и убрать кишечный зонд. Период полного восстановления функции ЖКТ составляет 16—18 дней.

**Профилактика.** Целесообразно проведение генетического консультирования, пренатальное выявление и лечение внутриутробных инфекций.

**Прогноз.** В случае своевременной диагностики и адекватного лечения дети растут и развиваются соответственно возрасту.

Удвоение кишечника

**Удвоение кишечника (дубликации)**- наличие дополнительного просвета кишечной трубки, расположенного параллельно основному ( трубчатые или тубулярные удвоения) или имеющей вид дивертикула (дивертикулярные формы) или кисты (кистозные формы).

Удвоение отдельных участков кишечника касается чаще только слизистой оболочки, мышечная оболочка бывает общей. Удвоенный участок может иметь форму кисты, дивертикула или трубки.

Среди пороков развития тонкой кишки значительное место занимают пороки, связанные с нарушением обратного развития желточного протока, который в период внутриутробной жизни соединяет кишечную трубку с желточным мешком (пузырем). К 3-му месяцу развития плода желточный проток, постепенно облитерируясь, исчезает и кишка полностью теряет связь с пупком. В результате нарушений эмбриогенеза проток может:

- а) остаться открытым на всем протяжении. В этом случае образуется свищ, через который содержимое тонкой кишки выходит наружу в области пупка;
- б) остаться незаращенным лишь у пупка при полной его облитерации у кишки. В этом случае из пупка постоянно выделяется слизь, вырабатываемая слизистой оболочкой, выстилающей необлитерированную часть желточного протока («мокнувший пупок»);
- в) зарости у пупка и у кишки, но сохраниться на каком-либо участке между ними. Это ведет к накоплению в образовавшейся здесь замкнутой полости слизи с появлением истинной кисты;
- г) остаться незаращенным лишь у стенки тонкой кишки при полном его исчезновении на остальных участках. В таком случае образуются дивертикулы подвздошной кишки.

Вариантом этой формы является **дивертикул Меккеля** - выпячивание подвздошной кишки на расстоянии 10-15 см от илеоцекального угла вследствие незаращения проксимальной части желточного протока

**Клиническая картина.** Дивертикулы и дубликация кишечника, как правило, клинически не проявляются. При развитии в стенке дивертикула воспалительного процесса клиническая картина характеризуется невыраженными ощущениями давления и тяжести, незначительной диспепсией. В 95% случаев дивертикул никак себя не проявляет и может быть обнаружен случайно при лапаротомии или операции на органах брюшной полости, предпринятой по другому поводу.

Дивертикул подвздошной кишки чаще всего обнаруживают в связи с развитием осложнений. В некоторых случаях развивается острый дивертикулит с симптомами острого живота и механической желтухи. Порок иногда

осложняется заворотом кишки и инвагинацией, некрозом с перфорацией дивертикула и развитием перитонита.

Наиболее частое осложнение у детей - пептическое изъязвление островков эктопированной слизистой оболочки желудка или близлежащей слизистой оболочки подвздошной кишки, которое клинически не проявляется, но нередко становится причиной массивного кишечного кровотечения. Кровотечение может возникать остро и быть обильным. При этом первые порции испражнений обычно темного цвета, в последующих порциях кала появляется темная (алая) кровь без сгустков и слизи. В отличие от ЖКТ другого происхождения при дивертикуле Меккеля не бывает кровавой рвоты. Иногда при дивертикуле Меккеля наблюдается хроническое кровотечение малыми порциями. Кровотечения возникают среди полного здоровья, повторяются с интервалом 3-4 мес. и могут приводить к анемизации, тахикардии, коллапсу.

При остром дивертикулите клинические проявления настолько сходны с симптомами острого аппендицита (тошнота, боль в животе, повышение температуры, лейкоцитоз, симптомы раздражения брюшины), что дифференциальный диагноз до операции практически невозможен. Если в ходе операции обнаружен интактный червеобразный отросток, необходима ревизия подвздошной кишки примерно на протяжении 100см от илеоцекального угла.

Непроходимость кишечника вследствие инвагинации при дивертикуле Меккеля протекает с типичными симптомами (внезапное начало, приступообразная боль в животе, рвота, кишечное кровотечение). Обычно дивертикул обнаруживают только на операции после дезинвагинации. Кишечная непроходимость может быть также вызвана перекрутом кишечных петель вокруг дивертикула Меккеля, припаявшегося к передней брюшной стенке, а при хроническом дивертикулите - ущемлением кишечных петель при фиксации дивертикула к брыжейке спайками.

Перфорация дивертикула в свободную брюшную полость с развитием перитонита обычно возникает вследствие его воспаления и изъязвления, реже - в результате пролежня каловым камнем или инородным телом. К редким осложнениям дивертикула Меккеля относят перфорацию инородными телами, в частности рыбьими костями.

Эктопированные в дивертикул Меккеля участки слизистой оболочки желудка могут подвергаться малигнизации с развитием рака.

**Диагностика.** Как вспомогательный метод диагностики применяют УЗИ брюшной полости. Основным методом диагностики - рентгенологическое исследование с контрастированием кишечника взвесью сульфата бария (энтерография). Наиболее информативным исследованием является сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  (так называемое меккелево сканирование). При этом можно обнаружить гетеротопическую слизистую оболочку желудка (технеций имеет сродство к париетальным клеткам желудка). Чувствительность этого теста у детей достигает 75-100%. Используют лапароскопические методы диагностики. При продолжающемся кровотечении из дивертикула Меккеля диагноз можно установить с помощью ангиографии.

**Дифференциальный диагноз** обычно приходится проводить с заболеваниями, способными вызвать сходные осложнения. При кровотечении исключают язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, болезнь Крона, НЯК, дизентерию, полипоз, геморрой, анальные трещины. Острый дивертикулит дифференцируют с острым аппендицитом, перитонитом, холециститом, панкреатитом, гепатитом, пиелонефритом. При кишечной непроходимости исключают инвагинацию и мальротацию кишечника, глистную инвазию, опухоли. При желтухе предполагают возможность гепатита, холецистита, холангита, листериоза, болезни Вильсона-Коновалова, гемолитических анемий. При рецидивирующих абдоминальных болях необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями ЖКТ, мочевых путей, с пищевой аллергией, а также с различными функциональными и психогенными расстройствами (см. разд. 3.1).

**Лечение.** С учетом относительно невысокой вероятности возникновения осложнений (5%) бессимптомные дивертикулы не требуют лечения. Дивертикул Меккеля подлежит удалению при дивертикулитах, язвах дивертикула, кишечной непроходимости, вызванной дивертикулом, свищах пупка, а также, по мнению ряда специалистов, при случайном обнаружении его во время операции. Производится резекция дивертикула с ушиванием стенки кишки. Последнее время широкое применение получило лапароскопическое удаление дивертикула Меккеля.

**Прогноз** при бессимптомных дивертикулах, а также при своевременно выявленных и устраненных осложнениях благоприятный.

Аномалии вращения кишечника

**Аномалии вращения (нарушения поворота кишечника, незавершенный поворот)** - нарушение расположения петель кишечника вследствие сохранения эмбрионального (фетального) положения кишки с наличием общей брыжейки и чаще всего с отсутствием фиксации слепой кишки в нормальном месте.

**Классификация.** К порокам ротации и фиксации кишечника (синдром мальротации) относят все пороки ЖКТ, обусловленные внутриутробным нарушением ротации и фиксации средней кишки. Наиболее часто встречающиеся пороки ротации кишечника:

- неосложненная форма мальротации (общая брыжейка тонкой и толстой кишки с отсутствием заворота кишки);
- синдром Ладда (синдром мальротации, осложненный заворотом средней кишки);
- мезентерико-париетальная грыжа и гиперротация толстой кишки.

Мальротация также является компонентом таких пороков, как диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис, и, кроме того, часто сопутствует дуоденальной непроходимости, особенно если она обусловлена мембраной двенадцатиперстной кишки.

Аномалии вращения возникают при нарушении нормального поворота кишечника в эмбриональном периоде, когда поворот не заканчивается, протекает неправильно или в обратном направлении, при фиксации различных

отделов кишечника эмбриональными тяжами в аномальном положении. Незавершенный поворот кишечника характеризуется высоким расположением слепой кишки (в эпигастральной области или под печенью), причем кишка фиксирована в этом положении спайками. Клинически нарушения вращения кишки характеризуются симптомами острой или чаще хронической кишечной непроходимости.

Состояние новорожденных с неосложненной мальротацией может оставаться вполне удовлетворительным, однако нередко отмечаются приступы беспокойства, непостоянное срыгивание, медленная прибавка массы тела, задержка физического развития. У этой категории больных в клинической картине на первое место выступают симптомы частичной высокой кишечной непроходимости. После периода новорожденности у детей грудного и более старшего возраста проявления высокой кишечной непроходимости при пороках ротации и фиксации кишечника могут носить рецидивирующий характер, но иногда, в редких случаях, развиваются и остро.

### Синдром Ладда

**Синдром Ладда**- аномалия поворота кишечника (заворот средней кишки), сочетающаяся со сдавлением двенадцатиперстной кишки слепой кишкой или идущими от нее эмбриональными тяжами.

Частота встречаемости составляет 0,8 на 1000 рожденных детей, мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки.

**Классификация.** Выделяют острую, хроническую и латентную формы.

**Патогенез.** На 10-12-й неделе внутриутробного развития (II период поворота) происходит возвращение петель кишечника из грыжевого мешка с поворотом их против часовой стрелки на 180°. Нарушение этого процесса носит название незавершенного (неполного) поворота кишечника. В норме на 3-4-м месяце внутриутробного развития (III период поворота) слепая кишка постепенно занимает свое место, происходят фиксация кишечника и образование корня брыжейки тонкой и толстой кишки. При нарушении этих процессов формируется подвижная слепая кишка, имеющая длинную собственную брыжейку (саесум mobile). Слепая кишка, не достигнув своего обычного места, располагается в эпигастральной области или в правом верхнем квадранте живота.

Незавершенный поворот часто сопровождается образованием между слепой кишкой и задней брюшной стенкой тяжей, которые могут сдавливать двенадцатиперстную кишку, изменять ее ход. Узкий корень брыжейки создает условия для возникновения заворота средней кишки с развитием гангрены кишечника.

**Клиническая картина.** При остром течении могут наблюдаться высокая кишечная непроходимость, тромбоз верхней брыжеечной артерии с развитием гангрены кишки. У новорожденных первыми симптомами синдрома Ладда являются беспокойство, срыгивание и рвота, которые обычно начинаются со 2-5-го дня жизни. Вначале рвота возникает через 20-40 мин после кормления, а затем - независимо от приема пищи. Рвота в динамике нарастает, становится

обильной с примесью застойного содержимого («зелени»), в рвотных массах может появиться кровь (рвота «кофейной гущей»).

Меконий обычно отходит, но с течением времени стул не становится переходным, а меконий продолжает отходить в течение 2-3 суток и более, становясь постепенно скудным. Затем выделение стула полностью прекращается. Иногда в меконии может быть примесь крови, что свидетельствует о развитии некроза кишки. У некоторых пациентов отмечается вздутие живота в эпигастральной области. Иногда при пальпации живота удается определить конгломерат кишечных петель.

По мере нарастания ишемии кишки развиваются признаки перитонита: вялость, адинамия, снижение физиологических рефлексов, вздутие и неправильная форма живота, появляется выраженная венозная сеть на брюшной стенке. При несвоевременной диагностике симптомы интоксикации, обезвоживания и электролитных нарушений быстро нарастают.

Вследствие неполного сдавления двенадцатиперстной кишки или интермиттирующего заворота кишечника (intermittentvolvulus) развивается хроническое или латентное течение синдрома Ладда. Для **хронического варианта** течения характерны кратковременные эпизоды ухудшения состояния. При этом могут отмечаться редкая, но периодически повторяющаяся рвота, тошнота, диарея, кратковременные боли в животе; пальпация живота болезненна, живот вздут. Светлые промежутки могут продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Клиническая симптоматика хронического течения синдрома Ладда обусловлена в основном вторичными нарушениями функций ЖКТ. Вследствие преходящего сдавления двенадцатиперстной кишки нарушается перистальтика кишечника, возникает стаз тонкокишечного содержимого с повреждением эпителия тонкой кишки, развиваются дисбиотические изменения в просвете и пристеночном пространстве тонкой кишки с формированием энтеропатии и мальабсорбции.

Клиническая картина латентного течения проявляется после 1 года эпизодической рвотой и приступообразными болями в животе по типу синдрома рецидивирующей рвоты, а также синдромом мальабсорбции.

**Диагностика.** Стандартными методами обследования при подозрении на синдром Ладда являются обзорная рентгенография брюшной полости, рентгенография верхних отделов ЖКТ с барием, ирригография и УЗИ органов брюшной полости.

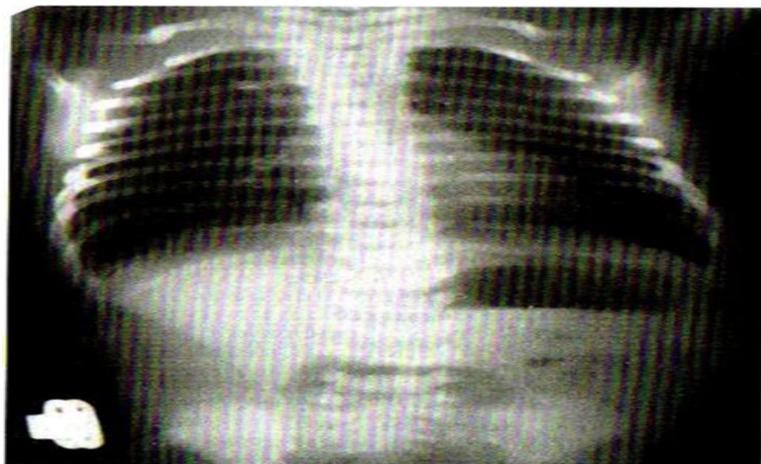


Рис. 1.1. Обзорная рентгенограмма брюшной полости при синдроме Ладда (Немилова Т.К., 2009).

Расширение только желудка (а не желудка и двенадцатиперстной кишки, как при дуоденальной непроходимости) характерно для мальротации. При симптомах высокой кишечной непроходимости рентгенологическое исследование необходимо всегда начинать с обзорных рентгенограмм грудной клетки и брюшной полости в вертикальном положении больного в двух проекциях: прямой и боковой. Перед обзорной рентгенографией не следует зондировать и опорожнять желудок, делать клизму, так как это может исказить рентгенологическую картину. На обзорной рентгенограмме характерны наличие увеличенного желудка (большой газовый пузырь с уровнем жидкости), сниженное количество газов и отсутствие уровней жидкости в кишечных петлях (рис. 1.1). При этом кишечные петли могут быть неравномерно распределены в брюшной полости. При рентгенографии органов брюшной полости с барием выявляют спиралевидный ход тонкой кишки.

Поскольку вышеописанная картина на обзорных рентгенограммах (расширение только желудка с малым газонаполнением кишечных петель) характерна вообще для пороков ротации, то для подтверждения (или исключения) диагноза синдрома Ладда необходимо произвести ирригографию. Ирригография является при мальротации наиболее важным методом рентгенологического обследования, позволяющим определить положение толстой кишки (рис. 1.2). Для того чтобы ирригография оказалась информативной, необходимо заполнить контрастным веществом всю толстую кишку, включая слепую.

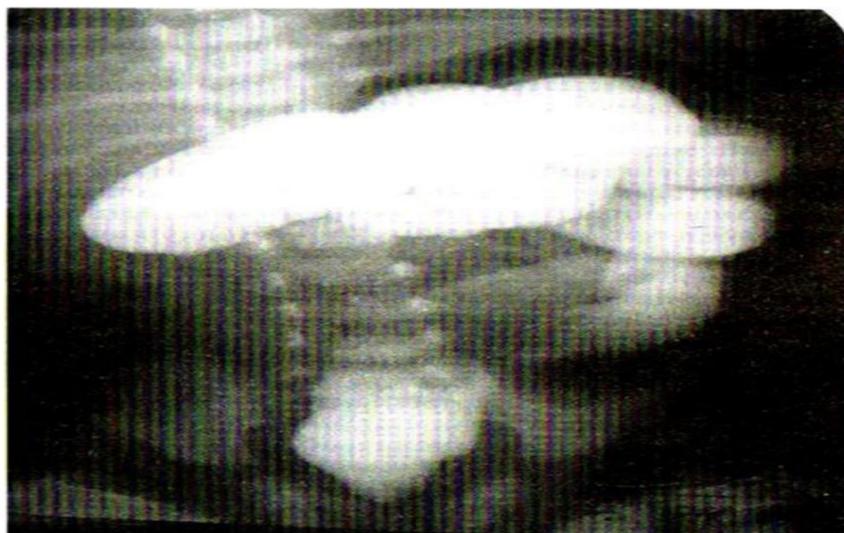


Рис. 1.2. Ирригограмма ребенка с синдромом Ладда (Немилова Т.К., 2009).

Выявлено высокое подпеченочное расположение купола слепой кишки. При правильном расположении толстой кишки в брюшной полости диагноз синдрома мальротации с заворотом средней кишки может быть исключен. В этом случае для уточнения диагноза необходимо провести исследование пассажа контрастного вещества по ЖКТ. Важное диагностическое значение имеют и методы ультразвуковой диагностики. При УЗИ органов брюшной полости определяют спиралевидный ход петель тонкой кишки, верхней брыжеечной вены, расширенные вены брыжейки тонкой кишки, нарушение венозного оттока по верхней брыжеечной вене с тенденцией к артериализации, наличие псевдосистолических пиков, повышение индекса резистентности в верхней брыжеечной артерии до 0,81-0,88 (норма - до 0,7). О завороте средней кишки свидетельствует также улиткообразное положение верхнебрыжеечной артерии.

**Дифференциальный диагноз** проводится с заболеваниями, протекающими с повторной рвотой, - пилоростенозом, атрезией и стенозом тонкой кишки, ГЭР, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, панкреатитом, интермиттирующей инвагинацией двенадцатиперстной кишки. Необходимо помнить о метаболических нарушениях, патологии эндокринной и нервной систем.

**Пример формулировки диагноза.** Синдром Ладда, острое течение.

Лечение неотложное оперативное, предполагающее устранение непроходимости, фиксацию кишок при их аномальной подвижности: толстую кишку укладывают в брюшной полости слева, тонкую - справа. Длительность предоперационной подготовки не должна превышать 3-4 ч. Характер ее определяется состоянием ребенка и не имеет каких-либо особенностей по сравнению с подготовкой к операции новорожденных детей с другими видами хирургической патологии ЖКТ. Предоперационная подготовка включает в себя опорожнение желудка, проведение дезинтоксикации, нормализацию гемодинамики, коррекцию метаболических нарушений. При наличии симптомов перитонита и признаков заворота, осложненного нарушением кровообращения кишечника, учитывая стремительность развития и обширность некроза кишки при мальротации, подготовку к операции следует сократить до 1,5-2 ч.

Операцией выбора при синдроме Ладда является операция Ладда. При нормальном течении послеоперационного периода признаки восстановления пассажа по ЖКТ появляются обычно на 4-6 й день после операции: уменьшается объем отходящего по назогастральному зонду застойного желудочного содержимого, появляется перистальтика кишечника и начинает отходить стул. При задержке восстановления пассажа производят медикаментозную стимуляцию перистальтики (введение Прозерина или Убретида в возрастных дозировках), высокое промывание толстой кишки. После появления стойких признаков нормализации функции кишечника начинают кормление.

Из послеоперационных осложнений по поводу мальротации на первом месте (17%) стоит поздняя спаечная кишечная непроходимость. После операций, сопряженных с резекцией кишечника, возможно развитие синдрома короткой кишки.

**Прогноз.** При обследовании в отдаленные сроки детей, оперированных по поводу мальротации, выявлена повышенная склонность к спайкообразованию. Это определяет необходимость длительного диспансерного наблюдения за этими пациентами с проведением курсов профилактического лечения спаечной

болезни. Летальность обусловлена в основном синдромом короткой кишки и полиорганной недостаточностью у детей с тотальным и субтотальным некрозом средней кишки. За последние 10 лет летальность в этой группе больных не превышает 7%. Значительные успехи достигнуты в выхаживании детей с синдромом короткой кишки за счет длительно проводимого (до 6 мес и более) сбалансированного парентерального питания, введения лечебных полуэлементных питательных смесей. Сохранение у новорожденного не менее 30см тонкой кишки (норма от 1,5 до 2 м) и илеоцекального угла позволяет надеяться на благоприятный исход болезни.

Мегоколон

**Мегоколон**— гигантское увеличение толстой кишки, сопровождающееся выраженным нарушением эвакуаторной функции.

Выделяют 7 типов мегаколона:

- Болезнь Гиршпрунга (врожденный аганглионарный мегаколон) врожденное недоразвитие нервного аппарата на отдельных участках толстой кишки.
- Обструктивный мегаколон, обусловленный механическими препятствиями в кишке (атрезии, стенозы кишки, гемангиомы, опухоли).
- Психогенный мегаколон, развивающийся в результате расстройств психики (чаще из-за длительного подавления рефлекса на дефекацию из-за неблагоприятных внешних условий или особенностей личности, а также при шизофрении, депрессивном неврозе).
- Эндокринный мегаколон при некоторых заболеваниях эндокринной системы (например, гипотиреоз).
- Токсический мегаколон, формирующийся в результате приема некоторых препаратов (морфин, кодеин), при заболеваниях (НЯК), вследствие влияния инфекционных агентов (болезнь Чагаса, вызываемая *Trypanosoma cruzi*).
- Нейрогенный мегаколон при органических заболеваниях ЦНС, травмах спинного мозга, паркинсонизме.
- Идиопатический мегаколон, диагноз которого ставят при отсутствии определенных этиологического и патогенетического факторов.

Чаще всего встречается болезнь Гиршпрунга и идиопатический мегаколон.

Болезнь Гиршпрунга

**Болезнь Гиршпрунга (врожденный мегаколон)** - врожденный аганглиоз толстой кишки: отсутствие собственно нервных клеток в мышечном сплетении Дуэрбаха и подслизистом сплетении Мейсснера с отсутствием сокращений в пораженной зоне кишки, застою каловых масс в вышележащих отделах кишки с их значительным расширением и удлинением.

Частота встречаемости болезни Гиршпрунга - 1:5000 новорожденных. Заболеваемость мальчиков в 4—5 раз выше, чем девочек.

**Классификация.** Различают три формы клинического течения болезни Гиршпрунга: тяжелая (острая), среднетяжелая (подострая) и легкая (или хроническая), кроме того, указывают локализацию аганглиоза.

**Этиология.** Болезнь Гиршпрунга относят к ранним фетопатиям. В последнее время получены данные в пользу наследственной (генетической) природы этого тяжелого порока.

**Патогенез.** Основным элементом в патогенезе болезни Гиршпрунга являются изменения в гистоструктуре интрамурального нервного аппарата на определенном отрезке толстой кишки. Морфологические исследования установили значительные изменения узлов не только ауэрбахова (межмышечного), но и мейсснерова (подслизистого) сплетений суженной зоны. Эти исследования позволяют характеризовать эту форму мегаколона как врожденный аганглиоз участка толстой кишки, при котором перистальтика не может осуществляться в тех областях кишки, где ауэрбахово сплетение отсутствует или имеется его выраженный дефицит. Тяжелые, вплоть до гибели, изменения мышечных слоев аганглионарной зоны усугубляют перистальтические расстройства и делают их постоянными. В соответствии с этими нарушениями, морфологически зона является аганглионарной, клинически - аперистальтической.

В результате отсутствия перистальтики в аганглионарном участке кишечника каловые массы застаиваются над местом поражения, вызывая расширение и гипертрофию вышележащих отделов толстой кишки. Гипертрофия возникает в результате интенсивной перистальтики проксимальных отделов толстой кишки, направленной на продвижение содержимого через неперистальтирующий аганглионарный участок. Диаметр расширенной кишки может достигать больших размеров. Аганглионарный сегмент, наоборот, выглядит суженным. Изучение патологической анатомии толстой кишки при врожденном аганглиозе позволило установить, что наиболее часто поражение захватывает ректосигмоидный отдел толстой кишки (70%), промежностную и ампулярную части прямой кишки (20%). Значительно реже наблюдаются случаи с двойной локализацией аганглионарной зоны, а также локализация зоны аганглиоза в вышележащих отделах толстой кишки. Известно тотальное поражение аганглиозом толстой кишки.

**Клиническая картина.** Тяжелая, или острая, форма врожденного аганглиоза проявляется с первых дней жизни ребенка симптомами низкой кишечной непроходимости. Клиническая картина характеризуется рвотой с желчью, запорами, вздутием живота («лягушачий живот»). Опорожнение кишечника задерживается на несколько дней, на неделю и дольше. Переполненная толстая кишка сдавливает другие участки кишечника, сосуды, оттесняет вверх диафрагму, смещает легкие и сердце. В результате повляется нарушения дыхания и циркуляции. Со временем нарастает интоксикация, повторяются приступы непроходимости, может наступить перфорация язвы кишечника. В ряде случаев возможно появление жидкого стула, указывающего на развитие энтероколита.

Поздними признаками болезни Гиршпрунга являются анемия, гипотрофия, деформация грудной клетки, каловые камни. В тяжелых случаях брюшная стенка растягивается так что усиливается венозный рисунок, а крупные фекальные конгломераты и камни в нисходящей и

сигмовидной кишке пальпируются через брюшную стенку. При этом ампула прямой кишки пустая, что подтверждает пальцевое исследование. При пальцевом ректальном исследовании обнаруживают суженную прямую кишку. Складывается впечатление о наличии механического препятствия или спастического кольца. Пальцем нащупывают плотные каловые массы, иногда вязкие, как пластилин или глина. При надавливании в них остается ямка («симптом образования ямки»).

Выделяют стадии болезни Гиршпрунга:

- Компенсированная - запор отмечают с детства, очистительные клизмы без труда его устраняют на протяжении длительного времени.
- Субкомпенсированная постепенно клизмы становятся все менее результативными, состояние больного ухудшается: масса тела уменьшается, беспокоят тяжесть и боли в животе, одышка: отмечают выраженную анемию, нарушение обмена веществ. Состояние субкомпенсации возникает у больных с декомпенсацией на фоне консервативного лечения.
- Декомпенсированная очистительные клизмы и слабительные редко приводят к полному опорожнению кишечника. Остаются ощущение тяжести в нижних отделах живота, метеоризм. Под влиянием различных факторов (резкое изменение питания, тяжелая физическая нагрузка) у больных развивается острая кишечная непроходимость. У детей декомпенсацию часто наблюдают при субтотальной и тотальной формах поражения.

Диагностика базируется на тщательном анализе анамнестических данных (упорные запоры) и данных осмотра. При пальцевом ректальном исследовании обнаруживают пустую ампулу прямой кишки даже в случаях длительной задержки стула. Тонус сфинктера, особенно внутреннего, повышен.

Лабораторная диагностика включает общий и биохимический анализ крови, определение кислотно-основного состояния, определение группы крови и Rh-фактора.

Инструментальная диагностика. Обязательные исследования. При ректороманоскопии отмечают затруднение при прохождении через дистальные отделы прямой кишки, отсутствие там каловых масс, резкий переход из суженной дистальной части прямой кишки в расширенные проксимальные отделы, наличие в них каловых масс или каловых камней, несмотря на тщательную подготовку кишки к исследованию.

Подтверждает диагноз рентгенологическое исследование. Обзорная рентгенография органов брюшной полости выявляет раздутые, расширенные петли толстой кишки, иногда - уровни жидкости в ее петлях.

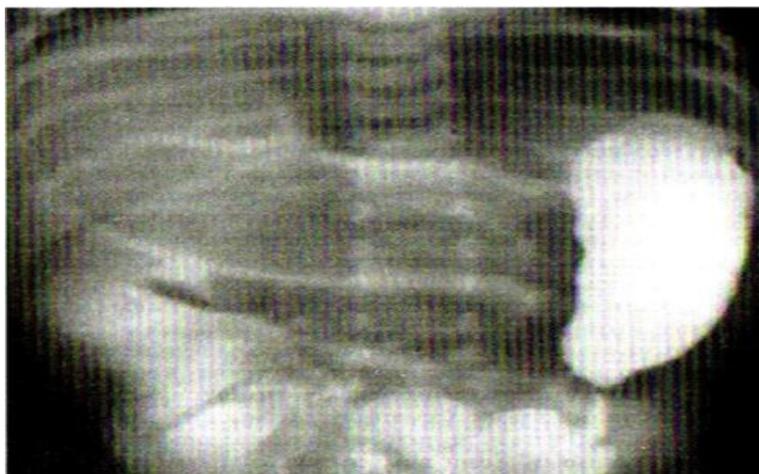


Рис. 1.3. Ирригограмма новорожденного в возрасте 18 дней с болезнью Гиршпрунга (Немилова Т.К.. 2009).

При ирригографии обнаруживают узкую дистальную часть толстой кишки, воронкообразное расширение и резко расширенные, удлинненные петли проксимальной части толстой кишки, занимающие всю брюшную полость; диаметр их достигает 10-15см и более (рис. 1.3). Иногда явно суженного участка нет, но виден довольно резкий воронкообразный переход расширенного отдела к нормальной или слегка суженной дистальной части кишки.

Решающим методом диагностики болезни Гиршпрунга является биопсия кишки (трансанальная или интраоперационная). Иссекают сегмент кишечной стенки (все слои). Гистологически в межмышечном пространстве кишки не обнаруживают интрамуральные ганглии, на их месте располагаются лишь нервные стволы. У некоторых больных определяется уменьшение числа ганглиев (гипоганглионарный вариант).

Дополнительные исследования. При изучении пассажа бариевой взвеси по кишечнику выявляют нормальное прохождение контраста по верхним отделам ЖКТ (желудок, тонкая кишка) и выраженное замедление пассажа в расширенных отделах толстой кишки, из которых контраст длительное время (до 4-5 сут.) не эвакуируется.

Колоноскопия подтверждает данные рентгенологического исследования: определяют сужение просвета прямой кишки или, реже, участка сигмовидной, вслед за этим значительное расширение просвет а кишки. Основными симптомами болезни Гиршпрунга при эндоскопии являются пустой нижний сегмент кишки и отсутствие органической непроходимости.

Гистохимическая диагностика основана на качественном определении активности фермента тканевой ацетилхолинэстеразы. С этой целью производят поверхностную биопсию слизистой оболочки прямой кишки и выявляют повышение активности ацетилхолинэстеразы парасимпатических нервных волокон слизистой оболочки.

Диагностику болезни Гиршпрунга часто проводят поэтапно. У младенцев и детей с нарушением ректального рефлекса и вследствие этого с подозрением на болезнь Гиршпрунга сначала выполняют аспирационную биопсию. Если биопсия выявляет наличие ганглиев, то диагноз болезни Гиршпрунга снимают, а если ганглии не обнаруживают, но выявляют гиперплазированные нервные

стволы, то диагноз заболевания подтверждают. Если же не находят не только ганглии, но и гиперплазированные нервные стволы, то следующим этапом диагностики является глубокая биопсия мышечной ткани прямой кишки под общим наркозом. Полученное подслизистое нервное сплетение исследуют на наличие ганглиев. Пренатально диагноз непроходимости толстой кишки, предположительно вызванной болезнью Гиршпрунга, можно поставить, применяя УЗИ.

**Дифференциальный диагноз** проводится с заболеваниями, сопровождающимися запорами и симптомами низкой кишечной непроходимости.

Болезнь Гиршпрунга у новорожденных следует дифференцировать с такими причинами кишечной непроходимости, как кишечная атрезия, стеноз кишки, атрезия заднего прохода. У детей старше 1 года болезнь

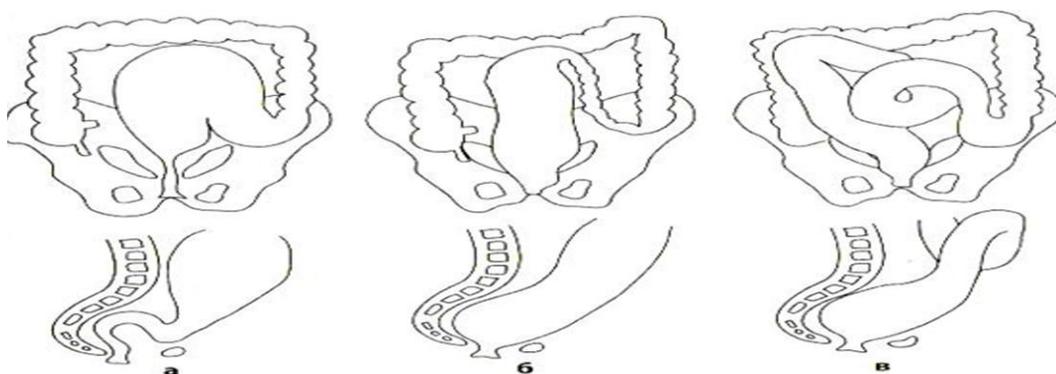


Рис. 1.4. Схемы основных видов мегаколона: а болезнь Гиршпрунга; б идиопатический мегаколон; в - долихоколон (по Бодиану; URL: <http://www.mykiddy.nl/hiryrgia/favalli.htm>).

Гиршпрунга приходится дифференцировать с приобретенным мегаколоном и долихоколоном (рис. 1.4).

Клиническая картина, особенно местные проявления, у больных с приобретенным мегиколоном обычно такая же, как при болезни Гиршпрунга, однако общее состояние больных нарушено меньше, недержание кала обычное явление. При рентгеноконтрастных исследованиях выявляют, что расширение кишки достигает заднего прохода, а суженная зона отсутствует. При проктосигмоидоскопии выявляют нормальную, но наполненную каловыми массами прямую кишку. Расширенный проксимальный сегмент толстой кишки легко проходим, но в нем находятся фекалии, иногда могут быть обнаружены каловые конкременты. При рентгенологическом исследовании толстая кишка расширена от заднего прохода на всем протяжении, нет суженных сегментов (см. рис. 1.4б). Манометрические данные аноректальной области позволяют оценить наличие ректального рефлекса, что также помогает дифференциальной диагностике приобретенного и врожденного мегаколона. Наличие сохраненного рефлекса свидетельствует о существовании неповрежденных ганглиев, т.е. об отсутствии болезни Гиршпрунга. Однако, если такой рефлекс отсутствует, это еще не значит, что пациент страдает болезнью Гиршпрунга. В сомнительных

случаях проводят гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата прямой кишки. Правда, данные о результатах биопсии прямой кишки при приобретенном мегаколоне несколько противоречивы в одних случаях сообщают о нормальном строении интрамуральных ганглиев, в других - о дистрофических изменениях в них.

Долихоколон аномалия развития, при которой удлинение того или иного отдела ободочной кишки (чаще сигмовидной, ободочной и ее брыжейки) не сопровождается изменением диаметра просвета и мышечной оболочки. Поэтому моторная функция удлиненной ободочной кишки не отличается от нормальной. Ряд исследователей считают, что долихоколон может быть только врожденной патологией. Другие авторы полагают, что долихоколон может быть и приобретенным состоянием с самыми разнообразными причинами. Например, описаны случаи, когда злоупотребление клизмами и слабительными приводило к удлинению толстой кишки.

При хорошей пропульсивной функции ободочной кишки ее удлинение не ведет к появлению каких-либо симптомов. При ослаблении моторики кишечника долихоколон проявляется вздутием живота, болями, запорами. Эти симптомы могут появляться уже в раннем детском возрасте. При осмотре обращают на себя внимание умеренное вздутие живота, болезненность при пальпации ободочной кишки, расширенная сигмовидная кишка. Диагноз устанавливают при ирригоскопии или колоноскопии, при которых обнаруживают дополнительные петли кишечника (см. рис. 1.4 в). Моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки оценивают с помощью рентгеноконтрастных маркеров и других методов. Лечение заключается в предупреждении и лечении запоров. Главная задача - выработка рефлекса на дефекацию в случае его утраты. Редко, в случае упорных длительных запоров, проводят хирургическое лечение (резекцию удлиненной части кишки). Прогноз при долихоколоне в большинстве случаев благоприятный.

Пример формулировки диагноза. Болезнь Гиршпрунга, ректальная форма, среднетяжелое течение, субкомпенсированная стадия.

Лечение болезни Гиршпрунга оперативное, консервативное лечение имеет значение как подготовка к операции. Однако у новорожденных, как правило, лечение консервативное, и только в редких случаях безуспешности консервативных мероприятий, когда состояние больных быстро ухудшается и нарастает интоксикация, приходится прибегать к наложению калового свища на восходящую кишку.

Немедикаментозное лечение. Используют стимуляцию перистальтики кишечника массажем, лечебной гимнастикой, физиотерапевтическими методами.

Консервативное лечение болезни Гиршпрунга малорезультативно, но может рассматриваться как подготовка к хирургическому лечению.

В консервативном лечении болезни Гиршпрунга ведущее место занимают различные виды клизм (обычная очистительная, гипертоническая, вазелиновая, сифонная и др.). После клизмы через суженную зону в расширенный отдел толстой кишки вводят газоотводную трубку на 1-2 ч. Внутри назначают

растительные масла (персиковое, подсолнечное, оливковое), которые дают детям ясельного возраста по 1 чайной, дошкольного по 1 десертной, школьного - по 1 столовой ложке 3 раза в день. Регулярное опорожнение кишечника уменьшает интоксикацию и позволяет хорошо подготовить больного к операции. В некоторых случаях интенсивно проводимые консервативные мероприятия даже в условиях стационара не дают должного эффекта, и состояние ребенка прогрессивно ухудшается. Этим больным показано наложение противоестественного заднего прохода. При значительном повышении тонуса внутреннего сфинктера (особенно при ректальной форме болезни Гиршпрунга) для улучшения пассажа по кишечнику с успехом применяют пальцевое растяжение заднего прохода под наркозом. Эту процедуру повторяют с интервалом 10-14 дней.

При подготовке к операции проводят инфузионную терапию. Ее цель восстановление объема циркулирующей крови, поскольку при низкой кишечной непроходимости, особенно при поздней диагностике, большое количество жидкости секвестрируется в просвете «приводящей» кишки. Объем инфузии определяют из расчета 20- 30 мл/кг на 2 ч. В качестве базовых используют солевые растворы. При наличии гипопроотеинемии, развивающейся, как правило, при поздней диагностике, необходимо переливание белковых препаратов (5% раствор альбумина или нативная плазма).

Хирургическое лечение. Постановка диагноза болезни Гиршпрунга - показание к хирургическому вмешательству. Главная цель оперативного лечения по возможности полное удаление аганглионарной зоны, расширенных отделов и сохранение функционирующей части толстой кишки. Применяют радикальные операции Свенсона, Соаве, Дюамеля.

Прогноз при болезни Гиршпрунга относительно благоприятный в случае проведения хирургического лечения до развития осложнений.

## **Дефицит энтерокиназы**

**Дефицит энтерокиназы (недостаточность энтеропептидаз)** - врожденный или транзиторный, проявляющийся внутрисполостной мальабсорбцией дефицит фермента, который превращает трипсиноген в трипсин и активирует все остальные протеолитические ферменты.

**Эпидемиологии.** Заболевание относится к редким, точно распространенность не установлена. Впервые описано Хадорном и Полоновски (Hador, Polonovski) в 1969 г., встречаются семейные случаи заболевания (у сибсов). Мальчики болеют чаще, чем девочки.

**Классификация.** Отмечают степень тяжести, осложнения (гипотрофия, анемия, отечный синдром и пр.). Степень тяжести определяют с учетом выраженности гипоальбуминемии: легкая 30-25 г/л, средняя 25-20 г/л, тяжелая - ниже 20 г/л.

**Этиология.** Заболевание наследственное. Тип наследования -аутосомно-рецессивный. У глубоко недоношенных детей отмечают транзиторную недостаточность энтерокиназы, проходящую по мере созревания ребенка.

**Патогенез.** Энтерокиназа (кишечная энтеропептидаза) вырабатывается железами слизистой оболочки тонкой кишки, активирует панкреатический фермент трипсиноген, переводя его в трипсин. При дефиците энтерокиназы образуются лишь небольшие количества трипсина, обладающие недостаточным протеолитическим действием. Кроме того, при дефиците трипсина снижается активация всех остальных протеолитических ферментов. Как следствие, страдает расщепление белка, в тонкой кишке усиливаются гнилостные процессы. Наряду с диареей и общими признаками мальабсорбции развиваются гипопропротеинемия и гипопропротеинемические отеки (вплоть до анасарки).

**Клиническая картина.** Симптомы заболевания проявляются с рождения, особенно прогрессируют при переводе на искусственное вскармливание. У детей наблюдаются частый водянистый стул, рвота. Нарастают признаки белковой недостаточности. Развиваются прогрессирующая гипотрофия, задержка развития, дефицитная анемия. При значительной гипопропротеинемии возникает отечный синдром. Нарушается формирование иммунной системы. Больные страдают частыми инфекциями дыхательных путей, отитами, кишечными инфекциями. Изредка развивается стеатоз печени. Возможна вторичная лактазная недостаточность.

**Диагностика** базируется на раннем появлении водянистой диспепсии, быстро нарастающей гипотрофии.

**Лабораторная диагностика.** При копрологическом исследовании характерны сдвиг pH в щелочную сторону, стеаторея, реакция кала на белок положительна. В сыворотке крови гипопропротеинемия. В панкреатическом соке типично отсутствие трипсина при нормальном уровне или умеренном снижении содержания липазы и амилазы.

Определяют количество энтерокиназы в секрете двенадцатиперстной кишки. В норме оно составляет 45 337 ед./мл. Содержание энтерокиназы в кишечном (дуоденальном) соке <45 ед./мл считают пониженным.

Используют тест с добавлением к дуоденальному соку энтерокиназы. Повышение после этого в соке активности трипсина подтверждает энтерокиназную недостаточность.

**Инструментальная диагностика.** Выявляют снижение активности энтерокиназы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки.

Дифференциальный диагноз проводится с изолированным дефицитом трипсиногена, муковисцидозом.

Изолированный дефицит трипсиногена описан Таунзом (Townes) в 1966 г. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические симптомы появляются вскоре после рождения ребенка. Независимо от характера вскармливания наблюдается зловонный кашицеобразный стул. Быстро нарушается физическое развитие, развиваются гипотрофия, анемия, нейтропения, ретикулоцитоз. Появляются гипопропротеинемические отеки. Повышена экскреция белков и жира с калом. При дифференциальной диагностике решающее значение имеет отсутствие в дуоденальном содержимом трипсиногена при нормальном содержании амилазы, липазы, химотрипсиногена.

Показателен тест с добавлением к дуоденальному соку энтерокиназы. При дефиците трипсиногена активность трипсина при этом не повышается.

При дифференциальной диагностике с муковисцидозом (см. разд. 8.6) имеет значение нормальная потовая проба и при энтерокиназной недостаточности, и при изолированном дефиците трипсиногена.

**Пример формулировки диагноза.** Дефицит энтерокиназы средней степени тяжести. Гипотрофия II степени, период разгара. Белководефицитная гипохромная, регенераторная анемия средней тяжести.

Лечение. Немедикаментозное лечение. На 1-м году жизни рекомендуют пролонгированное грудное вскармливание. При искусственном вскармливании и после 1-го года жизни назначают диету с повышенным содержанием белка, белковые гидролизаты.

Медикаментозное лечение. Обязательно применение ферментных препаратов, содержащих протеазы (Мезим форте, Креон, Панцитрат). Дозу подбирают индивидуально, ориентируясь на улучшение характера стула, уменьшение белка в кале, положительную динамику массы тела. При отечном синдроме, связанном с дефицитом белка, проводят парентеральное введение альбумина.

Хирургическое лечение не показано.

Профилактика не разработана.

Показания к консультации других специалистов. При анемизации целесообразна консультация гематолога. Вакцинацию проводят после консультации иммунолога.

Показания к госпитализации. Проведение первичной диагностики. Выраженные отеки, необходимость инфузионной терапии. Септическое течение инфекций.

**Прогноз** при своевременной диагностике и коррекции благоприятный. Хороший эффект дает соблюдение диеты в сочетании с терапией ферментами, белковыми гидролизатами. У пациентов полностью восстанавливаются масса тела, уровень белка и гемоглобина в крови. Уменьшение клинических проявлений заболевания отмечают после 6-12 лет.

## **Дисахаридазная недостаточность**

**Дисахаридазная недостаточность** - группа клинических симптомокомплексов мальабсорбции (диарея, интоксикация), обусловленная нарушением ферментативного расщепления в кишечнике дисахаридов (лактозы, сахарозы, мальтозы, изомальтозы, трегалозы).

**Эпидемиология.** Дисахаридазная недостаточность - самый частый вид синдрома мальабсорбции. Врожденные формы встречаются казуистически редко. В первые месяцы жизни у глубоко недоношенных детей отмечают транзиторную дисахаридазную недостаточность вследствие незрелости ферментативных систем энтероцитов. Вторичная дисахаридазная недостаточность часто развивается при воспалительных, токсических и

дистрофических поражениях слизистой оболочки тонкой кишки. Кроме всего прочего, с возрастом происходят этнически обусловленные изменения активности отдельных дисахаридаз.

**Классификация.** В энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки вырабатываются 5 дисахаридаз: лактаза, сахараза, мальтаза, изомальтаза и трегалаза, обладающие высокой специфичностью и расщепляющие соответствующие дисахаридазы. Встречаются следующие варианты дисахаридазной недостаточности: лактазная, сочетанная сахарозо-изомальтазная. Мальтазная недостаточность, как правило, не развивается, вследствие существования 4 изоэнзимов. Трегалазная недостаточность проявляется редко в старшем возрасте.

#### Лактазная недостаточность

**Лактазная недостаточность (недостаточность β-галактозидазы)** - клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением ферментативного расщепления лактозы в кишечнике.

**Эпидемиология.** Врожденная форма лактазной недостаточности встречается крайне редко. Поздняя форма первичной лактазной недостаточности распространена очень широко, но имеет этнические различия (табл. 1.1).

**Классификация.** По степени выраженности: частичная (гиполактазия) или полная (алактазия). По происхождению различают первичную

**Таблица 1**

#### **Распространенность поздней лактазной недостаточности в зависимости от этнической принадлежности**

Популяция	Распространенность, %	Популяции	Распространенность, %
Русские (СПб)	15,7	Итальянцы	55
Россияне (РФ)	15-44	Греки	67
Украинцы	21	Цыгане	70-95
Эстонцы	33,3	Арабы	80,5
Финны	11,3	Китайцы	56-100
Немцы	14	Японцы	73-100
Датчане	3	Белые североамериканцы	8-25
Венгры	37	Североамериканские индейцы	93-100

(генетически детерминированную) и вторичную лактазную недостаточность - результат поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Первичная: врожденная (ранняя), транзиторная (недоношенных), поздняя (онтогенетическая). Вторичная: инфекционно-воспалительная, дистрофическая, аллергическая, медикаментозная.

**Этиологии.** Ген, кодирующий синтез лактазы, локализован на 2-й хромосоме - 2q21. Различия в степени активности лактазы не являются результатом мутаций, а регулируются транскрипцией гена, зависящей от мРНК. **Врожденная лактазная недостаточность (врожденная алактазия)** - генетическое заболевание, при котором либо фермент вообще не синтезируется, либо синтезируется в неактивной форме в течение всей жизни при сохранном строении энтероцитов. У финнов описаны случаи врожденной лактазной недостаточности, имеющие аутосомно-рецессивный тип наследования, - «рецессивные заболевания финского типа». Врожденная лактазная недостаточность встречается обычно у детей от родственных браков.

У детей, родившихся ранее 34-36-й недели гестации, лактазная система не созрела и недостаточно активна **транзиторная лактазная недостаточность недоношенных.** По мере созревания ребенка при этой форме активность лактазной системы повышается.

**Поздняя первичная лактазная недостаточность** (лактазная недостаточность взрослого типа, этнически обусловленная лактазная недостаточность, конституциональная, онтогенетическая) генетически детерминированное состояние постепенного снижения активности лактазы после завершения периода молочного вскармливания ребенка. Этнические различия в распространенности поздней лактазной недостаточности (табл. 1.1) обусловлены национальными особенностями питания и эволюционными приспособлениями к ним представителей разных народов, закрепившихся в генетическом коде. Поздняя лактазная недостаточность имеет постоянный, но частичный характер, т.е. пациент в состоянии переварить небольшое количество лактозы.

Вторичная лактазная недостаточность - снижение активности лактазы, связанное с повреждением энтероцитов. На слизистой оболочке тонкой кишки лактаза расположена близко к вершине ворсин щеточной каймы. Это с одной стороны, обеспечивает оптимальный контакт с пищевым субстратом, но, с другой стороны, определяет ее повышенную ранимость.

Повреждение энтероцитов возможно при инфекционном энтерите (ротавирусная инфекция и др.), радиационном энтерите, болезни Крона тонкой кишки, аллергической энтеропатии (аллергия к белкам коровьего молока). Причиной лактазной недостаточности могут послужить дистрофические изменения слизистой оболочки (тяжелая гипотрофия, целиакия, лямблиоз, медикаментозные воздействия), а также укорочение тощей кишки в результате резекции. При вторичной лактазной недостаточности повреждение ферментной системы носит частичный и транзиторный характер, после устранения повреждающего фактора активность лактазы восстанавливается в течение нескольких дней.

**Патогенез.** В случае лактазной недостаточности нарушается ферментативное расщепление лактозы, которая поступает в дистальные отделы кишечника, где подвергается бактериальному брожению с образованием водорода, углекислого газа, жирных кислот: молочной, пропионовой, масляной и уксусной. Происходит сдвиг рН кишечного содержимого в кислую

сторону. За счет накопления органических кислот повышается осмолярность кишечного содержимого - развивается осмотическая диарея.

**Клиническая картина** лактазной недостаточности бывает связана с приемом молока и молочных продуктов и проявляется диареей, срыгиванием, рвотой, вздутием живота, приступами кишечной колики, снижением аппетита, беспокойством, низкой прибавкой массы тела и развитием гипотрофии.

Врожденная лактазная недостаточность проявляется с первых дней жизни. Симптоматика нарастает по мере увеличения объема получаемого грудного молока или молочных смесей. После каждого кормления появляются урчание в животе, беспокойство, нередко срыгивание и рвота, а также понос. Стул учащенный, водянистый, пенистый с кислым запахом, с большим количеством газов, иногда с зеленью. Возможно развитие обезвоживания и токсикоза. Перевод ребенка на питание безлактозными смесями приводит к быстрой нормализации стула, нарастанию массы тела. Возобновление молочного вскармливания сопровождается рецидивом клинической картины.

Поздняя лактазная недостаточность начинает проявляться после 5-летнего возраста и обычно не имеет столь яркой симптоматики. Поскольку в этом возрасте молоко перестает быть основным продуктом питания и доля его в рационе снижается, симптоматика в основном появляется после приема достаточно большого количества молочных продуктов. Ребенка беспокоят урчание в животе, метеоризм, подташнивание, неустойчивый стул. Кисломолочные продукты, содержащие низкий процент лактозы, а также небольшие количества молока и лактозосодержащих продуктов, как правило, переносятся хорошо.

Вторичная лактазная недостаточность может возникнуть в любом возрасте на фоне различных воздействий, повреждающих слизистую оболочку тонкой кишки. Такими факторами могут быть острые кишечные инфекции, особенно ротавирусная, обладающая тропизмом к лактазе и использующая ее в качестве акцептора. По мере выздоровления исчезают и симптомы лактазной недостаточности. Причинами лактазной недостаточности могут быть затяжные и хронические воздействия - такие как пищевая аллергия, целиакия, длительный прием медикаментов и пр. В этом случае симптомы лактазной недостаточности могут накладываться на симптоматику основного заболевания, быть нечеткими и проявляться ухудшением самочувствия и стула после употребления молока и молочной пищи. Показательным является улучшение состояния ребенка после исключения из рациона лактозосодержащих продуктов.

**Диагностика** лактазной недостаточности базируется на сопоставлении клинической симптоматики с использованием в питании ребенка молока и молочных продуктов, а также на выяснении наличия факторов, приводящих к вторичной лактазной недостаточности. Для верификации диагноза вполне достаточно наличия убедительной связи манифестации клиники с приемом лактозосодержащих продуктов и эффективности последующей элиминационной диеты. В сомнительных случаях, а также у детей грудного возраста, у которых диагностика лактазной недостаточности определяет

необходимость радикального изменения рациона, необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

**Лабораторная диагностика. Обязательные исследования.** В качестве скрининга исследуют копрограмму, в которой после нагрузки лактозой могут быть выявлены изменения: кристаллы жирных кислот, йодофильная флора при отсутствии воспалительных изменений. Кроме того, после нагрузки лактозой может быть отмечено снижение рН кала  $<5,5$ .

Более надежным, но менее доступным является определение содержания углеводов в кале на фоне молочного вскармливания или после нагрузки лактозой. При этом содержание углеводов в кале у детей грудного возраста не должно превышать 0,25%, а у детей старше 1 года эта проба должна быть отрицательной. Однако у детей с нарушением пассажа содержимого по кишечнику и в случаях выраженного кишечного дисбиоза возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты указанных проб.

Наиболее часто при диагностике лактазной недостаточности используется тест на толерантность к лактозе с нагрузкой лактозой (2 г/кг массы, но не более 50 г) и определением концентрации глюкозы в крови натощак, через 15, 30 и 60 мин. При лактазной недостаточности гликемическая кривая имеет плоский вид (подъем через 30-60 мин не более 25%, практически не более 1 ммоль/л). После приема лактозы нередко наблюдаются и клинические симптомы заболевания. Однако при нарушении всасывания слизистой оболочкой кишечника результат пробы может быть недостоверным.

**Дополнительные исследования.** Широко распространена за рубежом, но требует дефицитной дорогостоящей газоаналитической аппаратуры методика определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, пробы которого собирают до и каждые 30 минут в течение 3 ч после нагрузки лактозой. В случае лактазной недостаточности и нарушения ферментативного расщепления лактозы в результате расщепления ее бактериальной флорой кишечника выделяется водород (а также углекислый газ), который всасывается и выделяется через легкие. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе при лактазной недостаточности после нагрузки лактозой повышается более чем на 0.1 мл/мин, или на 20 ррт (частиц на миллион).

**Инструментальная диагностика.** При диагностике лактазной недостаточности используют определение активности лактазы в биоптатах или смывах со слизистой оболочки тонкой кишки. Этот метод является «золотым стандартом» для диагностики врожденной лактазной недостаточности. Инвазивность метода ограничивает его использование. Кроме того, при вторичной лактазной недостаточности повреждение слизистой оболочки кишечника может иметь мозаичный характер. Это резко снижает чувствительность методики. Для диагностики первичной поздней лактазной недостаточности также предложена молекулярно-генетическая диагностика, основанная на выявлении мутации гена-интрона.

**Дифференциальный диагноз** проводят с аллергией к белкам коровьего молока, недостаточностью других дисахаридаз, мальабсорбцией глюкозы и галактозы, фруктозы.

Аллергии к белкам коровьего молока обычно возникает у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом. Как правило, у них наряду с диспепсией отмечают проявления атопического дерматита. В крови - эозинофилия, повышение уровня общего и специфического IgE. сахарная кривая с нагрузкой лактозой не изменена.

Сахарная недостаточность проявляется после употребления овощей и фруктов, мальтазо-изомальтазная крахмалсодержащих продуктов, трегалазная после употребления в пищу грибов. Элиминация непереносимого дисахарида приводит к быстрому восстановлению нарушенных функций кишечника. При нагрузке предполагаемым, плохо переносимым дисахаридом сахарная кривая плоская.

При мальабсорбции глюкозы и галактозы появление диареи связано с употреблением не только молока, но и сладостей. Дифференциальным тестом с лактазной недостаточностью является сахарная кривая с нагрузкой глюкозой и галактозой, которая при лактазной недостаточности нормальная, а при мальабсорбции глюкозы и галактозы - плоская.

Мальабсорбция фруктозы также проявляется водянистой диареей после употребления соков и фруктов. Сахарная кривая с лактозой не изменена, с фруктозой - плоская.

Пример формулировки диагноза. Обострение хронического эрозивного гастродуоденита, вторичная лактазная недостаточность.

Лечение. **Немедикаментозное лечение.** Основу лечения лактазной недостаточности составляет рациональная диетотерапия поэтапное индивидуальное минимально допустимое ограничение потребления лактозы. Полностью исключать лактозу из питания ребенка нежелательно, так как лактоза является самым активным пребиотиком, а также единственным источником галактозы, необходимой для нормальной развития ЦНС. Контролем достаточности ограничения является ликвидация диспепгических симптомов, нормализация копрограммы и рН кала, а также (наиболее показательно) нормализация уровня экскреции углеводов с калом.

Детей, находящихся на естественном вскармливании, рекомендуют продолжать кормить грудным молоком, но начинать каждое кормление с порции сцеженного молока с добавлением препарата лактазы, а затем докормить ребенка из груди.

Детям, находящимся на искусственном или смешанном вскармливании, подбирают питание с максимальным количеством лактозы, не вызывающим клинической симптоматики и повышения экскреции углеводов с калом. Индивидуальный подбор питания проводят, комбинируя безлактозную смесь в соотношении 2:1, 1:1 или 1:2 со стандартной адаптированной смесью. Лишь при неэффективности такого подбора низколактозные или безлактозные смеси (см. ниже) используют в качестве основного продукта питания. При лактазной недостаточности на фоне аллергии к белкам коровьего молока коррекцию диеты проводят с использованием безлактозных смесей на основе гидролизатов белка.

При вторичной лактазной недостаточности главное внимание уделяют лечению основного заболевания. Снижение количества лактозы в пище при острых заболеваниях является временным. Например, при ротавирусных энтеритах достаточно ограничения приема молока в течение всего нескольких дней, так как кишечный эпителий быстро регенерирует и восстанавливает свою структуру.

При хронических заболеваниях кишечника рекомендуют назначать низколактозные смеси (кисломолочный НАН, низколактозный Нутрилон, Омнео), а в тяжелых случаях - переходить на безлактозные смеси на основе белков сои (Алсой, Вайсой, Вежебейби, Вежелакт, Изомил, Инфасоя, Линосой, Меди-соя, Нео-соя, Нур-соя, Нутри-соя, Остер-соя, Прособн, Просоял, Соямил, Соби, Соял, Соялак, Соя-дринк, Соя-семп. Формула С, Фрисосой, Хумана СЛ). Углеводы в них представлены в виде полимеров глюкозы или кукурузной патоки. При длительном вскармливании этими смесями необходимо компенсировать возможный дефицит кальция (по 200 мг элементарного кальция в сутки).

Детям с поздней первичной и вторичной формами лактазной недостаточности в дошкольном и старшем возрасте в рационе соответственно тяжести заболевания ограничивают молоко и молочные продукты, заменяя их равноценными по ингредиентному составу. Однако эти дети обычно достаточно хорошо переносят и могут употреблять кисломолочные продукты, особенно йогурты, твердые сыры, сливочное масло, творог.

Стимулирующим влиянием на активность лактазы обладают люцерн и другие пищевые волокна.

**Медикаментозное лечение.** При лактазной недостаточности у детей целесообразно использовать препараты, содержащие лактазу, - Лактейд, Керулак (770-800 мг на 100 мл молока, добавляя их в порцию молока и выдерживая несколько часов до кормления для ферментации лактозы), Тилактазу (1-2 капсулы или 5-15 капель на 1 л молока), Лактразу (1 капсула на каждое кормление молоком) или пищевую добавку Лактаза Бэби (1 капсула на каждые 100 мл молока). Дозу препаратов корректируют индивидуально.

Хирургическое лечение не требуется.

**Профилактика** первичных форм лактазной недостаточности не разработана, профилактика вторичных форм включает предупреждение острых заболеваний кишечника и обострения хронических.

**Показания к консультации других специалистов** при вторичных формах лактазной недостаточности определяются в зависимости от характера основного заболевания (аллерголог, инфекционист, токсиколог и др.)

**Показания к госпитализации** в запущенных случаях первичной ранней лактазо недостаточности - обезвоживание, требующее инфузионной терапии, тяжелая гипотрофия.

**Прогноз** при своевременной диагностике и адекватной диетотерапии благоприятный.

Сахарозо-изомальтазная недостаточность

**Сахаразо-изомальтазная недостаточность (дефицит сахаразо-изомальтазы)** клинический симп томокомплекс, обусловленный нарушением ферментативного растепления сахарозы и изомальтозы.

Эпидемиологии. Дефицит сахаразы впервые описан Н. Weijers и соавт. в 1961 г. Поданным разных авторов, частота заболевания колеблется от 0,2 до 5% популяции.

**Классификация.** Выделяют изолированную сахаразную, изолированную изомальтазную и сочетанную сахаразо-изомальтазную недостаточность; первичную (генетически детерминированную, врожденную) и вторичную (приобретенную) форму заболевания.

**Этиология.** Первичная сахаразо-изомальтазная недостаточность аутосомно-рецессивное заболевание. Выделяют 5 различных фенотипических вариантов заболевания с преобладанием или отсутствием одного из двух или обоих ферментов. Описаны 3 фенотипа врожденного дефицита фермента, обусловленные мутациями гена, контролирующего синтез ферментного комплекса. Имеются данные о локализации этого гена в 3-й хромосоме - 3q25-q26. Гомозиготные формы встречаются редко - 0.02%, гораздо чаще - гетерозиготные (2% в Восточной Европе, 9% - в США). Мальтазная недостаточность является исключительно редкой патологией, так как в энтероците, по данным Л.В.Фролькиса, имеется 4 изоэнзима мальтазы.

Вторичная сахаразо-изомальтазная недостаточность может развиваться при тяжелых заболеваниях кишечника: целиакии, болезни Крона, синдроме короткой кишки.

**Патогенез.** Сахаразо-изомальтазный комплекс образуется в ядре энтероцита, затем транспортируется в аппарат Гольджи и далее в щеточную каемку. При нарушениях генетической регуляции комплекс не переходит из аппарата Гольджи на мембрану. Возможна неполная экспрессия гена, когда только часть клеток доставляет фермент на поверхность энтероцита.

Вторичная сахаразо-изомальтазная недостаточность встречается редко, так как сахаразы и изомальтазы локализованы в прикорневой области ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и в отличие от лактазы подвержены деструкции только при достаточно тяжелых повреждающих воздействиях, сопровождающихся выраженной атрофией слизистой оболочки. Вторичная сахаразо-изомальтазная недостаточность, как правило, сочетается с вторичной лактазной недостаточностью.

Вследствие нарушения ферментативного расщепления сахарозы и изомальтозы при сахаразо-изомальтазной недостаточности в кишечнике усиливаются бродильные процессы, развивается осмотическая диарея.

**Клиническая картина.** Первичная сахаразо-изомальтазная недостаточность проявляется при переводе ребенка на искусственное вскармливание смесями или при допаивании ребенка водой с добавлением сахара.

Манифестация заболевания обычно происходит после введения прикорма, содержащего крахмал, декстрины (мальтодекстрин), сахарозу.

Появляются упорный водянистый понос, рвота, кишечные колики, метеоризм, отказ от сладкой пищи. Испражнения имеют кислый уксусный запах

из-за высокого содержания летучих жирных кислот и кислую рН (5,2 и ниже). При отмене сахара или переводе на вскармливание донорским молоком симптомы заболевания проходят, ребенок прибавляет в весе, при введении сладких смесей клинические проявления возобновляются. У детей старше 2-3 лет проявления сахарозо-изомальтазной недостаточности уменьшаются, обострения возможны при злоупотреблении сладостями.

Проявления вторичной сахарозо-изомальтазной недостаточности возникают на фоне обострения основного заболевания (например, целиакии) и, наслаиваясь на его клинику, зачастую носят смазанный характер. Однако назначение элиминационной диеты приводил к улучшению состояния пациента.

**Диагностика.** Важно установить связь клинических проявлений с употреблением продуктов, содержащих сахарозу и крахмал. Показателен положительный эффект исключения таких продуктов из рациона.

**Лабораторная диагностика.** В копрограмме больных обычно выявляют большое количество внеклеточного крахмала. При исследовании кала после нагрузки сахарозой и изомальтозой выявляют снижение рН (менее 5,5), повышение содержания углеводов. Сахарная кривая с нагрузкой сахарозой и изомальтозой (2 г/кг) имеет плоский вид. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки сахаром нарастает.

**Инструментальная диагностика.** «Золотым стандартом» диагностики первичной сахарозо-изомальтазной недостаточности является определение активности сахаразы и изомальтазы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки. При вторичной сахарозо-изомальтазной недостаточности повреждение слизистой оболочки может не быть тотальным (например, при болезни Крона).

Дифференциальный диагноз проводят с водянистыми диареями: лактазной недостаточностью, нарушениями всасывания моносахаридов глюкозы-галактозы, фруктозы.

**Пример формулировки диагноза.** Первичная сахарозная недостаточность.

**Лечение.** Немедикаментозное лечение. При первичной сахарозо-изомальтазной недостаточности рекомендуют пролонгирование грудное вскармливание или назначают молочные смеси без сахара (с глюкозой, фруктозой). Прикормы предпочтительны овощные и фруктовые, не содержащие сахарозы и крахмала: цветная капуста, брюссельская капуста, шпинат, салат, помидоры, щавель, яблоки, вишня, лимоны, черешня. Не рекомендуют блюда, содержащие крахмал, картофель, злаковые. На 2-м году жизни в ограниченном количестве в рацион включают крахмалосодержащие каши и картофель. Сладости и сахар пожизненно заменяют фруктозой, например медом.

**Медикаментозное лечение.** При сохраняющихся на фоне диеты симптомах (полностью исключить из рациона сахарозу и крахмал практически невозможно) назначают препарат сахаразы Сукразид: во время еды по 1 мл в 50-100 мл воды, молока или смеси детям с массой до 15 кг и по 2 мл детям с массой тела более 15 кг.

**Хирургическое лечение** не требуется.

**Профилактика** первичных форм сахарозо-изомальтазной недостаточности не разработана, профилактика вторичных форм состоит в предупреждении и лечении фоновых заболеваний кишечника.

**Показания к консультации других специалистов** при вторичных формах лактазной недостаточности определяются в зависимости от характера основного заболевания (аллерголог, инфекционист, токсиколог и др.).

**Показания к госпитализации** в запущенных случаях первичной сахарозо-изомальтазной недостаточности: обезвоживание, требующее инфузионной терапии, тяжелая гипотрофия.

**Прогноз** при своевременной диагностике и адекватной диетотерапии благоприятный.

3. **Мальабсорбция моносахаридов.** В результате полостного и пристеночного пищеварения углеводы пищи расщепляются до 3 моносахаридов: глюкозы, галактозы и фруктозы. Некоторые продукты питания содержат моносахариды в свободном виде. Всасывание моносахаридов происходит в тонкой кишке благодаря действию в энтероцитах белковых транспортных систем. Нарушение функционирования этих систем приводит к нарушению усвоения углеводов и развитию бродильных процессов в кишечнике.
4. Мальабсорбция глюкозы и галактозы

**Мальабсорбция глюкозы и галактозы** - клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением всасывания через слизистую оболочку кишечника глюкозы и галактозы.

**Эпидемиология.** Мальабсорбция глюкозы и галактозы относится к крайне редким наследственным заболеваниям.

**Классификация.** Выделяют первичную (врожденную) и вторичную (симптоматическую) мальабсорбцию глюкозы и галактозы.

**Этиология.** Первичная мальабсорбция глюкозы и галактозы аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с патологией белка переносчика глюкозы и галактозы. Причиной первичной мальабсорбции глюкозы и галактозы являются мутации (описано более 30) гена SCL1, локализованного на 22-хромосоме.

При тяжелых воспалительных и дистрофических поражениях слизистой оболочки гонкой кишки (например, при целиакии) возможно повреждение транспортных систем энтероцитов- вторичная мальабсорбция глюкозы и галактозы.

**Патогенез.** Вследствие дефекта специфического белка-переносчика глюкозы и галактозы в кишечнике нарушается всасывание моносахаридов, которые подвергаются бактериальному брожению с образованием водорода, углекислого газа, жирных кислот: молочной, пропионовой, масляной и уксусной. Происходит сдвиг рН кишечного содержимого в кислую сторону, развивается осмотическая диарея, быстро приводящая к обезвоживанию

При первичной мальабсорбции глюкозы и галактозы аналогичным дефект транспортных систем глюкозы обнаруживают и в почечных канальцах, возможно нарушение реабсорбции глюкозы в почках. В зависимости от вида

мутации гена существуют варианты заболевания с преимущественным поражением кишечника или почек либо того и другого.

**Клиническая картина.** В течение первых 2 суток энтерального питания появляется частый водянистый, напоминающий мочу стул с кислым запахом. Живот вздут, ребенок беспокоен, возможна рвота, быстро развивается дегидратация, иногда повышается температура тела. Несмотря на обезвоживание, отмечается полиурия. Возможна глюкозурия, ребенок плохо прибавляет в весе, развивается гипотрофия. При отмене молочного питания диспептические симптомы быстро проходят.

К концу 1-го года жизни выраженность клинических проявлений мальабсорбции глюкозы и галактозы обычно смягчается благодаря уменьшению доли молочного питания в рационе ребенка, а также вследствие стабилизации и адаптации кишечной микрофлоры к неусвоенной глюкозе и галактозе. Однако плохая переносимость молока и сладостей сохраняется в течение всей жизни ребенка. При употреблении значительного количества молока или сладостей, а также при лечении интеркуррентных заболеваний антибиотиками, нарушающими биоценоз кишечника, происходит манифестация симптоматики заболевания.

**Диагностика.** Мальабсорбцию глюкозы и галактозы можно заподозрить у новорожденного в случае бурного развития водянистой диареи с обезвоживанием в связи с началом энтерального вскармливания грудным молоком или адаптированными смесями.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования. И копрограмме характерно наличие кристаллов жирных кислот и йодофильной флоры, снижение pH кала ниже 5,5. В кале и в моче больных с мальабсорбцией глюкозы и галактозы обнаруживают глюкозу и галактозу. В сыворотке крови - гипогликемия, при обезвоживании гипернатриемия. Сахарная кривая с нагрузкой глюкозой и галактозой (1 + 1 г/кг, не более 50 г) плоская, после нагрузки диспептические явления усиливаются.

Дополнительные исследования: может быть использована методика определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе.

**Дифференциальная диагностика.** Мальабсорбцию глюкозы и галактозы следует дифференцировать, от врожденной формы лактазной недостаточности, при наличии глюкозурии от сахарного диабета и галактоземии. В отличие от сахарного диабета и галактоземии, при мальабсорбции глюкозы и галактозы уровень сахара в крови снижен, а сахарная кривая с глюкозой уплощена. В отличие от лактазной недостаточности, при мальабсорбции глюкозы и галактозы отмечается непереносимость не только молока, но и сладостей. Дифференциальным тестом с лактазной недостаточностью является сахарная кривая с нагрузкой глюкозой и галактозой, которая при лактазной недостаточности нормальна, а при мальабсорбции глюкозы и галактозы - плоская.

**Пример формулировки диагноза.** Врожденная мальабсорбция глюкозы и галактозы, дегидратация II степени, гипернатриемическая.

**Лечение.** Немедикаментозное лечение. Мальабсорбция глюкозы и галактозы является абсолютным противопоказанием для грудного вскармливания, а также вскармливания молочными смесями. В первые месяцы жизни рекомендуют безлактозные смеси на основе белка сои. Эти смеси позволяют исключить из питания галактозу, но не исключают глюкозу. Смеси для искусственного вскармливания на основе фруктозы отсутствуют. Поэтому при отсутствии эффекта приходится переводить ребенка на элементарное энтеральное питание или парентеральное питание. В дальнейшем в течение всей жизни больным необходима безмолочная диета с исключением сахара и сладостей (замена фруктозой).

Медикаментозное лечение. В случае развития обезвоживания для оральной регидратации используют фруктозо-солевые растворы либо вводят в/в высокомолекулярные плазмозаменители, глюкозу и солевые растворы.

Хирургическое лечение не требуется.

Профилактика не разработана.

**Показания к консультации друзей и специалистов.** Целесообразна консультация генетика, в случае тяжелой дегидратации реаниматолога.

**Показания к госпитализации.** Обезвоживание, необходимость парентерального питания.

**Прогноз** при своевременной диагностике и адекватной терапии благоприятный.

Мальабсорбция фруктозы

**Мальабсорбция фруктозы** - клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением всасывания фруктозы через слизистую оболочку кишечника.

**Эпидемиология.** Мальабсорбция фруктозы - крайне редкое наследственное заболевание.

**Классификация.** Выделяют первичную (врожденную) и вторичную (симптоматическую) мальабсорбцию фруктозы.

**Этиология.** Первичная мальабсорбция фруктозы - аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением синтеза белка, обеспечивающего в стенке кишечника трансформацию фруктозы в глюкозу с последующим всасыванием. При этом другие пути транспорта глюкозы через глюкозо-галактозный и глюкозо-натриевый каналы не нарушены. Вторичная мальабсорбция фруктозы развивается при тяжелых поражениях слизистой оболочки тонкой кишки.

**Патогенез.** Вследствие дефекта ферментных систем в кишечнике нарушается всасывание фруктозы, происходит ее накопление в просвете кишечника. Это способствует повышению осмолярности содержимого кишечника, усилению бродильных процессов, накоплению в кишечнике недоокисленных продуктов, газов.

**Клиническая картина** проявляется на 1-м году жизни при введении в рацион соков и фруктов, содержащих большое количество фруктозы: яблоки, вишня, черешня. Выраженность симптоматики зависит от количества употребленной фруктозы. Возникают водянистая (осмолярная) диарея,

метеоризм, возможна рвота. При употреблении в пищу бананов, содержащих смесь глюкозы и фруктозы, существенной разницы осмолярности между полостью кишки и внутренней средой не возникает, диспепсия носит умеренный характер.

**Диагностика.** Важное диагностическое значение имеют сведения о связи диспептических проявлений с употреблением в пищу фруктов и соков. В сомнительных случаях рекомендуют ведение «пищевого дневника» с сопоставлением состава рациона и характера стула.

**Лабораторная диагностика.** Обязательные исследования. При подозрении на мальабсорбцию фруктозы проводят сахарную кривую с нагрузкой фруктозой (1 г/кг), плоский вид кривой подтверждает диагноз.

**Дополнительные исследования.** Водородный тест с фруктозой считают положительным (подтверждающим диагноз) при нарастании после приема фруктозы концентрации водорода в выдыхаемом воздухе более 0,1 мл/мин

**Дифференциальный диагноз.** Для дифференцирования с сахарозной недостаточностью проводят сахарную кривую с нагрузкой фруктозой. При сахарной недостаточности кривая нормальна, а при мальабсорбции фруктозы уплощена. Мальабсорбцию фруктозы также дифференцируют от фруктоземии для которой типичны гепатомегалия, повышение уровня сахара в крови, появление фруктозы в моче и снижение активности фермент фруктозо-1-фосфагальдолазы, а сахарная кривая с фруктозой не уплощена

Пример формулировки диагноза. Врожденная мальабсорбция фруктозы

**Лечение.** Немедикаментозное лечение базируется на исключении из рациона фруктов, богатых фруктозой, апельсинов, яблок, груш, персиков, вишни, черешни и соков из них.

Медикаментозное лечение включает коррекцию дисбиоза: назначение пребиотиков (Дюфалак, Хилак форте и др.).

Профилактика не разработана.

**Показания к консультации других специалистов.** Целесообразна консультация генетика.

**Показания к госпитализации.** Не требуется.

**Прогноз** при своевременной диагностике и элиминационной диете благоприятный.

**Мальабсорбция аминокислот и жиров.** В основе синдромов мальабсорбции аминокислот лежит генетически обусловленное повреждение транспортных систем, обеспечивающих перенос аминокислот через щеточную каемку слизистой оболочки ЖКТ. Аналогичный дефект обнаруживают и в почечных канальцах, что объясняют единством функциональных транспортных блоков слизистой оболочки тонкой кишки и канальцев почек.

Переносчики обладают специфичностью, причем некоторые из них способны транспортировать только одну определенную аминокислоту, другие

же могут участвовать в транспорте нескольких аминокислот или олигопептидов. Благодаря этому при повреждении моногранспортного переносчика определенное количество дефицитной аминокислоты все же может всасываться в виде дипептида с его последующим внутриклеточным расщеплением на аминокислоты. У здорового ребенка роль такого транспорта незначительна, но она возрастает при дефектности монопереносчика. Это позволяет поддерживать белковый обмен в организме даже при дефектах переносчиков незаменимых аминокислот.

**Болезнь Хартнупа (мальабсорбция триптофана)** - наследственное заболевание, обусловленное нарушением всасывания в кишечнике и реабсорбции в почечных канальцах триптофана. Заболевание описано Д.М.Вэроном в 1956 г. Название болезнь получила по фамилии первого описанного больного.

**Эпидемиология.** Заболевание встречается с частотой 1:20 000-30 000 населения.

**Классификация.** Выделяют формы болезни, при которых имеет место дефект всасывания только триптофана, и формы с нарушением транспорта также одной или нескольких других аминокислот (аланина, аспарагина, валина, гистидина, глутамина, лейцина, изолейцина, серина, тирозина, треонина, фенилаланина). Отмечают периоды заболевания: обострение, ремиссия. Указывают имеющиеся синдромы (дерматит, хореоподобный гиперкинез, задержка психического развития и пр.).

**Этиология.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Особенно часто встречается при родственных браках. Отмечена положительная корреляция между степенью кровного родства и тяжестью заболевания.

**Патогенез.** Вследствие нарушения всасывания в кишечнике и одновременного увеличения экскреции с мочой метаболизм триптофана нарушается в нескольких направлениях. Невсосавшийся в кишечнике триптофан под влиянием кишечной микрофлоры трансформируется в токсичные метаболиты, главным образом индольные соединения. Нарушение кинуренинового пути метаболизма триптофана приводит к снижению образования кинуренина, ксантуреновой кислоты и дефициту никотиновой кислоты. Снижается продукция серотонина.

**Клиническая картина.** Заболевание обычно начинается в раннем детском возрасте, и к 6-12 годам проявления становятся максимально выраженными. Возникает гипергидроз с неприятным «мышинным» запахом. На коже открытых участков тела отмечают гиперемии, образование пузырей, пигментацию и шелушение. Беспокоит сильная головная боль, возможны нистагм, гиперкинезы, судороги, мозжечковая атаксия. Развиваются психические нарушения: галлюцинации, задержка психического развития, агрессивность. Отмечают неустойчивый стул со склонностью к диарее. Возможно развитие интерстициального нефрита, токсического хронического панкреатита.

**Диагностика.** Отправной точкой для диагноза служит наличие триады симптомов: пеллагроидный фотодерматоз, нейропсихические нарушения, поражение почек.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования: общий анализ мочи (может наблюдаться протеинурия, гематурия, абактериальная лейкоцитурия, аминоацидурия).

Дополнительные исследования. Проводят исследование суточной экскреции с мочой производных кинуренина (ксантуреновой кислоты и метилникотинамида) при нагрузке триптофаном (100 мг/кг). У здоровых экскреция с мочой метилникотинамида возрастает с 6-10 до 30-40 мг/сут., ксантуреновой кислоты - с 16-20 до 32-45 мг/сут. При болезни Хартнуна их экскреция при нагрузке триптофаном практически не меняется (возможен прирост не более 20%).

Исследование суточной экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты (серотониновый путь метаболизма триптофана) до и после нагрузки триптофаном при болезни Хартнуна также не выявляет различий с базисным уровнем, тогда как у здоровых до нагрузки триптофаном экскреция составляет до 7 мг/сут., а после - 10-18 мг/кг.

Качественная проба мочи на индикан при болезни Хартнуна резко положительная (более 100 мг/сут.), у здоровых - отрицательная.

Инструментальная диагностика: эхоэнцефалография, ЭЭГ, УЗИ почек.

**Дифференциальный диагноз** проводят с синдромами Тады, Кнаппа, Комровера, пеллагрой.

Синдром Тады обусловлен врожденной недостаточностью фермента триптофанпирролазы, участвующего в метаболизме триптофана. В отличие от болезни Хартнуна, в клинике доминируют симптомы поражения нервной системы и психических расстройств, а уровень триптофана в крови всегда повышен.

Синдром Кнаппа в основном встречается у женщин. В основе синдрома лежат генетически детерминированное снижение активности фермента кинурениназы и, как следствие, повышение в крови и в моче кинуренина, кинуреновой и ксантуреновой кислот, нарушен синтез витамина РР. Клинически синдром проявляется крапивницей, отеками Квинке, бронхиальной астмой, неустойчивостью психики, снижением интеллекта. В отличие от болезни Хартнуна назначение витамина В<sub>6</sub> приводит к повышению активности кинурениназы и уменьшению клинических проявлений, нагрузка триптофаном увеличивает экскрецию с мочой ксантуреновой кислоты в 2 раза и более.

Синдром Комровера по клиническим и лабораторным признакам аналогичен синдрому Кнаппа, однако в его основе - не снижение, а отсутствие активности кинурениназы. Соответственно, введение витамина В<sub>6</sub> не приводит к улучшению обмена триптофана.

Пеллагра развивается при тяжелом дефиците никотиновой кислоты, возникающем при недостаточности витамина РР в питании, при заболеваниях кишечника с нарушением всасывания витамина РР. Характерна триада симптомов: дерматит, диарея, деменция. Для подтверждения диагноза

определяют экскрецию никотиновой кислоты с мочой. У здоровых детей за сутки с мочой выделяется 12 -18 мг никотиновой кислоты, при пеллагре - 10 мг и менее.

**Пример формулировки диагноза.** Болезнь Хартнупа, период обострения. Пеллагроподобный дерматит. Мозжечковая атаксия. Олигофрения.

**Лечение** проводят только в период обострения заболевания.

Немедикаментозное лечение. Рекомендуют диету с увеличением в рационе овощей и фруктов, ограничением белка.

Медикаментозное лечение. С целью подавления бактериального гидролиза триптофана назначают антибактериальные средства: сульфасалазин, тетрациклин (детям старше 12 лет). Для улучшения метаболизма триптофана витамины В1, В6, РР курсом по 10-14 дней.

Хирургическое лечение не показано.

**Профилактика.** Предупреждение родственных браков, генетическое консультирование.

**Показания к консультации других специалистов.** Наличие неврологической симптоматики определяет необходимость консультации невролога, психических отклонений психиатра и психолога, изменения со стороны почек нефролога.

**Показание к госпитализации.** Первичная диагностика заболевания.

**Прогноз.** С возрастом симптомы заболевания становятся менее выраженными, психическая неполноценность сохраняется.

Мальабсорбция лизина

**Мальабсорбция лизина (лизинурия)** наследственное заболевание, обусловленное нарушением транспорта лизина, аргинина и орнитина в слизистой оболочке тонкой кишки и в канальцах почек.

Впервые описана в 1965 г.

**Эпидемиологии.** Встречается с частотой 1:60 000—80000 населения.

**Классификация.** Отмечают периоды заболевания (обострение, ремиссия): форму и степень поражения печени (гепатомегалия, цирроз, портальная гипертензия и пр.), нервной системы и психики больного.

**Этиология.** Заболевание обусловлено дефектом гена, контролирующего синтез белка, обеспечивающего транспорт лизина в слизистой оболочке кишечника и в почечных канальцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Патогенез.** В результате гидролиза невсосавшихся аминокислот образуется значительное количество аммиака, поступающего в кровоток и оказывающего токсическое воздействие на печень, головной мозг.

**Клиническая картина.** Заболевание начинает проявляться на 1 -2м году жизни. Наблюдается отставание в психическом и физическом развитии. После употребления в пищу продуктов животного происхождения (мясо, рыба, молоко) периодически возникают понос, рвота, вздутие живота, частое и болезненное мочеиспускание, ноющие боли в животе. Постепенно развивается

гепатомегалия и у части больных - цирроз печени. Нарастает отставание в умственном развитии.

**Диагностика.** Отправными моментами являются отмеченные выше клинические проявления.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования. Наблюдается аминокислотурия вследствие повышения выделения с мочой лизина и, в меньшей степени, аргинина, орнитина. Те же аминокислоты могут быть обнаружены в кале.

В сыворотке крови могут быть повышены показатели цитолитической (печеночного) синдрома (АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназы, ГГТ), синдрома шунтирования печени (фенолы и аммиак).

Дополнительные исследования. Проба с нагрузкой лизином сопровождается значительным увеличением содержания лизина в моче и в кале.

Инструментальная диагностика направлена на оценку состояния печени (УЗИ печени и селезенки, доплеровское исследование портального кровотока, эзофагоскопия для оценки состояния вен пищевода, сцинтиграфия) и ЦНС (УЗИ, доплеровское исследование сосудов, ЭЭГ, МРТ).

**Дифференциальный диагноз** проводят с хроническими заболеваниями печени (хронический гепатит, цирроз печени, болезнь Вильсона-Коновалова и др.), а также с органическими заболеваниями ЦНС, для которых не характерно повышение экскреции с мочой лизина.

**Пример формулировки диагноза.** Врожденная мальабсорбция лизина. Период обострения. Цирроз печени. Олигофрения.

**Лечение** имеет симптоматический характер.

Немедикаментозное лечение. Ограничивают, а при обострении на 4-5 дней полностью исключают употребление животных продуктов (мясо, рыба, молоко и молочные продукты - творог, сыр). При печеночной энцефалопатии ежедневно делают сифонные клизмы с физиологическим раствором.

Медикаментозное лечение. При обострении назначают лактулозу (Дюфалак, Лактусан) 3-5 дней в послабляющих дозах, а затем 2-3 нед. в пребиотических дозах. Проводят внутривенные капельные инфузии 5% раствора глюкозы и солевых растворов с витаминами. Назначают гепатопротекторы (Гепабене, Карсил, Гептрал и др.).

Хирургическое лечение может потребоваться в случае осложнений (кровотечения из вен пищевода, печеночная недостаточность).

**Профилактика** заключается в обязательном обследовании на лизинурию больных с сочетанием патологии печени и нервно-психических отклонений. С целью предупреждения рождения больных детей в семьях,отягощенных по лизинурии, необходимо медико-генетическое консультирование семьи.

**Показания к консультации других специалистов.** Наличие неврологических нарушений - показание для консультации невролога, психических отклонений - психиатра и психолога.

**Показания к госпитализации:** необходимость первичной диагностики, появление хирургических осложнений (кровотечений), признаков печеночной энцефалопатии.

**Прогноз.** В 60% случаев летальный исход в течение 10-20 лет в результате развития коматозного состояния.

Мальабсорбция цистина

**Мальабсорбция цистина (цистинурия)** - наследственное заболевание, обусловленное нарушением транспорта цистина в слизистой оболочке тонкой кишки и в канальцах почек.

**Эпидемиология.** Цистинурия встречается чаще других наследственных дефектов транспорта аминокислот. В европейских странах частота составляет 1:5000—8000 населения.

**Классификация.** Отмечают периоды заболевания (обострение, ремиссия). Указывают имеющиеся синдромы.

**Этиология.** Заболевание наследственное. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Ген транспортного белка цистина (SLC3A1) локализован на 2-й хромосоме - 2p16.3.

**Патогенез.** Вследствие дефекта белка - переносчика цистина нарушается транспорт этой аминокислоты, а также, в меньшей степени, лизина, аргинина и орнитина в слизистой оболочке кишечника и в канальцах почек. При цистинурии в сутки с мочой выделяется более 0,75 г цистина, а у здоровых - менее 0,07 г/сут. Выделяют 3 генетических типа цистинурии. При I типе нарушен транспорт всех четырех аминокислот, при II - только цистина, при III-транспорт нарушен только в почках. Дефицит всасывания аминокислот в кишечнике компенсируется всасыванием олиго- и дисахаридов.

Цистин из-за его плохой растворимости кристаллизуется в моче, образуя конкременты, и, травмируя слизистые оболочки, способствует инфицированию мочевых путей.

**Клиническая картина.** Доминируют симптомы поражения мочевых путей. Появляются приступообразные боли в животе или пояснице, боли при мочеиспускании.

При I типе цистинурии признаки заболевания проявляются в первые годы жизни, отмечаются отставание в физическом развитии, снижение интеллекта.

**Диагностика.** Стартовыми моментами для диагностики являются раннее развитие мочекаменной болезни, рецидивирование инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования: общий анализ мочи (характерна гематурия, лейкоцигурия, возможна бактериурия).

Дополнительные исследования. При хроматографии суточной мочи выявляют повышенную экскрецию с мочой цистина и, в части случаев, лизина, аргинина и орнитина.

Инструментальная диагностика. Обязательные исследования. При УЗИ почек и мочевого пузыря могут быть обнаружены конкременты. Так как цистиновые камни рентгеноконтрастны, они могут быть выявлены на обзорной рентгенограмме.

Дополнительные исследования. С целью уточнения функционального состояния почек используют сцинтиграфию; для уточнения структуры почек и расположения камней проводят **КТ, МРТ.**

**Дифференциальный диагноз** проводят с другими болезнями, сопровождающимися уролитиазом. При оксалоze отложение оксалатов кальция наряду с почками происходит и в миокарде с развитием нарушений ритма и проводимости, и в суставах с появлением артралгий. Типична оксалурия более 1 мг/кг/сут.

При цистинозе (болезнь накопления цистина) происходит отложение кристаллов цистина в тканях различных органов: поджелудочной железы, почек. ЦНС. В моче, так же как при цистинурии, обнаруживают гематурию, протеинурию, лейкоцитурию. иногда глюкозурию. Диагностически значимо выявление кристаллов цистина в радужной оболочке глаза и конъюнктиве.

Уратурия наблюдается у детей с нарушением пуринового обмена, иногда сочетается с ацетонем и чешуйчатой рвотой, артралгиями, рецидивирующими абдоминальными болями. В период манифестации проявлений характерно повышение в сыворотке крови мочевой кислоты. Характерно увеличение экскреции уратов с мочой (в норме после 1 года жизни - 15-20 мг/кг).

Синдром Лоу - наследственное заболевание, обусловленное атрофией слизистой оболочки тонкой кишки с генерализованным нарушением всасывания многих аминокислот, наряду с уролитиазом проявляется сочетанными патологическими синдромами. Наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой (болеют только мальчики). Характерны тяжелые поражения глаз (врожденная катаракта, врожденная глаукома, слепота), остеопороз со спонтанными переломами, патология почек с протеинурией, гипертензией, умственная отсталость, задержка физического развития. энцефалопатия. Обычно больные погибают в первые 5 лет жизни. Диагноз устанавливают с учетом совокупности клинических синдромов, подтверждают обнаружением массивной аминоацилурии и выявлением структурных изменений слизистой оболочки тонкой кишки.

Мальабсорбция глицина (глицинурия) наследственный синдром нарушения активного транспорта глицина в слизистой оболочке тонкой кишки и в почечных канальцах-также характеризуется преимущественно симптомами поражения почек, среди которых образование кальциево-оксалатно- глициновых камней. Для дифференциальной диагностики определяют экскрецию глицина с мочой. При глицинурии она составляет 0,8 г/сут., тогда как у здоровых и при других формах уролитиаза - 0.1-0,2 г/сут.

**Пример формулировки диагноза.** Врожденная цистинурия. Конкремент лоханки левой почки. Вторичный хронический пиелонефрит, период ремиссии, ПНО.

**Лечение** направлено на снижение количества нерастворимого цистина в организме. Его проводят в трех направлениях: назначение диеты, не содержащей цистина и его предшественников: увеличение количества потребляемой жидкости с целью снижения концентрации цистина в моче: назначение препаратов, переводящих цистин в растворимые формы.

Немедикаментозное лечение. Больным рекомендуют диету с ограничением серосодержащих белков и включением продуктов, ощелачивающих мочу. С этой целью используют преимущественно овощные, в том числе картофельные и

картофельно-капустные диеты, которые назначают не более чем на 3-4 нед. после чего больных переводят на обычный рацион, но с исключением творога, рыбы, яиц, содержащих метионин - предшественник цистина. Полезно включать в питание молоко, морковь, свеклу, картофель, помидоры, бананы, цитрусовые.

Другой способ лечения заключается в снижении концентрации цистина в моче до уровня, не превышающего 300 мг/л, с помощью увеличения количества потребляемой жидкости до 2-4л/сут. Рекомендуют режим «учащенного мочеиспускания».

Медикаментозное лечение. Имеются указания на использование больших дозировок глутаминовой кислоты (до 8 г/сут. при норме 2-3 г/сут.) в течение 1-2 мес. У взрослых больных для предупреждения кристаллизации цистина используют D-пеницилламин. Прием D-пеницилламина в дозе 1-2 г/сут. обычно позволяет поддерживать концентрацию цистина в моче на уровне ниже 200 мг/г креатинина и может предупредить формирование, а также привести к растворению уже сформировавшихся мочевых камней. У детей D-пеницилламин применяют редко из-за его высокой токсичности. В настоящее время имеются успешные попытки длительного применения у взрослых уменьшенных доз препарата.

Целесообразно назначение витаминов B6, A и E, улучшающих функциональное состояние проксимальных канальцев. При инфекции мочевых путей проводят активную антибактериальную терапию.

Хирургическое лечение. В ряде случаев применяют литотрипсию, хирургическое удаление камней лоханки и мочеточника.

**Профилактика** заключается в обязательном обследовании на цистинурию больных мочекаменной болезнью, особенно развившейся в детском возрасте. Чтобы предупредить рождение больных детей в семьях,отягощенных по цистинурии, необходимо медико-генетическое консультирование.

**Показания к консультации других специалистов.** Больных консультируют нефролог, уролог.

**Показания к госпитализации.** Госпитализация необходима в случае почечной колики, почечной недостаточности.

**Прогноз** благоприятный, но ухудшается при развитии почечной недостаточности.

Мальабсорбция метионина

**Мальабсорбция метионина** - наследственное заболевание, обусловленное дефектом белка-переносчика, осуществляющего всасывание метионина в слизистой оболочке тонкой кишки и. в части случаев, реабсорбцию метионина в канальцах почек.

Впервые мальабсорбцию метионина описали в 1958 г. А.Смит и Л.Смит.

**Эпидемиология.** Заболевание встречается с частотой 1:40000 населения.

**Классификация.** Выделяют 2 типа заболевания: при I типе нарушен транспорт метионина только в слизистой оболочке кишечника; при II типе отмечают как дефект всасывания метионина в кишечнике, так и нарушение реабсорбции в почках.

**Этиологии.** Заболевание наследственное. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Патогенез.** Дефицит метионина, возникающий в результате снижения его всасывания и повышенных потерь с мочой, приводит в первую очередь к нарушению липидного обмена. Метионин, так же как белок казеин, в состав которого входит большое количество метионина, обладает липотропным действием, т.е. способствует удалению из печени избытка жира. Аминокислота метионин является донатором метильных групп, с которыми связан синтез холина. Недостаточное поступление в организм пищевого холина или недостаточное образование его из-за нехватки метионина может привести к жировой инфильтрации печени. Большое значение в патогенезе придают поступающим в кровь и оказывающим токсическое воздействие на организм продуктам бактериального расщепления невоспавшегося в кишечнике метионина, в частности альфа-гидроксимасляной кислоте.

При I типе мальабсорбции метионина нарушения липидного обмена развиваются медленно вследствие частичной компенсации дефекта всасывания за счет утилизации метионина в составе олиго- и дисахаридов. При II типе, когда нарушено не только всасывание в кишечнике, но и реабсорбция в почечных канальцах, дефицит метионина более существенен, проявляется раньше и более манифестно.

**Клиническая картина.** I тип заболевания протекает более благоприятно и начинает проявляться только в зрелом возрасте. При II типе симптомы появляются в детском возрасте после употребления продуктов, богатых метионином: творога, яиц, печени, свинины. Отмечают кашицеобразный, иногда жидкий и пенистый стул. Вследствие выделения с мочой α-гидроксимасляной кислоты моча приобретает запах солода или высушенного сельдерея. С образованием в кишечнике и всасыванием этого метаболита связывают также пепельный (бесцветный) цвет волос больных. Приступы одышки, судороги, отеки и отставание в умственном развитии. Постепенно происходит увеличение и уплотнение печени, появляется вялость, сонливость, утомляемость. Нарастает отставание в физическом и психическом развитии. Возможны судорожные припадки.

**Диагностика** включает комплексное исследование показателей белкового, жирового и углеводного обмена, проведение печеночных проб, предполагает изучение функционирования ЦНС, сердечно-сосудистой и мочевой систем.

**Лабораторная диагностика.** Обязательные исследования: общий анализ мочи (выявляют аминоацидурию).

**Дополнительные исследования.** После нагрузки метионином при II типе мальабсорбции метионина отмечают увеличение выделения с мочой метионина и его бактериальных метаболитов - гидроксипутировой кислоты и/или альфа-гидроксимасляной кислоты.

**Инструментальная диагностика.** Проводят исследование состояния печени (УЗИ печени и селезенки, доплеровское исследование портального кровотока, ЭГДС, сцинтиграфия печени) и ЦНС (УЗИ, ЭЭГ, доплеровское исследование сосудов, МРТ).

**Дифференциальный диагноз** проводят с хроническими заболеваниями печени (хронический гепатит, цирроз печени и др.), с органическими заболеваниями ЦНС, фенилкетонурией.

**Пример формулировки диагноза.** Первичная мальабсорбция метионина. Жировая дистрофия печени. Олигофрения.

**Лечение** включает диету и симптоматические средства.

Немедикаментозное лечение. При первичной мальабсорбции метионина не употребляют пищевые продукты, богатые метионином (творог, яйца, филе трески, печень, говядина).

Медикаментозное лечение имеет симптоматический характер. Назначают гепатопротекторы (Эссенциале форте, Гспабене, Легалоп и пр.) и нейротрофики (Кавинтон, Инстенон и др.).

Хирургическое лечение может потребоваться при развитии осложнений, например портальной гипертензии.

**Профилактика** состоит в своевременном выявлении случаев мальабсорбции метионина и проведении семейного генетического консультирования.

**Показания к консультации других специалистов.** В связи с частым поражением печени и ЦНС необходима консультация гепатолога и невролога.

**Показания к госпитализации.** Госпитализация необходима для первичной и дифференциальной диагностики.

**Прогноз.** При соблюдении диеты с возрастом симптомы заболевания становятся менее выраженными, психическая неполноценность сохраняется.

Абеталипопротеинемия

**Абеталипопротеинемия (болезнь Бассена-Корнцвэйга, акантоцитоз)**

наследственное заболевание, обусловленное дефицитом микросомального белка, контролирующего образование апопротеина В, содержащегося в бетта-липопротеинах и в конечном итоге обеспечивающего транспорт триглицеридов из энтероцитов в лимфу и плазму крови.

**Эпидемиология.** Абеталипопротеинемиию считают редким заболеванием.

**Классификация.** Выделяют первичную гипо- и абеталипопротеинемиию. Указывают имеющиеся синдромы.

**Этиология.** Заболевание наследственное. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген локализован на 2-й хромосоме (2p23 p24). Также обнаружены дефекты в большой субъединице молекулы микросомального белка - переносчика триглицеридов.

**Патогенез.** В результате дефекта транспортной системы липиды, преимущественно триглицериды, не поступают из кишечника в лимфу и кровь. Неспособность синтезировать апопротеин В и образовывать хиломикроны приводит к мальабсорбции жира и жирорастворимых витаминов (преимущественно Е и А).

Вследствие демиелинизации аксонов развиваются нарушения координации, атаксия, нистагм, пигментная дегенерация сетчатки и отставание в умственном развитии.

В результате отсутствия бета-липопротеинов, транспортирующих жирорастворимые витамины, развивается дефицит витаминов Е и А.

**Клиническая картина.** Гипобеталипопротеинемия - уменьшение содержания бета-липопротеинов, часто протекает бессимптомно. Содержание альфа-липопротеинов в норме или даже увеличено, триглицеридов от 70 до 120 мг%, бета-липопротеинов от 20 до 70 мг%. Всасывание жиров обычно не нарушено.

При абеталипопротеинемии на 1-м году жизни преобладают изменения со стороны ЖКТ: стеаторея, рвота, боли в животе; снижаются темпы прироста массы тела, развивается гипотрофия, мышечная слабость. Типично присоединение анемии с акантоцитозом, обусловленной нарушением структуры мембран эритроцитов, приводящей к укорочению продолжительности их жизни.

В последующем возникают нарушения координации, атаксия, нарушения чувствительности, развивается умственная отсталость. Как результат снижения всасывания жирорастворимых витаминов развиваются нарушения зрения (дегенерация сетчатки, пигментный ретинит вплоть до слепоты).

**Диагностика.** Лабораторная диагностика. Обязательные исследования. Проводят фенотипирование дислипопротеинемии. Характерны отсутствие в крови липопротеинов низкой (бета) и очень низкой (пребета) плотности и хиломикрон, снижение уровня жирных кислот и холестерина.

Дополнительные исследования. Проводят гематологическое обследование: изучают морфологию эритроцитов (наблюдаются акантоциты - эритроциты с множественными шпильковидными выростами), исследуют признаки гемолиза.

Инструментальная диагностика. В биоптатах слизистой оболочки обнаруживают вакуоли и жировые включения в энтероцитах, при высокой концентрации триглицеридов в биоптате отсутствует апопротеин В.

**Дифференциальный диагноз** проводят с заболеваниями, проявляющимися стеатореей. Первичная мальабсорбция желчных кислот обусловлена нарушением активного транспорта желчных кислот в тонкой кишке. Характерно сочетание водянистой диареи с выраженной стеатореей II типа. Снижена концентрация желчных кислот в крови и моче, повышена их экскреция с калом. Неадсорбированные жирные кислоты нарушают всасывание ионов кальция, магния, цинка, селена, усугубляют нарушения всасывания воды и натрия в толстой кишке. При обследовании после нагрузки меченым холинглицином выявляют повышение содержания C14 в выдыхаемом воздухе. Всасывание холестерина и триглицеридов не страдает.

Целиакия (см. разд. 1.7) характеризуется комплексной мальабсорбцией с выраженной стеатореей. Однако отсутствие бета-липопротеинов целиакии несвойственно, но характерно повышение антител к тканевой трансглутаминазе, антиглиадиновых, антиретикулиновых и антиэндомизийных антител, а также признаки гипертрофической (D-клетки) атрофии слизистой оболочки тонкой кишки.

Для муковисцидоза характерна стеаторея другого (I), чем при абеталипопротеинемии (II) типа. Часто наряду с кишечными проявлениями

отмечают хроническую или рецидивирующую симптоматику со стороны дыхательных путей. Характерно повышение концентрации электролитов в поте (положительный потовый тест).

**Пример формулировки диагноза.** Первичная абеталиппротеинемия. Акантоцитозная анемия легкой степени. Пигментный ретинит. Олигофрения.

**Лечение** включает диету и заместительную терапию. Специфической терапии нет.

**Немедикаментозное лечение** состоит в назначении детям грудного возраста смесей с низким содержанием жиров, включающих среднецепочечные триглицериды. В последующем рекомендуют диету с ограничением животных жиров, богатую полиненасыщенными жирными кислотами из семейства линоленовой кислоты и витамином К (растительные масла: подсолнечное, кукурузное, хлопковое, соевое, льняное, конопляное), злаковые грубого помола и бобовые.

**Медикаментозное лечение.** Назначают заместительную терапию полиненасыщенными жирными кислотами (Линетол), дополнительное введение жирорастворимых витаминов в высоких дозах (витамин Е 100 мг/кг/сут.). Одновременно назначают витамин А (ретинол) для профилактики гиповитаминоза А, так как токоферол в высоких дозах может вызвать его развитие.

Профилактика состоит в своевременной диагностике абеталиппротеинемии и генетическом консультировании членов семьи больного.

**Показания к консультации других специалистов.** При анемии необходима консультация гематолога, при нарушении зрения офтальмолога. При нарушении походки, чувствительности невролога.

**Показания к госпитализации.** Первичная диагностика и необходимость дифференциальной диагностики.

**Прогноз.** При своевременном назначении терапии, позволяющей предотвратить тяжелые необратимые неврологические и офтальмологические нарушения, прогноз благоприятный. **Мальабсорбция минеральных веществ и витаминов**

## **Мальабсорбция минеральных веществ и витаминов**

Акродерматит энтеропатический

**Акродерматит энтеропатический (синдром Данболта—Клосса, синдром Брандта)** - наследственное заболевание, связанное с нарушением всасывания цинка.

Впервые энтеропатический акродерматит как самостоятельное заболевание выделил в 1936 г. Брандт (Т.Brandt). Подробно эту болезнь описали в 1942 г. Данболт (N.Danbolt) и Клосс (K.Closs).

**Классификации.** Выделяют первичную и вторичную формы, отмечают периоды заболевания (обострения, ремиссии), указывают вторичные синдромы.

**Этиология.** Энтеропатический акродерматит рассматривают как аутосомнорецессивное заболевание. Около 20% больных - дети, родившиеся от кровнородственных браков. Часты семейные случаи заболевания.

Редкие случаи начала заболевания в старшем возрасте обусловлены, по-видимому, вторичным дефицитом цинка, связанным с нарушениями всасывания цинка при заболеваниях поджелудочной железы, целиакии, после операций на кишечнике; а у взрослых со злоупотреблением алкоголем.

**Патогенез.** Предполагают генетически детерминированный дефект белка, осуществляющего перенос цинка через мембрану энтероцитов. В результате недостаточного всасывания цинка нарушается формирование более 200 ферментов, часть из которых участвуют в синтезе РНК, ДНК. Нарушается рост и деление клеток. Развивается атрофия ворсин слизистой оболочки кишечника. Происходит вторичное снижение активности дисахаридаз. Страдает иммунная система: развивается лимфопения, происходит нарушение дифференцировки Т-клеток, снижение антителообразования.

**Клиническая картина.** Женское молоко содержит отсутствующий в коровьем молоке лиганд, связывающий цинк и обеспечивающий его всасывание. При переводе на искусственное вскармливание у ребенка появляются частый водянистый, пенистый, желто-серого цвета (стеаторея) стул, анорексия, повышенная возбудимость.

Несколько позже появляются изменения на коже. Сыпь симметричная, располагается в крупных складках, вокруг рта, глаз, в анально-генитальной области, в области ягодиц, разгибательных поверхностей коленных и локтевых суставов. Сыпь полиморфная, вначале эритематозная, везикулопустулезная или буллезная, постепенно сливается в мокнущие, эрозированные очаги, покрывающиеся корками. У большей части больных возникают паронихии, дистрофия ногтей. Характерно выпадение волос с развитием алопеции, в части случаев тотальной.

В результате вторичного иммунодефицита часто возникают различные инфекции. Почти у всех больных в зонах поражения появляются признаки вторичной инфекции. У 70% больных в соскобах с очагов на коже и слизистых оболочках обнаруживают грибы рода *Candida*.

Часто появляются заеды, глоссит, стоматит. У многих больных развиваются блефарит, конъюнктивит, сопровождающиеся фотофобией, блефароспазмом. У девочек возможны явления вульвита, у мальчиков баланопостита.

Диарея принимает хроническое течение. Поносы, не поддающиеся обычной терапии, приводят к истощению, задержке роста, психомоторного развития.

**Диагностика** основана на клинической симптоматике и данных лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования. Характерны снижение уровня цинка в сыворотке крови ниже 6 ммоль/л, уменьшение экскреции цинка с мочой.

Дополнительные исследования. Характерны сдвиги в иммунном статусе.

Инструментальная диагностика. Обязательные исследования. Радиоизотопное исследование с  $^{65}\text{Zn}$  выявляет резкое снижение его абсорбции в кишечнике.

Дополнительные исследования. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки тонкой кишки обнаруживают характерные включения в клетках Панета.

**Дифференциальный диагноз.** Исключают атонический дерматит, кандидоз, врожденный буллезный эидермолиз. Дифференцируют от вторичного нарушения всасывания цинка при воспалительных заболеваниях кишечника, при атрофии слизистой оболочки кишечника и при синдроме короткой кишки.

**Пример формулировки диагноза.** Первичный энтеропатический акродерматит, очаговая алопеция, гингивит.

**Лечение.** Немедикаментозное лечение. На 1-м году жизни при отсутствии грудного молока необходимо вскармливание непастеризованным донорским молоком.

Медикаментозное лечение. При искусственном вскармливании и у детей старше 1 года назначают препараты цинка: аспартат цинка из расчета 2 мг/кг/сут.; сульфат, ацетат или глюконат цинка в дозе от 10-20 мг/сут. для детей 1-го года жизни, у детей старше года в зависимости от возраста суточная доза составляет 50-150 мг. Успешно применяют Цинктерал.

При обострении диареи назначают производные 8-оксихинолина (Энтеросептол, Интестопан), которые принимают в обычных дозах до развития клинической ремиссии, после чего переходят на поддерживающие дозы, получаемые в течение месяцев, лет. При дисбактериозе назначают пре- и пробиотики. Проводят иммунокоррекцию, назначают местное симптоматическое лечение.

Хирургическое лечение может потребоваться при появлении вторичных очагов инфекции фурункулов, абсцессов и пр.

**Профилактика** вторичных форм заключается в своевременном выявлении и лечении хронических заболеваний кишечника. Профилактика первичных форм - проведение генетического консультирования в семьях, в которых выявлены больные энтеропатическим акродерматитом.

**Показания к консультации других специалистов.** В зависимости! и от проявлений необходима консультация дерматолога, инфекциониста, окулиста, гинеколога.

**Показания к госпитализации.** Госпитализация необходима при вторичных инфекциях, тяжелых кожных проявлениях.

**Прогноз.** Течение заболевания длительное с периодами обострения и ремиссии. Некоторое смягчение симптоматики отмечают в период полового созревания. Без лечения больные могут погибнуть от интеркуррентных заболеваний. Прогноз зависит от своевременности диагностики, адекватности лечения.

Врожденная хлоридная диарея

**Врожденная хлоридная диарея** - наследственное заболевание, обусловленное нарушением всасывания в кишечнике хлоридов с развитием профузной диареи, обезвоживания, нарушений метаболизма.

**Эпидемиология.** Встречается с частотой 1:30000 новорожденных.

**Классификация.** Наряду с нозологической формой указывают период (декомпенсации, компенсации) и клинические синдромы.

**Этиология.** Заболевание наследственное. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Регулирующий ген локализуется на 7-й хромосоме (7q22-q31).

**Патогенез.** Вследствие генного дефекта в клетках слизистой оболочки кишечника нарушается функция активного транспортера хлора, который должен обеспечивать в энтероцитах обмен иона хлора на бикарбонатный ион. Это приводит к нарушению всасывания хлора и усиленному всасыванию бикарбонатного иона. В результате отмечаются снижение рН в просвете кишечника и повышение рН в крови. Развиваются секреторная диарея, тяжелый алкалоз, гипохлоремия, гипокалиемия, гипонатриемия. Хлор в больших количествах выделяется с калом. Впоследствии развивается вторичный гипертальдостеронизм, уровень сывороточного натрия нормализуется.

**Клиническая картина.** Заболевание проявляется уже внутриутробно. В последнем триместре беременности выявляют многоводие, которое связано с началом диареи у плода еще до его рождения. Дети обычно рождаются недоношенными. При рождении отмечают вздутие живота, ослабление перистальтики, часто отсутствует меконий. После каждого кормления с первых дней жизни наблюдается упорная рвота «фонтаном». Стул очень жидкий, водянистый, похожий на мочу, до 10-20 раз в сутки. Быстро развиваются тяжелая дегидратация, олигурия, возможна гипертермия. Нарастают гипотрофия, мышечная гипотония. Отмена молочного вскармливания неэффективна.

**Диагноз** может быть заподозрен антенатально по наличию многоводия у беременной и данным УЗИ плода.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования: общий анализ мочи - моча имеет щелочную реакцию; биохимический анализ крови выражена гипохлоремия, гипокалиемия, тяжелый алкалоз (рН крови до 7,7- 7,8; ВЕ до +30,0).

Дополнительные исследования: анализ кала - повышение экскреции хлоридов (более 15 ммоль/л или более 1 г/сут.); экскреция хлора с мочой снижена.

Инструментальная диагностика. При УЗИ выявляют резкое расширение подвздошной и толстой кишки с большим количеством жидкости.

**Дифференциальный диагноз** проводят с врожденными «водянистыми» диареями.

Врожденная натриевая диарея клинически очень сходна с врожденной хлоридной диареей. В конце беременности наблюдается многоводие, ребенок рождается незрелым. С рождения отмечают профузную упорную диарею, не проходящую при изменении питания. Дифференциально-диагностическое значение имеет лабораторное обследование. В крови типичны тяжелая

гипонатриемия, метаболический ацидоз. Характерно резкое повышение экскреции натрия с калом.

Первичная лактазная недостаточность проявляется позже - по мере нарастания объема молочного кормления. Кроме того, при разгрузке питания или вскармливании безлактозными смесями диарея быстро исчезает. При хлоридной диарее клиника практически не зависит от отмены молочного питания.

При сольтеряющей форме адреногепитального синдрома ребенок рождается с локальной гиперпигментацией и признаками гиперандрогении (макрогенитосомия у мальчиков, гипертрофия клитора и половых губ у девочек). Рвота «фонтаном», диарея, обезвоживание возникают позже на 1-4-й неделе жизни. Диагноз подтверждают выявлением повышенного уровня 17-кетостероидов в моче.

**Пример формулировки диагноза.** Врожденная хлоридная диарея, период декомпенсации. Гипонатриемическая дегидратация II степени.

**Лечение.** Немедикаментозное лечение. Ребенок получает обычное питание, сочетающееся с оральной регидратацией, объем которой определяют в зависимости от объема текущих потерь.

Медикаментозное лечение. При тяжелом состоянии ребенка до его стабилизации проводят парентеральное питание и регидратацию. В последующем необходимо пожизненное замещение электролитов и жидкости из расчета по хлору 10 ммоль/кг. В том числе  $\frac{1}{3}$  объема дают в виде 0,7% раствора хлорида калия и  $\frac{2}{3}$  в виде 0,3% раствора хлорида натрия. Дозу корригируют индивидуально.

**Профилактика** включает проведение генетического консультирования в семье больного.

**Показания к консультации других специалистов.** При тяжелом состоянии и потребности в парентеральном питании полезна консультация врача-реаниматолога.

**Показания к госпитализации.** Госпитализация показана при тяжелой дегидратации, необходимости проведения парентерального питания.

Прогноз после благополучного завершения периода парентерального питания благоприятный, хотя иерестирующая секреторная диарея может сохраняться.

Мальабсорбция витамина В<sub>12</sub>

**Мальабсорбции витамина В<sub>12</sub>(синдром Имерслунд-Гресбека)** - заболевание, обусловленное нарушением транспортных систем, обеспечивающих всасывание кобаламина в тонкой кишке. Заболевание описано в 1960 г.

**Эпидемиология.** Относится к редким заболеваниям.

**Классификация.** Выделяют первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) формы заболевания. Отмечают клинические синдромы (анемия, полиневриты и т.д.).

**Этиология.** Первичные формы связаны с дефектом транспортных систем, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Вторичные - возникают при

тяжелых атрофических желудочно-кишечных заболеваниях, резекциях желудка и т.д.

**Патогенез.** Выделяют несколько врожденных форм дефекта транспорта кобаламина:

- Наследственный дефицит внутреннего фактора Касла. При этом кобаламин не образует комплекс с внутренним фактором, не может взаимодействовать с рецепторами энтероцита и не поступает в клетку.
- Нарушение транспорта кобаламина через энтероцит из-за врожденного дефицита специфического переносчика. Комплекс «кобаламин-внутренний фактор Касла» взаимодействует с рецептором энтероцита, но не поступает внутрь клеток.
- Наследственный дефицит транскобаламина-II, переносчика кобаламина из энтероцита в систему портального кровотока. Кобаламин в этом случае накапливается в клетках слизистой оболочки кишечника.

При вторичных формах заболевания транспортные системы повреждаются вследствие основного заболевания.

Кобаламин является модулятором митозов клеток. При его дефиците в первую очередь замедляются деление клеток крови и миелинизация нервных волокон.

**Клиническая картина** первичной формы заболевания может проявиться во втором полугодии жизни ребенка, но чаще - в 2-3 года, в зависимости от резервов витамина В<sub>12</sub>, полученных внутриутробно от матери. Появляются слабость, головокружение, бледность, задержка физического развития. У части больных наблюдают снижение аппетита, отрыжку, рвоту, диарею. Несколько позже появляются неврологические нарушения в виде онемения в нижних конечностях, парестезий, задержки умственного развития. Затем развиваются полиневриты, симптомы поражения спинного мозга. В крови отмечают гиперхромную гипорегенераторную мегалоцитарную анемию. В моче возможна протеинурия вследствие поражения эпителия почечных канальцев.

Приобретенный дефицит витамина В<sub>12</sub> (например, при резекции желудка) проявляется в основном анемизацией.

**Диагностика** строится с учетом анамнестических данных и результатов общего и неврологического осмотров, но базируется на лабораторных данных.

Лабораторная диагностика. Обязательные исследования. В анализе крови помимо мегалобластной гиперхромной гипорегенераторной анемии может наблюдаться панцитопения. Иммунологическое исследование может выявить дефекты гуморального и клеточного иммунитета. В анализе мочи возможна персистирующая протеинурия.

Дополнительные исследования. При определении уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови (в норме 200-600 нг/мл или 148-443 нмоль/л) характерно его снижение до 20-150 нг/мл.

Инструментальная диагностика. Проводят радиоизотопное исследование по методу Шиллинга с нагрузкой витамином В<sub>12</sub>, меченым радиоактивным изотопом. У здоровых лиц 8-10% введенного изотопа выводится с мочой. В случае заболевания изотоп в моче не определяется.

С целью дифференциальной диагностики иногда исследуют миелограмму, в которой при нарушении всасывания кобаламина обнаруживают мегалобласты. наличие незрелых предшественников лейкоцитов в гипоклеточном костном мозге.

**Дифференциальный диагноз** проводят с первичной мальабсорбцией фолиевой кислоты. Заболевание также проявляется ближе к концу 1-го полугодия жизни. Клиника сходна с дефицитом витамина В12: мегалобластная анемия, задержка психического развития, ряд неврологических нарушений. Картина периферической крови, миелограмма также аналогичны. Диагностически значимо определение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. У здоровых детей он составляет 6-15 нг/мл (14- 34 нмоль/л), при нарушении всасывания – 1-3 нг/мл и менее.

**Пример формулировки диагноза.** Первичная мальабсорбция витамина В<sub>12</sub>. Мегалобластная анемия средней степени тяжести. Парестезии нижних конечностей.

**Лечение.** При наличии клинической симптоматики назначают в/м введение витамина В<sub>12</sub> в высокой дозе 200-500 мкг, а при неврологической симптоматике 1000 мкг ежедневно до достижения гематологической ремиссии. Одновременно назначают фолаты 15 мг per os 4 раза в день. Уже на 2-3-й день лечения начинается, а на 2-й неделе происходит замена мегалобластического кроветворения на нормобластическое. Далее продолжают поддерживающее введение витамина В12 по 250 мкг в/м 1 раз в месяц в течение всей жизни.

**Профилактика** заключается в генетическом консультировании семьи больного.

**Консультации специалистов.** Необходимы консультация и наблюдение гематолога и невролога.

**Прогноз** благоприятный при условии своевременной диагностики и систематического лечения.

## **Целиакия**

**Целиакии** - хроническая обратимая аутоиммунная воспалительная энтеропатия, индуцированная пищевым глютеном и возникающая только у генетически предрасположенных лиц.

Синонимы: глютенная энтеропатия, глютенчувствительная энтеропатия, кишечный инфантилизм, нетропическая спру, целиакийная спру, (Болезнь Ги-Гертера-Гейбнера).

В воспалительный процесс при этом заболевании вовлекается преимущественно двенадцатиперстная и тощая кишка. Хроническое воспаление возникает в результате опосредованной Т-клетками реакции на тканевую трансглутаминазу и другие аутоантигены кишечника с высвобождением провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение кишки. Энтеропатия при целиакии имеет обратимый характер. Постоянная элиминация компонентов белков злаковых культур (глутена) из диеты больного в абсолютном большинстве случаев приводит к полному восстановлению морфологических и

функциональных характеристик кишечника. Таким образом перманентное поступление с пищей глютена является обязательным условием для возникновения и персистенции энтеропатии. Наличие полигенно обусловленных индивидуальных особенностей функционирования как естественного, так и адаптивного иммунитета также является обязательным условием возникновения болезни.

**Эпидемиология.** Изучение эпидемиологических аспектов целиакии и анализ материалов, свидетельствующих о распространенности различных клинических форм этого заболевания в различных регионах мира, важны для понимания генеза самой болезни. Частота регистрации данной патологии в той или иной популяции зависит от ряда факторов:

- популяционной частоты генов, детерминирующих наследственную предрасположенность к болезни. Это в первую очередь касается наиболее изученных к настоящему времени кластеров генов предрасположения, кодирующих специфичные белки HLA-DQ2 или HLA-DQ8. Генетическая предрасположенность является биологической составляющей эпидемиологии заболевания;
- распространенности в пищевом рационе жителей данного региона злаковых продуктов, таких как пшеница, рожь, ячмень, или компонентов их технологической переработки. Это зависит от национально-культурологических особенностей той или иной нации, а также от свойственного ей уровня жизни и является социальной составляющей, определяющей частоту целиакии;
- другой социальной составляющей эпидемиологии болезни, а именно от развития медицинской науки и здравоохранения в том или ином государстве. Степень ее влияния зависит от квалификации врачей самых разных специальностей, наличия национальных регистров целиакии, проводимых скрининговых программ, а также от ряда других субъективных факторов.

В нашей стране эпидемиология болезни практически не изучена. Опубликованы лишь отрывочные сведения, в частности данные о распространенности целиакии (13,1%) в группе риска среди взрослых жителей Нижегородской области. Убедительных данных о распространенности целиакии среди детского населения РФ к настоящему времени не опубликовано.

Считается, что целиакия является одной из самых распространенных в мире болезней мультифакториальной природы с аутоиммунным патогенезом. По приблизительным расчетам, различными, часто не диагностированными клиническими вариантами этой болезни может страдать до 1-2% населения нашей планеты. Массовые, невыборочные мультицентровые скрининговые серологические исследования показали, что целиакия имеет место у 0,5-1,0% жителей Европы, Северной Америки, Австралии, а также населения северной части Африки. Максимальная распространенность данной патологии в мире установлена у жителей Сахары (5,6%). На последнюю цифру, помимо высокой популяционной частоты HLA-DQ2 и преобладания в питании продуктов из

пшеницы, свойственных арабам и берберам, влияют и кровнородственные браки, характерные для этого народа. В Европе максимальная частота целиакии зарегистрирована у народов угро-финской ветви, т.е. у жителей Венгрии, Эстонии и Финляндии: от 1:85, до 1:99 (1,0 - 1,2%). По совокупным эпидемиологическим данным предполагается, что этим заболеванием страдает около 3 млн жителей Европы, сколько же - Северной Америки, а в Китае - более 10 млн человек.

Несомненно, что распространенность различных клинических форм целиакии среди только детского населения должна быть ниже. В пользу этого утверждения свидетельствует фаза возможной манифестации болезни, особенно внекишечной ее формы, во взрослых периодах онтогенеза. Так, популяционная частота неклассических форм целиакии у школьников и взрослых Турции составляет 0,87 и 1.15% соответственно. Увеличение выявляемости целиакии у детей, наблюдающееся в последние годы, особенно в развивающихся странах, в существенной степени обусловлено и уменьшением продолжительности грудного вскармливания, ранним и повсеместным использованием смесей, содержащих компоненты белков злаковых. Это связано с широким распространением западного стиля жизни, использованием адаптированных смесей и других консервированных продуктов, поступающих в эти страны по линии гуманитарной помощи из Евросоюза и США.

**Классификация.** Принято выделять 3 основные клинические формы, или варианта, целиакии - классическую, неклассическую и латентную.

Классический (типичный, кишечный, симптомный) вариант проявляется» кишечной дисфункцией и синдромом мальабсорбции. Чаше встречается у детей грудного и раннего возраста. Для неклассической (атипичной, вне кишечной, малосимптомной) формы нехарактерны клинические признаки энтеропатии. В большинстве случаев диагноз целиакии при этом варианте устанавливается у детей и подростков школьного возраста, а также у взрослых по наличию внекишечных проявлений болезни или в ходе обследования групп риска. Латентная (бессимптомная) форма целиакии характеризуется отсутствием кишечных и внекишечных проявлений болезни, но положительными серологическими тестами. Обычно эта форма выявляется у детей и взрослых, родственников больного, считающих себя вполне здоровыми при обследовании их по поводу высокого риска развития у них целиакии. Латентный вариант болезни подразделяется на две подгруппы: с морфологическими изменениями в слизистой и без них. В диагнозе целиакии также целесообразно указывать, находится ли пациент на диете или нет, и ее эффективность, в частности в течении целиакии выделяют активный период и период ремиссии. В случаях, когда длительная (не менее 6 мес.) строго соблюдаемая пациентом безглютеновая диета не приводит к ликвидации у него клинических и морфологических проявлений болезни, диагностируется рефрактерная форма целиакии.

**Этиология и патогенез.** Заболевание манифестирует только при сочетании одновременно 3 факторов:

- генетической предрасположенности:

- своеобразной реактивности адаптивного и врожденного иммунитета;
- использования больным глютеносодержащих продуктов.

Целиакия формируется и манифестирует в результате тесного взаимного инициирования и последующего функционального взаимодействия вышеперечисленных факторов. Важно подчеркнуть, что каждый из приведенных этиологических факторов в отдельности довольно часто встречается в популяции у здоровых людей, однако для развития заболевания необходимо их одновременное присутствие (комбинация) у одного индивида.

Современный терапевтический подход к целиакии базируется на диетической элиминации глютена. Это приводит к разрушению патологического тесного взаимодействия этих этиопатогенетических составляющих, вследствие чего наступает полная морфофункциональная ремиссия.

Глютен это условный, неофициальный термин, объединяющий группу пептидов таких злаковых культур, как пшеница (глиадин и глютенин), рожь (секолин) и ячмень (гордеин) и, возможно и только в редких случаях, овес (авенин). В это понятие включаются только те белки, которые способны инициировать в организме аутоиммунный процесс. Общее биохимическое свойство этих пептидов большое содержание заменимых аминокислот пролина и глутамина, что обеспечивает им высокую степень резистентности к перевариванию протеазами желудка, поджелудочной железы и щеточной каемки энтероцитов. Доказано, что организм даже здорового человека не способен полностью переварить такие белки. Это приводит к накоплению в тонкой кишке крупных молекул белковых фрагментов с очень большим содержанием пролина и глутамина. Для запуска аутоиммунного процесса в собственной пластинке (*lamina propria*) слизистой кишки эти молекулы должны иметь длину, состоящую не менее чем из 33 аминокислот. Достаточно ли только физиологически незавершенного пищеварения для запуска целиакии? На этот вопрос до настоящего времени ответа нет. Не исключено, что неполное переваривание этих пептидов вторично и обусловлено первичным снижением функции энтероцитов и/или поджелудочной железы.

Наличие пролинсодержащих белковых остатков в тонкой кишке является обязательным, но не единственным условием для инициации опосредованной Т-клетками реакции. Аутоиммунный процесс в собственной пластинке кишки запускается только после предварительного этапа дезаминирования этих молекул тканевой трансглутаминазой. В результате этого процесса они приобретают отрицательный заряд и становятся способными образовать комплекс с антигенами HLA-DQ2 или HLA-DQ8 в дендритных клетках и быть презентированными на их мембране и, таким образом, выявить Т-клеточную (CD4+) сенсibilизацию. До настоящего времени остается неясным, каким образом фрагменты глютена достигают поверхности собственной пластинки слизистой кишки? Такой пассаж возможен либо в случаях ослабления межэпителиальных связей в слизистой, либо трансэпителиальным путем. К такому «облегченному» доступу могут приводить как врожденные свойства самой слизистой тонкой кишки, так и ранее перенесенные кишечные инфекции,

прежде всего вирусной этиологии. Не исключена роль в этом процессе и самих дендритных клеток собственной пластинки слизистой.

Генетическая предрасположенность к целиакии детерминируется большой группой генов. О значительной роли генетического фактора в генезе целиакии свидетельствует высокая конкордантность (70-75%) болезни у монозиготных близнецов. Такие цифры являются максимальными для известных к настоящему времени заболеваний с наследственной предрасположенностью.

Центральную роль в наследственной предрасположенности отводят генам локуса DQ(6p21.3), кодирующим антигены HLA-DQ2 или HLA-DQ8. Синтез альфа-цепи белка DQ2 контролируется аллелем HLA-DQA1\*05, а бета-цепи HLA-DQB1\*02 (или HLA-DQB1\*0201, или DQB1\*0202). Антиген DQ2 определяется у 90-95% больных целиакией, а HLA-DQ8 выявляется почти у всех остальных 5-10% больных. DQ8 также строится из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, которые кодируются аллелями HLA-DQA1\*03 и HLA-DQB1\*0302 соответственно. Перечисленные аллели вносят 40% вклад в общую наследственную предрасположенность к болезни. Остальные 60% предрасположенности к целиакии определяются пока еще точно не установленными генами. Рассматриваются десятки локусов генов, не относящихся к HLA, претендующих на роль кандидатов в гены предрасположенности: на 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 15, 18 и 19-й хромосомах. Несмотря на то что практически у всех больных определяется HLA-DQ2 либо HLA-DQ8, риск возникновения заболевания у обладателей этих антигенов относительно низок и составляет не более 3%. Это связано с высокой популяционной частотой (35-40% у европейцев) указанных антигенов. Данный факт важно учитывать при диагностике целиакии. Обнаружение этих антигенов в силу их низкой специфичности не может подтверждать наличие заболевания. Экспрессия белков HLA-DQ2 либо HLA-DQ8 и их совместная презентация с предварительно модифицированным тканевой трансглутаминазой глютенем на мембране дендритных клеток собственной пластинки обязательное условие для возникновения ответа, опосредованного Т-хелперами типа 1. Это двойное распознавание (рестрикция по HLA) является ключевым для разворачивания каскада аутоиммунных процессов приводящих к повреждению структуры тонкой кишки и появлению специфических признаков болезни морфологических изменений слизистой, соответствующих критериям Марша.

Своеобразная иммунная реактивность адаптивного и врожденного иммунитета, необходимая для возникновения целиакии заключается в генетически обусловленном снижении иммунной толерантности и появлении способности организма отвечать специфической иммунной реакцией (адаптивный иммунитет) на «физиологическое» воздействие. Иммунная реакция опосредуется через лимфоциты CD4+ (Т-хелперы). Каскад иммунных трансформаций приводит к высвобождению большого количества цитокинов и образованию В-лимфоцитами различных антител. Из цитокинов, высвобождающихся в результате иммунной реакции, наибольшим повреждающим тканю свойством обладают гамма-интерферон и ФНО-альфа. Они совместно с другими медиаторами «увечивают» повышенную чувствительность организма к глютену, вызывая повреждение слизистой тонкой

кишки и тем самым повышая ее проницаемость для глютена. Заде и ствованные в иммунных реакциях В-лимфоциты продуцируют антитела. К их числу относятся антитела, направленные против глютена (антиглиадиновые), собственной пластинки слизистой (антирстикулярные), эндомизия (эндомизиальные, фактически являющиеся антителами против тканевой трансглутаминазы) и непосредственно тканевой трансглутаминазы (анти-тТГ-антитела).

К настоящему времени недостаточно изучено значение врожденного иммунитета, а также самих энтероцитов в возникновении болезни. В частности, не до конца понятна роль межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на ранних и поздних этапах патогенеза целиакии. Эти клетки представлены преимущественно фенотипом CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов с гамма, сигма-рецепторами, тогда как у здоровых преобладают аналогичные клетки с альфа, бета-рецепторами. Установлено, что пролиферация МЭЛ и изменение их фенотипа индуцируются ИЛ-15. Известно, что этот медиатор способен продуцировать моноциты, Т-лимфоциты, а также эпителиальные клетки, в частности энтероциты. Несомненно, что роль МЭЛ в генезе болезни значительная, особенно в формировании рефрактерной к диетотерапии формы целиакии, составляющей до 5% всех форм целиакии. Кроме того, установлено, что факторы врожденного иммунитета обуславливают появление ранних осложнений, в частности такого, как энтеропатическая Т-клеточная лимфома (EATL).

**Клиническая картина.** Характеризуется высокой вариабельностью. Симптомагика целиакии зависит как от клинической формы болезни, так и от возраста ребенка. Заболевание может впервые проявиться в любом периоде онтогенеза, как в грудном, так и пожилом возрасте. В силу широкого клинического полиморфизма целиакии, который в практической деятельности врача создаст необходимость исключения другой самой разнообразной патологии, этому заболеванию клиницисты нередко присваивают эпитеты «великий имитатор» или «болезнь-хамелеон».

Все многообразие клинических проявлений целиакии можно условно разделить на две группы симптомов: кишечные (гастроинтестинальные) и внекишечные.

Наиболее часто встречающиеся кишечные симптомы:

- Постоянная или периодическая диарея (в некоторых случаях запоры).
- Зловонный обильный жирный стул, возможно с кровью.
- Увеличенный в размерах живот.
- Метеоризм.
- Рецидивирующие боли в животе.
- Сниженный аппетит (может быть сохраненным или даже повышенным), дефицит массы тела.
- Непереносимость лактозы (нередко является «первым», предшествующим диагнозом).
- Тошнота и рвота.

Наиболее часто встречающиеся внекишечные симптомы:

- Анемия, особенно рефрактерная к препаратам железа и фолатов.
- Задержка роста неясного происхождения.
- Нарушения полового развития.
- Раздражительность, изменение поведения, депрессия, тревожность.
- Повышенная утомляемость, длительная астенизация.
- Судорожный синдром.
- Заболевания кожи (особенно герпетический дерматит).
- Дефекты зубной эмали, изменения окраски зубов.
- Признаки дефицита питания, дефицитные состояния (гипотрофия, рахит, недостаток витамина К, железа, фолатов и т.д.).
- Рецидивирующий язвенный (афтозный) стоматит.
- Алопеция, чаще гнездная.
- Идионатическое стойкое повышение активности печеночных трансаминаз.
- Гипогликемия.
- Мышечные судороги.
- Склонность к образованию экхимозов, носовым кровотечениям.
- Воли в костях и суставах, артриты.
- Костная патология (остеоиороз, остеопения, повторные переломы).
- Отечность (общая или в области живота).

Перечисленные кишечные и внекишечные симптомы могут в разных возрастных периодах встречаться в различных количественных сочетаниях, а выраженность их существенно варьирует (количественный и качественный клинический полиморфизм).

При манифестации болезни в грудном или раннем возрасте первыми проявлениями обычно бывают такие кишечные симптомы, как диарея, увеличение живота, а также задержка развития. Однако рвота, повышенная возбудимость или вялость, анорексия и даже запоры в дебюте целиакии в этом возрасте не редки. У старших детей и подростков заболевание чаще проявляется и диагностируется по внекишечным симптомам, таким как анемия, задержка физического развития, психоневрологические расстройства и пр.

Впечатляющий скачок выявляемости целиакии в мире, имеющий место в последние 10-20 лет, в существенной степени связан с диагностикой атипичной и латентной форм болезни. Этому способствовали выявление и выделение групп риска, проведение среди них серологического тестирования и селективного скрининга. К таким группам риска относятся лица со следующими признаками:

- Родственники 1-й степени родства (родные сибсы и их родители).
- Хроническая диарея.
- Желсзодефицитная анемия, резистентная к терапии.
- Нарушения онтогенеза: задержка физического и/или полового развития неизвестного происхождения.
- Аутоиммунные заболевания: сахарный диабет типа 1, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шсгрена, системные заболевания соединительной ткани.
- Психоневрологические болезни: эпилепсия, церебральная атаксия, периферическая нейропатия, депрессия, тревожный синдром.

- Наследственные заболевания: синдромы Дауна, Шерешевского- Тернера, Вильямса, селективный дефицит IgA.
- Заболевания гепатобилиарной системы: аутоиммунный гепатит, холангит, идиопатическая гипертрансаминаземия.
- Болезни кожи и ее придатков: герпетиформный дерматит, алопеция, псориаз.
- Другая патология: остеопороз или остеопения; непереносимость лактозы; бесплодие, выкидыши, аменорея; дефекты зубной эмали, рецидивирующий стоматит.

Вероятность обнаружения целиакии в перечисленных группах заболеваний варьирует. Так, например, при селективном дефиците IgA она составляет около 10%, у родственников 1-й степени родства - примерно 30%, а при герпетиформном дерматите более 90%. С другой стороны, при целиакии повышается риск формирования другой патологии, прежде всего аутоиммунных заболеваний. Причем вероятность развития аутоиммунных заболеваний у пациентов с целиакией существенно выше в случаях ее несвоевременной диагностики и поздней терапии.

Рефрактерная форма целиакии (рефрактерная спру). Данный вариант болезни диагностируется в случаях сохранения клинических симптомов и атрофии ворсинок, несмотря на тщательное соблюдение больным диеты. Регистрируется почти у 5% больных. Эта форма целиакии клинически обычно проявляется персистирующей диареей, потерей массы тела, синдромом мальабсорбции, болями в животе, анемией, повышенной потливостью и образованием язв в тощей кишке. Морфологически выделяют 1 типа. Первый тип характеризуется нормальным фенотипом МЭЛ, второй появлением клона фенотипически аномальных МЭЛ. На мембране таких патологических лимфоцитов отсутствуют белки CD3+ и CD8+, а также рецепторы  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ , присущие обычным МЭЛ. Иммуногистохимическая дифференциация этих типов клеток при рефрактерной целиакии крайне актуальна. Это связано с тем, что 2-й клеточный тип свидетельствует о высокой вероятности изъязвления тощей кишки, а также рассматривается как начальное проявление EATL.

**Осложнения.** В детском возрасте развиваются редко, обычно появляются через много лет после начала заболевания и, как правило, наблюдаются у взрослых. Риск возникновения лимфом, в частности EATL, а также карцином из различных клеток ЖКТ у взрослых, в общем, не очень высок, но опухоли обычно возникают у них в тех случаях, когда болезнь клинически проявилась еще в детском возрасте.

**Диагностика.** Алгоритм выявления целиакии к настоящему времени в основном выработан. В большинстве случаев он состоит из четырех основных этапов, характер которых может зависеть как от возраста больного, так и от клинической формы заболевания.

Первый этап заключается в анализе фактов, полученных при сборе анамнеза и проведенном общем клиническом обследовании больного. Нецелесообразно продолжение реализации алгоритма, если в анамнезе отсутствуют факты систематического использования больным значимых злаковых продуктов,

например, при исключительно грудном вскармливании. Также не показано дальнейшее обследование, если причины имеющихся симптомов установлены: например, дефицит железа алиментарного происхождения при анемии и т.д.

Второй этап (лабораторная диагностика) включает проведение серологических тестов и в ряде случаев определение наследственной предрасположенности индивида к целиакии по наличию у него антигенов HLA-DQ2 или HLA-DQ8.

Серологические тесты включают в себя определение антител к глиадину, а также аутоантител к антигенам собственной пластинки слизистой, таким как ретикулин, эндомиций и тканевая трансглутаминаза. Методы определения титров антител к глиадину в настоящее время теряют свое практическое значение и уступают место определению аутоантител IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе и эндомицию. Считается, что максимальной чувствительностью и специфичностью (более 90% и 98% соответственно) характеризуются антитела к эндомицию и тканевой трансглутаминазе, относящиеся к классу IgA. Однако к оценке усредненных величин валидности различных серологических тестов, приводимых в различных источниках, следует относиться с осторожностью. На эти цифровые показатели могут влиять многие факторы, в том числе качество тестовых реактивов и коммерческий производитель, квалификация сотрудников лаборатории. Известно, что способность синтезировать полноценные антитела зависит от возраста ребенка. В частности, в грудном периоде антитела сыворотки могут выявляться реже, чем в старшем возрасте. Цифры чувствительности этих тестов в раннем детстве могут быть очень вариабельными и иметь более низкие значения. Кроме того, величины этих показателей зависят как от клинической формы целиакии, так и от стадии заболевания. Показано, что в связи с довольно частой (примерно в 2-3% случаев) ассоциацией целиакии с селективным дефицитом IgA существует вероятность получения ложноотрицательных результатов при определении антител, относящихся только к IgA. В этой связи в практике нередко возникает необходимость использования более широкого спектра серологических тестов, относящихся как к классу IgA, так и IgG, в том числе направленных против глиадина, а также ретикулина. Вместе с тем считается, что определение IgG-антител к глиадину в силу их относительно невысокой чувствительности и специфичности (80-90% для каждого из них) не является надежным диагностическим критерием, особенно при первичной диагностике целиакии у детей первых 18 месяцев жизни. Вместе с тем этот тест успешно используют для оценки эффективности диетотерапии, так как его показатели при элиминации глютена быстро приобретают нормальные значения. Наличие хотя бы одного положительного теста из перечисленных дает основание поставить диагноз: целиакия, вероятная.

У детей с отчетливыми клиническими проявлениями классической формы болезни и неясностью диагноза отрицательные результаты серологических тестов не являются основанием для отказа от проведения биопсии слизистой кишки и последующего морфологического исследования.

**Третий этап (инструментальная диагностика)** заключается в морфологической верификации диагноза. С этой целью проводится эндоскопия с последующим взятием образцов ткани из наиболее визуально подозрительных участков дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Считается, что число биоптатов должны быть не менее 4, так как нередко наблюдается очаговое поражение слизистой оболочки. Установлено, что вероятность обнаружения целиакии возрастает от 90% при взятии лишь 2 образцов слизистой до 100% - при исследовании 4 образцов ткани. В последнее время для инструментального исследования у детей стали использовать капсульный эндоскоп. Видеокамера эндоскопа позволяет исследователю с помощью 8-кратного увеличения тщательно осмотреть слизистую тонкой кишки и прицельно взять образцы ткани, возможно, только и одного участка. Метод отличается от обычной эндоскопии минимальной инвазивностью и хорошей переносимостью, что немаловажно в педиатрической практике. Морфологическая оценка слизистой кишки должна проводиться в высококвалифицированной лаборатории опытным морфологом. Для оценки стадии (степени) морфологических изменений, используют общепринятые модифицированные критерии Марша. При этом особое внимание обращают на состояние МЭЛ, высоту ворсинок, глубину крипт и степень воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой лимфоцитами и плазматическими клетками. В зависимости от степени изменения и соотношения указанных признаков диагностируют стадии (степени) процесса: 0, 1, 2, 3 (подразделяется на А, В, С) и 4. Несмотря на то, что морфологическим критериям нередко присваивают эпитет «золотого стандарта» диагностики целиакии, наличие этих признаков позволяет определять болезнь лишь в качестве предварительного диагноза, так как схожие изменения слизистой могут встречаться при некоторых других заболеваниях (см. дифференциальный диагноз). Обычно это актуально только для классического варианта течения болезни.

**Четвертый этап**, в большинстве случаев является завершающим. Он заключается в клинической и лабораторной, в том числе серологической, оценке заболевания после 6 -12-месячного соблюдения больным строгой диеты. Более длительное (12 мес.) наблюдение обычно требуется при некоторых внекишечных проявлениях болезни. В частности, при остеопорозе контрольная денситометрия рекомендуется не ранее чем через 12 мес. после начала диетотерапии. Если за указанное время произошла полная клиническая и лабораторная нормализация показателей, чего не бывает при заболеваниях со схожими морфологическими изменениями слизистой, то диагноз считается полностью доказанным и окончательным. Примерные варианты диагностики различных форм целиакии представлены в таблице 1.2.

Таблица.2

**Схемы диагностики предполагаемых клинических форм целиакин**

Классическая (кишечная) форма	Атипичная (внекишечная) форма	Латентная форма (группы риска)
-------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

<p>Определение уровня общего сывороточного IgA и проведение серологического тестирования:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При наличии хотя бы одного положительного серологического теста целиакия вероятна и проводится морфологическое исследование слизистой. При морфологическом подтверждении диагноз становится предварительным. Ликвидация клинических и лабораторных признаков целиакия после 6(12)-месячной строгой диетотерапии окончательно подтверждает диагноз. При сомнительных (невразумительных) морфологических результатах производится типирование по HLA-DQ2 и HLA-DQ8. При наличии антигена целиакия вероятна, назначается диета. Ликвидация клинических и лабораторных признаков целиакия после 6(12)-месячной строгой диетотерапии окончательно подтверждает диагноз. В случаях отсутствия антигена DQ2 или DQ8 диагноз целиакия исключается. При сомнительных или отрицательных результатах морфологической диагностики желательно проконсультировать препарат у более высококвалифицированного морфолога.</li> <li>• Если серологические тесты отрицательные, проводится</li> </ul>	<p>Типирование по HLA-DQ2 и HLA-DQ8:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При отсутствии антигена диагноз целиакия исключается</li> <li>• При выявлении антигена проводятся серологические тесты с определением уровня общего IgA. Дальнейшая тактика как при классической форме</li> </ul>	<p>Определение степени риска (см. «клиническая картина» и «комментарии» в конце таблицы).</p> <p>Родственники пробанда (см. «комментарии»).</p> <p>Определение титра IgA и IgG-антител к тканевой трансглутаминазе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При наличии антител IgA рекомендуется диагностическая биопсия. При морфологическом подтверждении назначается диета. В случае отсутствия морфологических признаков рекомендуется динамическое наблюдение.</li> <li>• При отсутствии антител IgA и IgG обследование прекращают.</li> <li>• При наличии антител IgG и отсутствии IgA определяют общее количество сывороточного IgA. В случае наличия дефицита IgA рекомендуется биопсия. В случае отсутствия дефицита этот иммуноглобулин показаны повторные периодические серологические обследования.</li> </ul>
---	---	--

<p>типирование по HLA-DQ2 и HLA-DQ8. В случае выявления антигена диагноз целиакин остается вероятным, проводится морфологическое исследование. При морфологическом подтверждении диагноз становится предварительным. Ликвидация клинических признаков целиакии после 6 (12)-месячной строгой диетотерапии окончательно подтверждает диагноз. При отсутствии антигена DQ2 или DQ8 биопсия не выполняется, целиакия исключается</p>		
---	--	--

<b>Комментарии</b>		
<p>Выбор характера и количества серологических тестов зависит от возможностей и качества выполнения этих тестов лабораторией. При выявлении селективного дефицита IgA проводятся исследования антител IgG. При отсутствии или наличии невразумительных морфологических признаков целиакии в ряде случаев допускается пробное назначение диетотерапии на 6 мес, а при получении эффекта возможно проведение провокационной пробы с глютенем. При отсутствии эффекта от аглютеновой диеты возможна рефрактерная целиакия, а также другие причины заболевания. В последнем случае проводится дифференциальная диагностика</p>	<p>Выбор серологических тестов производится как при классической форме</p>	<p>Схемы обследования для этой формы еще окончательно не разработаны. Индивидов с высоким риском, например, страдающих герпетиформным дерматитом, целесообразно обследовать как при классической форме целиакии. При невысоком риске по схеме, предлагаемой для атипичной целиакии. При семейном обследовании, особенно родственников 1-й степени родства, алгоритм целесообразно начинать с серологических тестов, определение антигенов HLA при этом нецелесообразно. Это связано с высокой</p>

ика с другими формами энтеропатии (см. ниже). При исключении другой патологии и сохранении клинической картины до назначения пробной диетотерапии возможно повторное обследование на целиакию		наследуемостью генов локуса DQ. В таких случаях диагностическая ценность (специфичность) показателя крайне низкая
---	--	---

\* По мнению некоторых авторов, при выраженных проявлениях типичной целиакии и положительных тестах антител IgАк тканевой трансглутаминазе и эцдомизию биопсию можно не проводить

**Дифференциальный диагноз.** В большинстве клинических случаев предложенных диагностических подходов достаточно для подтверждения или исключения целиакии. Сомнения в правильности диагноза обычно возникают у врача в случаях безуспешности применения безглютеновой диеты. В этом случае подозревают рефрактерную целиакию. Однако некоторые заболевания могут иметь схожие с целиакией клинические симптомы и даже идентичные морфологические изменения, что может вызвать определенные затруднения как у клинициста, так и у морфолога. Обычно это имеет место при кишечном варианте болезни. К числу заболеваний, с которыми иногда приходится проводить дифференциальную диагностику относятся: лямблиоз, недостаточность поджелудочной железы, непереносимость лактозы, СРК, болезнь Уиппла, аллергическая энтеропатия и экссудативная энтеропатия туберкулез, болезнь Крона, иммунопролиферативная болезнь тонкой кишки. Кишечную форму целиакии могут напоминать инфекционные заболевания кишечника, эозинофильный гастроэнтерит, синдром Золлингера-Эллисона. Кроме перечисленных заболеваний в ряде случаев целиакию приходится дифференцировать с тропической спру, коллагенозной спру, общим вариабельным иммунодефицитом.

Спру тропическая - энтерит неясной этиологии, характеризующийся нарушением процесса всасывания в кишечнике. Встречается в районах с тропическим климатом - у жителей Индии, Центральной Америки Африки, Средней Азии, а также у вернувшихся из этих регионов. Причины неизвестны, однако инфекционная природа заболевания не исключена, что подтверждается положительным эффектом применения антибиотиков. В патогенезе заболевания определенное значение имеет эндогенная недостаточность фолиевой кислоты. При этой спру ворсинки тонкой кишки увеличены и утолщены, при тяжелом течении развивается субтотальная атрофия ворсинок, крипты более глубокие, чем в норме, инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. Течение болезни острое (доброкачественное) или хроническое. Основные симптомы диарея с полифекалией и стеатореей. вздутие и боли в животе, увеличение печени, общая слабость, потеря массы тела. Могут наблюдаться глоссит, стоматит, судороги и другие признаки, связанные с метаболическими нарушениями. При хроническом процессе симптоматика усугубляется, развивается макроцитарная анемия, истощение может достигать

кахексии Диагноз устанавливают на основании данных биопсии слизистой оболочки тонкой кишки. При постановке диагноза, а также проведении дифференциального диагноза, например с целиакией, имеют значение результаты лечения *ex juvantibus* (положительный эффект от антибиотиков и фолиевой кислоты и отсутствие эффекта от безглютеновой диеты). Прогноз при своевременном лечении благоприятный.

Коллагенозная спру (микроскопический колит) - хронический неинфекционный прогрессирующий энтерит с развитием атрофии ворсинок и отложением прослоек из коллагеноподобного вещества под базальной мембраной эпителиальных клеток. Заболевание протекает тяжело, в клинике преобладают диарея и синдром мальабсорбции. Пациенты обычно резистентны ко всем формам терапии, за исключением парентерального питания. У детей встречается очень редко.

К относительно редким формам поражения тонкой кишки воспалительно-пролиферативного характера относится также энтеропатия при общем переменном иммунодефиците. Этим термином обозначается группа не до конца дифференцированных синдромов, характеризующихся дефектом синтеза антител и клеточного звена иммунитета. Достоверным диагностическим критерием считается значительное снижение (более чем на 2 стандартных отклонения) не менее двух из трех основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: 1) начало клинических проявлений в возрасте старше 2 лет; 2) отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию; 3) другие известные причины агаммаглобулинемии исключены. Заболевание может в детстве длительное время проявляться селективным дефицитом IgA, а манифестировать только в подростковом возрасте или у молодых взрослых. В целом клиника иммунодефицита гораздо чаще проявляется у взрослых. К наиболее частым гастроэнтерологическим проявлениям общего переменного иммунодефицита относятся узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки тонкой кишки, МЯК, болезнь Крона, рецидивирующий лямблиоз, экссудативная энтеропатия, мальабсорбция, спруподобный синдром. Факторами, провоцирующими развитие лимфопролиферативного процесса в кишечнике, могут быть кишечная микрофлора, паразиты (лямблии), вирусы группы герпеса. Для общего переменного иммунодефицита с вовлечением в процесс кишечника характерны наличие морфологических признаков атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, значительное уменьшение количества плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишки и скопление лимфоидных клеток в виде фолликулов. Последние располагаются не только в глубине собственной пластинки слизистой оболочки, но и непосредственно под эпителием и вблизи от базальной мембраны.

Идентификации различных причин рефрактерных спру может помочь предлагаемый ниже алгоритм.

I. В первую очередь тщательно анализируют степень выполнения пациентом диетических рекомендаций и исключают заболевания, которые проявляются морфологически схожими изменениями кишки (см. выше). При

несоблюдении больным диеты выясняются причины этого. Они могут быть субъективными и объективными. К их числу относятся:

- высокая стоимость диетических продуктов;
- дефицит поставок их в регион проживания пациента;
- плохие вкусовые качества таких блюд;
- отсутствие ухудшения самочувствия больного ребенка при кратковременном нарушении диеты;
- неосведомленность пациента и его родителей о наличии глютена в определенных продуктах питания, обычно промышленного производства, а также в некоторых лекарственных препаратах;
- недостаточная обученность больного и его родителей;
- некорректная информация со стороны лечащего врача, диетолога, другого медицинского персонала, а также в СМИ;
- неучастие общественности, в частности отсутствие общества семей, страдающих целиакией;
- вынужденное питание вне дома;
- отрицательное влияние ровесников, культуры, общества;
- подростковый возраст пациента;
- отсутствие преемственности при переходе больного из педиатрической во взрослую сеть.

В случаях выявления причин нарушения рекомендаций проводится соответствующая просветительная работа со стороны лечащего специалиста, диетолога, вводится более тщательный контроль со стороны медперсонала и родителей ребенка.

- Если не выявляют фактов несоблюдения правил питания, показано дополнительное клиническое обследование больного. В первую очередь целесообразно усомниться в корректности ранее установленного диагноза. Необходимо повторно и тщательно проанализировать имеющиеся сведения и оценить степень вероятности (достоверности) ранее диагностированного состояния.
- Далее показаны: повторная биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки с последующей иммуногистохимической диагностикой фенотипа МЭЛ; проведение визуальной энтероскопии с силовым (толчковым) проведением эндоскопа. С этой целью гораздо предпочтительнее использовать ВКЭ. Показана также КТ кишечника.
- Реализованная схема дополнительного обследования позволяет исключить у больного ЕАТЛи аденокарциному, а также диагностировать рефрактерную форму целиакии с идентификацией ее Т-клеточного варианта, т.е. 1-го или 2-го типа. В последнем случае пациент должен быть консультирован гастроэнтерологом-онкологом.

**Примеры формулировки диагноза.** Диагноз необходимо основывать, на классификации, однако он должен иметь индивидуальные черты и носить этапный характер. Клинический диагноз может быть сформулирован следующим образом.

Целиакия, классическая форма, фаза диетической компенсации.

Целиакия классическая, вероятная, фаза обследования.

Целиакия, атипичная форма, предварительный диагноз, фаза диетического наблюдения.

**Лечение.** Пожизненное строгое соблюдение безглютеновой диеты является в настоящее время единственным эффективным методом лечения целиакии, независимо от клинической формы болезни и возраста больного. Главный принцип такого питания заключается в недопущении поступления в ЖКТ больного даже однократного минимального количества глютена.

Немедикаментозное лечение. Ограничивается диетой. В настоящее время выпущено достаточное количество литературы для врачей, родителе лей больного ребенка, а также для самого больного, содержащей информацию по питанию пациента с целиакией. Можно получить такую информацию и в ресурсах интернета.

Продовольственные продукты, не содержащие глютен. Злаковые продукты, кроме пшеницы, ячменя, ржи и овса. Фрукты, овощи, мясо, рыба, яйца, натуральное молоко, картофель, кукуруза, бобовые, а также все продовольственные товары, специально выпускаемые промышленностью для больных целиакией.

Продукты промышленного производства, несомненно, содержащие глютен. Хлебобулочные изделия, печенье, крекеры, соусы и подливки, почти все консервы, большинство супов, блины и оладьи, макаронные изделия, запеченные блюда, пицца, фарш с наполнителем и др.

Продукты массового употребления, потенциально («инкогнито») содержащие глютен. Пиво, квас, конфеты, карамель, мороженое, салатные заправки, особенно майонез; маринады, особенно соевые; йогурты, творожные сырки, лекарственные препараты и др.

Медикаментозное лечение. Фактически имеет симптоматический характер и направлено на ликвидацию проявлений мальабсорбции, ликвидацию дефицитных состояний, нормализацию биоценоза кишечника и т.д. При появлении нежелательных состояний, например аутоиммунных завоеваний, остеопороза, медикаментозное лечение проводят в соответствии с протоколами для данной патологии.

Хирургическое лечение. Требуется только в случаях появления грозных осложнений, таких как злокачественные новообразования кишечника.

**Профилактика.** Реализуется путем проведения обследования групп риска, прежде всего sibсов и их родителей (см. выше).

**Показания к консультации других специалистов.** Страдающие данной патологией дети могут нуждаться в наблюдении и контроле не только лечащего врача, но и ряда других специалистов: диетолога, психолога, иммунолога, онколога.

**Показания к госпитализации.** При налаженной системе оказания помощи детям с целиакией весь объем необходимого обследования может быть реализован в амбулаторном звене. Однако в некоторых случаях, особенно при неэффективности диетотерапии, больных госпитализируют в стационар гастроэнтерологического профиля.

Прогноз. При пожизненном адекватном соблюдении безглютеновой диеты прогноз вполне удовлетворительный. Поздняя диагностика, отказ от диетотерапии или нерегулярное ее применение в детском возрасте могут привести к появлению нежелательных состояний в старшем возрасте, нередко представляющих серьезную угрозу здоровью и даже жизни больного: аутоиммунных заболеваний, в том числе системных; злокачественных опухолей кишечника; остеопороза и повторных переломов костей; бесплодия и привычных выкидышей. Наиболее неблагоприятный прогноз в случаях рефрактерной формы целиакии, особенно при 2-м клеточном типе.

Заключение. За последние 15-20 лет в понимании целиакии достигнуты существенные успехи. Эти достижения, прежде всего, коснулись изучения распространенности болезни в мире, механизмов ее развития, иммунологической диагностики, в том числе скрининговой. Выяснилось, что целиакия является одной из самых частых патологий аутоиммунной природы у человека с максимальной степенью наследуемости. Оказалось, что с учетом гетерогенности патогенеза и клинического полиморфизма, свойственных данной патологии, целиакия является:

- Патологией с наследственной предрасположенностью (мультифакториальной, полигенной природы), развивающейся только у некоторой категории людей, чаще в определенных семьях.
- Хроническим воспалительным заболеванием тонкой кишки аутоиммунной природы, индуцированным белками некоторых злаковых культур.
- Полиорганный патологией с возможным вовлечением в процесс практически всех органов и систем, но с первичной локализацией аутоиммунного очага в тонкой кишке.
- Аутовоспалительным заболеванием, сочетающимся с другими аутоиммунными и нсаутоиммунными болезнями, в том числе с хромосомными и моногенными.
- Социально значимой болезнью (как на семейном, так и на государственном уровне) в связи с широкой популяционной распространенностью и необходимостью больших экономических затрат.

Стало очевидным, что за последние годы целиакия из чисто педиатрической гастроэнтерологической трансформировалась в междисциплинарную и даже общемедицинскую проблему. Заболевание часто впервые манифестирует только у взрослых, а целиакия, возникшая в детстве, сохраняется на всю жизнь. В связи с этим фактом врачи многих специальностей должны обладать современной информацией об особенностях течения и диагностики целиакии. К таким специалистам относятся: врачи общей практики, педиатры, терапевты, эндокринологи, ревматологи, неврологи и психиатры, гематологи, дерматологи, гепатологи, ортопеды, гинекологи, иммунологи, клинические генетики и онкологи. Информированность перечисленных специалистов по данной проблеме будет способствовать раннему выявлению и своевременному лечению клинически полиморфно протекающей целиакии на любом этапе онтогенеза.

Перспективы диагностики целиакии. В настоящее время в практику внедряются методы, направленные на создание чистых рекомбинантных ди-

агностических антигенов, в частности предварительно дезаминированного глиадина, для достижения 100% чувствительности и специфичности серологических тестов. Внедрение в практику таких тестов позволит отказаться от травматичной процедуры эндоскопии и взятия образцов слизистой. Другое научное направление ведется с целью идентификации других не HLA- генов, определяющих наследственную предрасположенность к болезни. Определение таких генов позволит выявлять заболевание на доклинической стадии, а также с высокой надежностью диагностировать предрасположенность на ранних этапах онтогенеза, в том числе внутриутробном.

Перспективы лечения целиакии. Восстановление нарушенной толерантности к глютену - идеальный путь лечения и ликвидации целиакии. С этой целью могут быть использованы экзогенные пептидазы, синтезируемые многими бактериями и грибами, способные полностью гетерогенности патогенеза и клинического полиморфизма, свойственных данной патологии, целиакия является:

- Патологией с наследственной предрасположенностью (мультифакториальной, полигенной природы), развивающейся только у некоторой категории людей, чаще в определенных семьях.
- Хроническим воспалительным заболеванием тонкой кишки аутоиммунной природы, индуцированным белками некоторых злаковых культур.
- Полиорганной патологией с возможным вовлечением в процесс практически всех органов и систем, но с первичной локализацией аутоиммунного очага в тонкой кишке.
- Аутовоспалительным заболеванием, сочетающимся с другими аутоиммунными и нсаутоиммунными болезнями, в том числе с хромосомными и моногенными.
- Социально значимой болезнью (как на семейном, так и на государственном уровне) в связи с широкой популяционной распространенностью и необходимостью больших экономических затрат.

Стало очевидным, что за последние годы целиакия из чисто педиатрической гастроэнтерологической трансформировалась в междисциплинарную и даже общемедицинскую проблему. Заболевание часто впервые манифестирует только у взрослых, а целиакия, возникшая в детстве, сохраняется на всю жизнь. В связи с этим фактом врачи многих специальностей должны обладать современной информацией об особенностях течения и диагностики целиакии. К таким специалистам относятся: врачи общей практики, педиатры, терапевты, эндокринологи, ревматологи, неврологи и психиатры, гематологи, дерматологи, гепатологи, ортопеды, гинекологи, иммунологи, клинические генетики и онкологи. Информированность перечисленных специалистов по данной проблеме будет способствовать раннему выявлению и своевременному лечению клинически полиморфно протекающей целиакии на любом этапе онтогенеза.

Перспективы диагностики целиакии. В настоящее время в практику внедряются методы, направленные на создание чистых рекомбинантных диагностических антигенов, в частности предварительно дезаминированного глиадина, для достижения 100% чувствительности и специфичности серо-

логических тестов. Внедрение в практику таких тестов позволит отказаться от травматичной процедуры эндоскопии и взятия образцов слизистой. Другое научное направление ведется с целью идентификации других не HLA- генов, определяющих наследственную предрасположенность к болезни. Определение таких генов позволит выявлять заболевание на доклинической стадии, а также с высокой надежностью диагностировать предрасположенность на ранних этапах онтогенеза, в том числе внутриутробном.

Перспективы лечения целиакии. Восстановление нарушенной толерантности к глютену - идеальный путь лечения и ликвидации целиакии. С этой целью могут быть использованы экзогенные пептидазы, синтезируемые многими бактериями и грибами, способные полностью расщеплять богатые пролином белки злаковых. Другими перспективными направлениями лечения болезни являются создание ингибиторов активных Т-лимфоцитов, а также ИЛ-15, активирующего МЭЛ. цитокинов (шперферона-у и ФПО-а), непосредственно инициирующих повреждение тканей тонкой кишки.

### **Хронические воспалительные заболевания кишечника**

**Хронические воспалительные заболевания кишечника** - общий термин, которым обозначают группу заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся наличием воспалительно-деструктивных процессов и кишечника и рецидивирующим течением.

В группу ХВЗК входят болезнь Крона и НЯК (язвенный колит). В последнее время выделяют недифференцируемый колит (до 10-15% ХВЗК) - заболевание толстой кишки, при котором отмечаются признаки и НЯК, и болезни Крона и который рассматривают как агрессивный патоморфоз НЯК, возможный этап трансформации НЯК в болезнь Крона.

**Эпидемиология.** Распространенность болезни Крона, по данным разных авторов, составляет 9-200 на 100 тыс. населения, НЯК 20-270 на 100 тыс. Пик заболевания приходится на возраст 15-35 лет, однако заболеть могут лица любого возраста. Частота ХВЗК выше в промышленно развитых странах и среди городского населения, что связывают с характером питания (употребление в пищу рафинированных продуктов). Соотношение заболеваемости между городскими и сельскими жителями составляет 5:1. Ежегодный прирост: НЯК от 5-20 до 117 случаев на 100 тыс. населения, болезнь Крона - 5-15 на 100 тыс. В России в связи с поздней диагностикой преобладают тяжелые формы ХВЗК с высокой летальностью (в 3 раза выше, чем в большинстве стран); большое число осложненных форм. При поздней диагностике опасные для жизни осложнения развиваются в 29% случаев. Смертность от ХВЗК составляет в мире 6 случаев на 1 млн населения, в России 17 на 1 млн населения. Ежегодно регистрируется 5 новых случаев ХВЗК на 100 тыс. населения моложе 18 лет (в том числе грудного возраста). Частота НЯК в России неизвестна, в Москве 22 на 100 тыс. населения, дети составляют около 8-20% всех больных НЯК. Распространенность НЯК у детей оценивается в 3,4 на 100 тыс. населения. Частота болезни Крона в России - 10 на 100 тыс. населения, у 20-25% наблюдается манифестация в детском

возрасте. Средний возраст манифестации болезни Крона у детей 12 лет. У трети пациентов первая манифестация ХВЗК происходит до 18 лет, причем у 40% из них - до 10 лет. Сведения о половых различиях частоты ХВЗК противоречивы. По данным Л.Н.Мазанковой и соавт. (2008) болезнь Крона чаще наблюдается у мальчиков; в раннем возрасте (1-3 года) частота заболевания у мальчиков и девочек одинакова. Среди взрослых болезнь Крона несколько чаще встречается у женщин (соотношение женщин к мужчинам составляет 1,1:1). В детском возрасте НЯК у мальчиков и девочек встречается примерно с одинаковой частотой. Болезнь Крона составляет 48% ХВЗК, соотношение болезни Крона к НЯК - 1:1,5-1:2, однако в последние годы отмечен рост частоты болезни Крона. Осложнения при болезни Крона наблюдаются у 46-100% пациентов, при НЯК - в 20% случаев. Отмечается расовая и этническая предрасположенность к ХВЗК: болезнь Крона чаще встречается у евреев, проживающих в странах Европы и Америки, распространенность НЯК среди евреев-ашкенази более чем в 3 раза выше, чем среди прочего населения стран Европы и Америки.

**Этиологии и генетика.** До настоящего времени этиология ХВЗК остается неизвестной. Изучавшиеся ранее как этиологические факторы ХВЗК пищевые аллергены, определенные инфекционные агенты (микобактерии, сальмонеллы, шигеллы, листерии, иерсинии, хламидии, вирусы кори, цитомегаловирусы, вирусы Коксаки, ротавирусы, условно-патогенная флора при условии высокой обсемененности кишечника), хроническая интоксикация (курение), психоэмоциональный стресс и другие рассматриваются на сегодняшний день как триггеры или поддерживающие факторы всего последующего каскада иммунных нарушений, приводящих к деструкции стенки кишки. Этиопатогенетическую роль пищевой и бактериальной аллергии в развитии воспалительных заболеваний кишечника подтверждают обнаружение повышенного уровня IgE в сыворотке крови, а также повышенный уровень гистамина в слизистой оболочке кишки при болезни Крона. Установлено наличие генетической предрасположенности к ХВЗК. Так, у 20% больных родственники страдают воспалительными заболеваниями кишечника, при этом у родственников первой степени родства риск болезни Крона увеличивается в 10-35 раз, риск НЯК в 8-10 раз. Установлено, что гены восприимчивости к ХВЗК локалируются на 12-й и 16-й хромосомах. Так, ген восприимчивости к болезни Крона расположен в локусе IBD1 хромосомы 16. Несколько локусов, ассоциированных как с НЯК, так и с болезнью Крона, обнаружены на коротком плече 6-й хромосомы в зоне главного комплекса гистосовместимости. Изучается наличие соответствующих локусов на 14-й и 17-й хромосомах. В настоящее время считается доказанным, что мутации в гене NOD2 (CARD15), расположенном на 16-й хромосоме, связаны с восприимчивостью к болезни Крона и приводят к усилению воспалительного ответа на бактериальные продукты. Доказана связь ХВЗК с антигенами ПЛА, причем выявлены как положительные (повышенный риск развития заболевания), так и отрицательные ассоциации. В России для болезни Крона установлены положительные гаплотипы А3, В14, отрицательный - Аw19, в США положительные А2, В14, В15, В18, отрицательный А11. Также в ряде исследований отмечается

значимость гаплотипа В27, особенно для развития внекишечных проявлений (артриты). Кроме того, указывают на вероятную роль в развитии ХВЗК гена, находящегося в зоне HLA класса III, кодирующего синтез ФНО-а, одного из основных провоспалительных цитокинов в патогенезе болезни

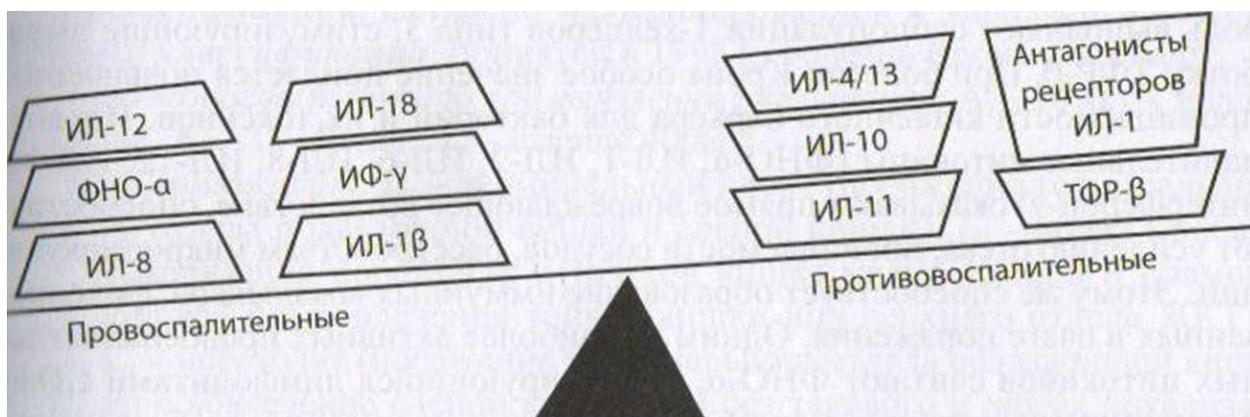


Рис.5. Дисбаланс цитокинов при хроническом воспалении (Parachristou G. Et al., 2004; с дополнениями Белоусовой Е.А., 2006).

Крона, и генов, кодирующих синтез рецепторов к интерферону-γ и ядерного фактора NFκβ, активирующего транскрипцию генов, ответственных за выработку широкого спектра воспалительных медиаторов. Генетическими различиями объясняют особенности клинической картины заболевания и ответа на терапию. Так, аллель HLA-DRB1 \*0301 ассоциирована со свищевой формой болезни Крона, при наличии HLA-DR103 высок риск развития артритов.

Вероятнее всего, ХВЗК имеют многофакторное происхождение. На сегодняшний день какой-либо ключевой этиологический фактор выделить не удалось.

**Патогенез.** У индивидуумов с генетической предрасположенностью при взаимодействии факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника в присутствии неизвестного триггера (возможно, инфекционный агент, пищевые белки, длительный психосоциальный или эмоциональный стресс) происходит активация aberrантного иммунного ответа, реализующегося на уровне иммунной системы кишечника (GALT). На конечном этапе это приводит к дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с превалированием первых и к развитию хронического воспаления и деструкции ткани кишки (рис. 1.5).

В качестве ведущего пускового фактора для развития болезни Крона рассматривают бактериальные агенты, в том числе бактерии-комменсалы нормальной пристеночной микрофлоры кишки, с последующим нарушением иммунологической толерантности к ним и формированием Т-клеточного и гуморального иммунного ответа. Доказательством преимущественной роли инфекционных агентов в развитии болезни Крона считают селективную активацию и дифференцировку лимфоцитов CD4+ по пути Т-хелпсров типа 1,

тогда как при НЯК отмечается дифференцировка лимфоцитов по пути Т-хелперов типа 2 с продукцией регуляторных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-4, что косвенно указывает на преобладающую роль иммунных (аутоиммунных?) факторов. У больных НЯК выявляются антитела к пептиду 40 kD (тропомииозин), обнаруживаемому в эпителии толстой кишки, желчных протоках, коже, суставах, глазах. Протективную роль выполняют субпопуляции Т-хелперов типа 3, стимулирующие выработку ТФР-β. При болезни Крона особое значение придается повышению проницаемости кишечного барьера для бактерий и их токсинов. Провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, интерферон-γ) оказывают прямое повреждающее воздействие, способствуют усилению отека, проницаемости сосудов, расстройствам микроциркуляции. Этому же способствует образование иммунных комплексов, фиксированных в очаге поражения. Одним из наиболее активных провоспалительных цитокинов считают ФНО-α, продуцирующийся лимфоцитами CD4+ и моноцитами и принимающий непосредственное участие в образовании гранулем в стенке кишки при болезни Крона. ФНО-α стимулирует синтез эндотелиальными клетками хемокина MCP-1 (monocytechemoattractantprotein-1), способствующего миграции моноцитов к месту гранулематозного воспаления. Противовоспалительные и регуляторные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1, ТФР-β) обуславливают выработку антител, особенно IgG. Преимущественная выработка IgG при ХВЗК запускает вторичные факторы воспаления, поддерживая вялотекущий хронический процесс. Есть данные об участии иммунных комплексов в поддержании хронического воспалительного процесса (IgG+C3, C4, C'9-факторы комплемента).

Считают, что в основе системных проявлений и постоянного прогрессирования ХВЗК лежит аутоагрессия, что доказывается обнаружением аутоантител к толстой кишке у 60-75% больных болезнью Крона и 50-60% больных НЯК. При НЯК чаще встречаются антитела к цитоплазме нейтрофилов, обычно к миелопероксидазе (pANCA).

**Болезнь Крона** - хроническое рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов пищеварительного тракта с преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки и развитием осложнений со стороны кишки и внекишечными проявлениями.

Синонимы: гранулематозный колит, терминальный илеит. Впервые заболевание было описано в XVIII в. G.V.Morgagni, позднее его наблюдали J.Berg (1898) и Lesniowski (1904), T.K.Dalziel (1913). Первое подробное описание этого заболевания с локализацией процесса в подвздошной кишке (илеит) с четкой систематизацией признаков болезни было дано в 1932 г.

V.V.Crohn, L.Ginsbergi G.D.Oppenheimer. Однако дальнейшие исследования показали, что терминальный илеит является лишь одной из форм болезни Крона.

**Классификация.** Согласно модифицированной в Монреале в 2005 г. Четкой классификации, принятой в 1998 г., болезнь Крона разделяют:

- по возрасту пациента при выявлении заболевания: А<sub>1</sub> - 16 лет и младше, А<sub>2</sub> - 17-40 лет, А<sub>3</sub> - старше 40 лет;
- по локализации: L<sub>1</sub>- терминальный илеит (поражение терминального отдела подвздошной кишки и слепой кишки), L<sub>2</sub>- колит (любая локализация поражения в толстой кишке между слепой и прямой кишкой без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ), L<sub>3</sub>- илеоколит (поражение терминального отдела подвздошной кишки с вовлечением слепой кишки или без такового и любая локализация между восходящим отделом толстой кишки и прямой кишкой), L<sub>4</sub>- верхний отдел ЖКТ (любая локализация процесса проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки - тонкая кишка, желудок, пищевод, может сочетаться с L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>);
- по клинической форме: В<sub>1</sub> - воспалительная форма (никогда не имевшая осложнений болезнь Крона). В<sub>2</sub> - стриктурирующая (стенозирующая) форма (формирование сужения просвета кишки, верифицированного рентгенологическими или эндоскопическими методами, а также по данным операционного материала). В<sub>3</sub> пенитрирующая форма (возникновение интраабдоминальных свищей, воспалительного инфильтрата и/или абсцесса в любой период болезни, исключая перианальные поражения (свищи, язвы, абсцессы), а также послеоперационные внутрибрюшные осложнения).

Кроме того, выделяют вариант Р перианальная болезнь Крона (может сочетаться с любой формой болезни Крона).

При формулировке диагноза указывают (консенсус Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита ЕССО, 2004):

- Степень активности заболевания, для оценки которой используют индексы активности, основывающиеся главным образом на анализе субъективных симптомов: индекс Беста (не используют у детей младшего возраста), педиатрический индекс активности Хармса (Harms H.K. et al., 1994), а также индекс PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index). При этом учитывают наличие системных проявлений, уровень С-реактивного белка и других лабораторных показателей активности воспаления (фекальный кальпротектин, лактоферрин и др.) - низкая активность, умеренная активность, высокая активность.

Педиатрический индекс активности болезни Крона (Harms H.K. et al., 1994):

49,7 + 20,2 > < аппетит (1 - хороший, 2 - снижен, 3 - отсутствует)

+ 2,4 × частота дефекаций за неделю

+ 0,8 × СОЭ мм/ч

+ 4,1 × α<sub>2</sub>

α<sub>2</sub>-глобулин, %

+ 1,3 × количество гранулоцитов, %

- 0,3 × уровень сывороточного железа, мкмоль/л

Интерпретация: менее 150 - низкая активность; 150-220 - умеренная активность; более 220 - выраженная активность. Индекс активности болезни Крона у детей (PCDAI). Состоит из 5 компонентов (от 0 до 100):

- Боль в животе, характер стула и общее самочувствие (за последнюю неделю) [0-30].

- Внекишечные проявления, в том числе лихорадка, артрит, сыпь и увеит [0-10].
- Физикальное обследование: живот и перианальная область [0—20].
- Изменения массы тела и роста или скорости роста [0-20].
- Гематокрит, СОЭ и сывороточный альбумин [0-20]. Интерпретация: менее 10 баллов - отсутствие активности (ремиссия); 11-30 баллов - легкая или среднетяжелая форма; 30-100 баллов - тяжелая форма.
- Степень тяжести заболевания - с учетом активности, анамнеза, объема оперативных вмешательств легкая, средней степени тяжести, тяжелая.
- Имеющиеся осложнения - стриктуры, свищи, абсцессы, анемия, сепсис и др.
- Внекишечные проявления - со стороны суставов, кожи, слизистых, глаз.

**Пример формулировки диагноза.** Основной диагноз: Болезнь Крона колит, воспалительная форма с перианальным поражением, средней степени тяжести, умеренная активность. Осложнения: желездефицитная анемия средней степени тяжести. Внекишечные проявления: артрит коленных суставов.

**Патоморфология.** Главная особенность морфологических изменений при болезни Крона - типичное трансмуральное поражение с возможностью распространения на серозную оболочку и соседние органы с образованием свищей и спаек. Другая характерная особенность заболевания формирование неказеозных саркоидоподобных эпителиоидных гранул с метками Чирогова-Лангханса, что выявляют в 30-50% случаев болезни Крона (по данным исследования биопсийного материала). Гранулемы могут обнаруживаться в воспалительном инфильтрате во всех слоях кишечной стенки, лимфатических узлах и брыжейке. Самый ранний макроскопический признак болезни Крона - образование изъязвлений (афт) слизистой оболочки. Воспалительный процесс постепенно распространяется из глубины подслизистого слоя на все слои стенки кишки как внутрь, так и наружу. При микроскопическом исследовании отмечается выраженная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы преимущественно лимфоидными клетками, выявляются толстостенные сосуды с явлениями васкулита, часто гиперплазия лимфоидных фолликулов, фиброз стромы. Преобладание воспалительного процесса в глубоких слоях кишечной стенки приводит к выраженной ишемии. В результате появляются другие характерные признаки-утолщение стенки, сужение пораженного участка или его сегмента, ригидность кишки, формирование глубоких язв-трещин слизистой оболочки и свищей, возможно образование доступную для пальпации инфильтрата в брюшной ни юсти. Характерна ориентация язв по блиннику кишки. В результате повреждения крипт нейтрофилами формируются крипт-абсцессы. Поперечные и продольные изъязвления придают поверхности слизистой оболочки вид «булыжной мостовой».

По мере прогрессирования заболевания в процесс вовлекается брыжейка, которая становится отечной и утолщенной. Лимфатические узлы брыжейки увеличиваются, уплотняются, содержат большое количество воспалительных клеток. Воспаление серозной оболочки и брыжейки приводит к формированию спаек и инфильтратов. Свищи образуются при распро- ил раниии изъязвления на

всю толщу кишки. Трансмуральное воспаление, глубокие язвы, отек и фибриновые изменения стенки кишки создают условия для нарушения кишечной проходимости. Для болезни Крона характерно сегментарное поражение ЖКТ. Зоны поражения могут быть локальными, чередоваться с участками здоровой ткани («прыжки кенгуру»), при эндоскопическом исследовании кишка имеет вид «географической карты».

По данным разных авторов, наиболее часто при болезни Крона поражается илеоцекальная область (до 50%) или отмечаются сочетанное поражение тонкой и толстой кишки, чаще илеоколит (40-60% случаев). Поражение только толстой кишки встречается в 33-78% случаев, только тонкой кишки в 7-19%, сочетанные поражения, в том числе проксимальных отделов ЖКТ, - у 2-10% детей. Имеется четкая зависимость между возрастом пациента и локализацией патологического процесса: в молодом возрасте чаще наблюдается сочетанное поражение подвздошной и толстой кишки, в то время как у пожилых пациентов чаще встречается изолированное поражение толстой кишки. Отмечены также единичные случаи изолированного поражения тощей кишки и червеобразного отростка (Мазанкова Л.Н. и др., 2008).

**Клиническая картина.** Болезнь Крона - заболевание с полиморфной клинической картиной, характеризующейся разнообразными кишечными и внекишечными проявлениями. Симптомы заболевания зависят от локализации воспалительного процесса, от вовлеченности в процесс того или иного отдела пищеварительного тракта. Классическая триада болезни Крона - боли в животе, диарея и потеря массы тела. Чаще, чем у взрослых, у детей наблюдается лихорадка или субфебрилитет, выражен астенический синдром. Однако обычно заболевание развивается постепенно, манифестируя неспецифическими симптомами: утомляемость, вялость, бледность, анорексия, задержка физического развития (особенно при локализации процесса в тонкой кишке), анемия, с чем связана поздняя диагностика заболевания (до 10 лет от первичных проявлений). С высокой частотой заболевание первично манифестирует внекишечными проявлениями (чаще - артриты или узловой эритемой), что приводит к диагностическим ошибкам и позднему началу патогенетической терапии. В целом особенностями болезни Крона у детей являются: длительное скрытое течение частые внекишечные проявления, частое развитие белково-калорийной недостаточности (при болезни Крона тонкой кишки), высокая активность процесса, раннее формирование осложнений (стриктуры) и стероидорезистентности, преобладание воспалительных форм.

**Кишечные проявления.** Боли в животе чаще носят разлитой характер с преимущественной локализацией в околопупочной (при тонкокишечной локализации) или подвздошных областях. При поражении илеоцекальной области болевой синдром может имитировать острый аппендицит. До 20% детей имеют признаки мезаденита и инфильтрат в правой подвздошной области. При поражении левых отделов толстой кишки отмечается облегчение болей после дефекации. Наиболее часто встречающаяся у взрослых как основной симптом болезни Крона хроническая диарея (консенсус ЕССО, 2004) у детей реже является ведущим симптомом. Наблюдается диарея разной степени

тяжести, как в дневные, так и в ночные часы. При поражении терминальных отделов подвздошной кишки нарушается абсорбция витамина В<sub>12</sub> и желчных кислот и ассоциированная с желчными кислотами абсорбция жиров, снижается абсорбция цинка, витаминов А и Е. Может развиваться синдром экссудативной энтеропатии, связанный с нарушением целостности эпителиального барьера и вследствие этого выходом белков ингерстициальной жидкости в просвет кишки. Императивные позывы и тенезмы нехарактерны (кроме локализации процесса в ректоанальной области). Макроскопическая примесь крови в каловых массах наблюдается редко, носит непостоянный характер, хотя скрытая кровопотеря обычно имеется. В ряде случаев может наблюдаться мелена, При поражении прямой кишки часто развиваются перианальные осложнения в виде хронических анальных трещин, парапроктита, параректальных свищей, которые могут быть первыми симптомами болезни. Отсутствие аппетита при болезни Крона бывает настолько выраженным, что приводит к значительной потере веса и требует проведения дифференциальной диагностики с нервной анорексией. В связи с неспецифичностью дебюта заболевания и отсутствием патогномичных симптомов в ряде случаев диагноз болезни Крона ставят интраоперационно при подозрении на острый аппендицит или при развитии кишечной непроходимости вследствие формирования стеноза или спаек.

Внекишечные проявления. Внекишечные проявления, которыми часто первично манифестирует болезнь Крона, развиваются вследствие системного иммунопатологического процесса или обусловлены синдромом мальабсорбции, длительным воспалительным процессом, характером проводимой терапии. При болезни Крона внекишечные проявления наблюдаются более чем в 40% случаев. Часть из них коррелирует со степенью активности заболевания, другие не зависят от активности (табл. 1.3). При болезни Крона в патологический процесс могут вовлекаться практически все органы и системы (рис. 1.6).

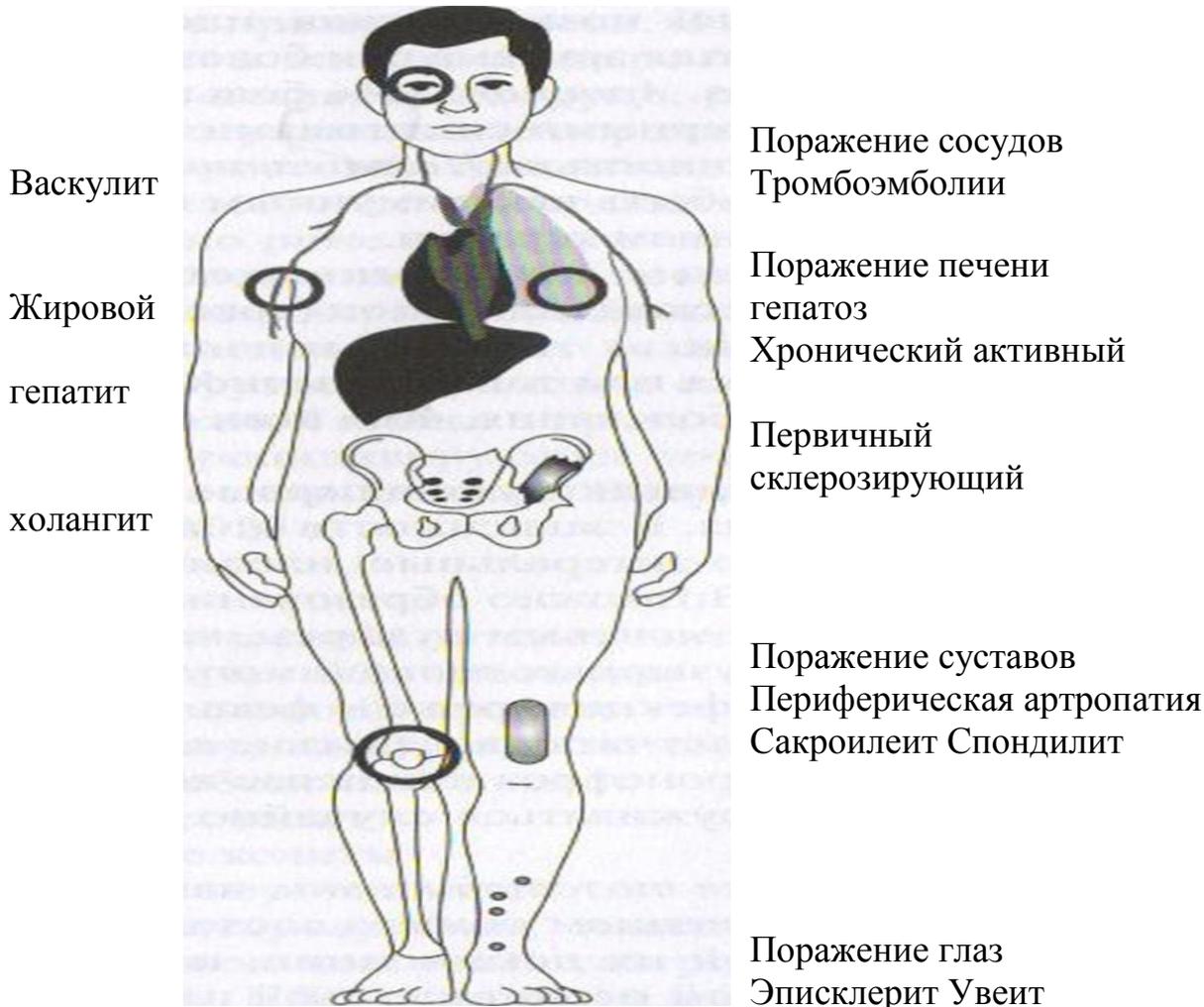
Внекишечные проявления включают в себя: поражение глаз (кератит, увеит, конъюнктивит, эписклерит) - у детей наблюдаются редко (менее 1%

Таблица.3

**Системные проявления ХВЗК (Белоусова Е.А., 2002)**

Симптомы	Частота 5-20%	Частота <5%
Связанные с активностью	Афтозный стоматит Узловатая эритема Артриты Поражение глаз Тромбозы и тромбоземболии	Гангренозная пиодермия
Не связанные с активностью	Сакроилеит Псориаз	Ревматоидный артрит Анкилозирующий спондилоартрит Склерозирующий холангит Холангиогенная карцинома

Последствия мальабсорбции, воспаления и др.	Стеатогепатит	Амилоидоз
	Остеопороз Анемия Желчнокаменная болезнь	



Конъюнктивит  
Поражение сердца  
Плевроперикардит Миокардит  
Поражение почек  
Оксалатные камни Повреждение почечных канальцев  
Поражение кожи  
Гангренозная пиодермия Узловатая эритема

**Рис 1.6.** Внекишечные проявления и осложнения при болезни Крона (RothM. etal., 2007).

против 10% у взрослых); изменения слизистой оболочки рта (афтозный стоматит, гингивит, гранулематозный хейлит); поражение кожи (узловатая эритема - чаще при болезни Крона, гангренозная пиодермия чаще при НЯК) суставные

проявления (артралгии, артриты, анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит); симптом барабанных палочек и часовых стекол (10% дс тей); обструктивный гидронефроз, чаще правосторонний; первичный скле розирующий холангит (чаще наблюдается при НЯК); реактивный гепатит, амилоидоз (1-4% больных); гипоспленизм (до 25% случаев). Описаны случаи интерстициального нефрита, поражения легких (альвеолит, пневмофиброз), сердца (перимиокардит), крови (аутоиммунная гемолитическая анемия). При болезни Крона достоверно чаще наблюдается псориаз.

Важными внекишечными проявлениями поражения костной системы у детей являются задержка роста и остеопороз, который может развиваться как вследствие терапии, так и в рамках самого заболевания. Нам более часто встречаются поражения суставов (чаще вовлекаются крупные и средние суставы, суставы позвоночника, илеосакральное сочленение), кожные изменения (узловатая эритема при болезни Крона встречается у 6 % больных) и поражения глаз. Артрит (15% больных) напоминает по клинике ревматоидный с характерными симптомами симметричного поражении суставов и утренней скованностью. Панкреатит, достаточно часто наблюдаемый при ХВЗК, может быть как иммунным проявлением основного заболевания, так и осложнением терапии.

**Осложнения.** Кишечные осложнения: стриктуры и свищи, кишечное кровотечение, токсический мегаколон (токсическая дилатация толстой кишки), перфорация кишки.

Стриктуры образуются при тонкокишечной локализации процесса через 8-10 лет от дебюта заболевания, 40% этих больных требуется повторная операция.

Свищи и абсцессы возникают уже в первые годы заболевания и требуют хирургического лечения. В зависимости от локализации поражения могут формироваться энтеро-энтеральные, илеоилеальные, илеоцекальные илеосигмоидные свищи. Возможно образование свищей с желудком, двенадцатиперстной кишкой, мочевым пузырем, влагалищем. Клиническими проявлениями кишечно-нузырных свищей могут быть дизурические явления. рецидивирующая инфекция, реже - фекалурия. При формировании свищей в забрюшинную клетчатку вследствие сдавления правого мочеточника может развиваться гидронефроз или псоас-абсцесс. Свищи могут быть бессимптомными и обнаруживаться случайно при рентгеноконтрастном исследовании.

Токсическая дилатация толстой кишки, чаще наблюдаемая при НЯК проявляется резким ухудшением общего состояния больного, усилением болей в животе без четкой их локализации, напряжением мышц передней брюшной стенки, вялой перистальтикой или ее отсутствием, вздутием живота, уменьшением отхождения газов. Температура тела выше 38 С На рентгенограмме брюшной полости наблюдаются увеличение просвета кишки, истончение ее стенок, исчезновение гаустрации. В 1-2% случаев при болезни Крона возможно развитие прикрытой перфорации кишки и брюшную полость с развитием разлитого перитонита.

К виекишечным осложнениям можно отнести нефролитиаз в связи 1 повышенной абсорбцией оксалатов (6% пациентов); желчнокаменную иолезнь

(при поражении подвздошной кишки в связи с нарушением абсорбции желчных кислот), проявления витаминно- и минералдефицита (мегалобластная или полидефицитная анемия, остеомалация, остеопороз, мышечная атрофия, гемералопия, гиперкератоз, сенсорные расстройства, шшгоспермия, иммунодефицит). При длительном течении болезни Крона высок риск развития лимфам.

Некоторые авторы отмечают особенности клинических проявлений болезни Крона в зависимости от возраста ребенка на момент манифестации заболевания. По данным Л.Н.Мазанковой и соавт. (2008), у детей раннего возраста (до 3 лет) преобладают нарушения весо-ростовых показателей, часто наблюдается диарея с примесью крови. В возрастной группе 3-7 лет на 1-е место выходят боли в животе и диарея с примесью крови; более часто, чем у детей других возрастных групп, развиваются внекишечные проявления заболевания и перианальные поражения. У детей 7-10 лет преобладают нарушения весо-ростовых показателей и боли в животе, диарея встречается реже. В 10-15 лет чаще наблюдаются боли в животе и астенический синдром, достоверно реже наблюдается задержка роста. При первичной манифестации заболевания в 15-17 лет отмечено самое редкое развитие внекишечных проявлений и перианальных поражений.

**Неспецифический язвенный колит (язвенный колит)** - воспалительно-деструктивное диффузное поражение слизистой оболочки толстой кишки, начинающееся в прямой кишке с проксимальным распространением, имеющее хроническое рецидивирующее течение с частыми рецидивами и нередко тяжелыми осложнениями. Впервые заболевание у ребенка было описано Helmholtz в 1923 г

**Классификация.** Международная классификация НЯК принята на Монреальском Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в 2005 г. Согласно этой классификации, НЯК принято разделять:

- по локализации (протяженности): E1 - проктит (процесс ограничен прямой кишкой, дистальнее ректосигмоидного перехода); E2 - левостороннее поражение (поражение толстой кишки, дистальнее селезеночного изгиба); E3 - распространенный колит (поражение проксимальнее селезеночного изгиба, включая панколит).
- по тяжести (степени активности) - комбинация клинических особенностей, по результатам лабораторных исследований, методов визуализации и эндоскопических параметров, включая гистопатологию: S0- клиническая ремиссия (симптомы отсутствуют), S1— легкий колит (стул 4 раза в сутки и менее, с примесью крови или без нее, отсутствуют какие-либо системные проявления, нормальный уровень белков острой фазы); S2 среднетяжелый колит (стул более 4 раз в сутки, с примесью крови и минимальные симптомы системной интоксикации); S3 тяжелый колит (стул 6 раз в сутки и более, с примесью крови; частота пульса 90 в 1 мин и более, температура тела 37,5°C и более; гемоглобин 105 г/л и менее; СОЭ 30 мм/ч и более).

При формулировке диагноза следует указать реакцию заболевания на терапию: чувствительность к 5-аминосалициловой кислоте или стеро-

идочувствительность, стероидорезистентность, стероидозависимость, биологическая зависимость и т.д. При оценке степени активности заболевания учитывают также выраженность эндоскопических изменений (табл. 1.4), уровень С-реактивного белка, фекального кальпротектина, лактоферрина. системные проявления.

**Пример формулировки диагноза.** Основной диагноз: Язвенный колит, левостороннее поражение, умеренная активность, тяжелое стероидозависимое течение. Внекишечные проявления: Первичный склерозирующий холангит. Осложнения: Хроническая железодефицитная анемия средней степени тяжести.

**Патоморфологин.** При НЯК основные морфологические изменения локализуются в пределах слизистой оболочки толстой кишки. Воспалительный процесс начинается в прямой кишке и распространяется в проксимальном направлении, захватывая вышележащие отделы толстой кишки. **У детей** чаще наблюдаются тотальные и субтотальные формы поражения у 80% больных). В отличие от болезни Крона, для которой характерна сегментарность поражения, изменения слизистой оболочки толстой кишки при НЯК носит диффузный характер.

Таблица 4

**Эндоскопическая классификация НЯК**

<b>Степень активности</b>	<b>'Эндоскопические изменения</b>
0-я степень - ремиссия	Бледная слизистая оболочка, видимые сосуды
1-я степень - легкая активность	Диффузная гиперемия, слегка гранулированная (зернистая) поверхность, отек, ослабление (размытость) сосудистого рисунка, умеренная контактная кровоточивость, единичные петехии, единичные эрозии
2-я степень умеренная (средняя) активность	Множественные эрозии, единичные язвы, диффузная гиперемия, бархатистая слизистая оболочка, зернистость, сосудистый рисунок отсутствует, контактная и спонтанная кровоточивость, фибрин, может быть налет гноя на слизистой оболочке
3-я степень - высокая активность	Гной в значительном количестве в просвете и на слизистой оболочке, спонтанные кровотечения, множественные эрозии и язвы

При остром течении патологический процесс может захватывать подслизистую основу. Микроскопические изменения: уплощается поверхностный эпителий, значительно уменьшается количество бокаловидных клеток, крипты приобретают неправильную форму, в них формируются микро- абсцессы (крипт-абсцессы). Собственная пластинка слизистой оболочки отекает, сосудистыми стазами, многочисленными кровоизлияниями, инфильтрирована лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами. В отличие от морфологических изменений, наблюдаемых при остром инфекционном колите, при НЯК более выражена деформация крипт, в инфильтратах преобладает лимфоплазмочитарный компонент. При дальнейшем течении НЯК



с

развивается гипертрофия мышечной пластинки слизистой оболочки, появляется большое количество соединительной ткани и жира. Стенка кишки утолщается, просвет сужается; появляются скопления клеток Панета на дне крипт («панетовская метаплазия»).

При эндоскопическом исследовании - слизистая оболочка в пораженных отделах становится гиперемированной, зернистой, отечной. Характерны потеря сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, сглаженность складок. При более тяжелом процессе появляются мелкоточечные изъязвления, увеличивающиеся в размерах и распространяющиеся вглубь, в собственную пластинку. Образующиеся язвы неправильной формы, с приподнятыми краями, «подрывают» окружающий эпителий, имеют тенденцию к слиянию. При токсической дилатации язвы распространяются до мышечного слоя. Исчезает гаустрация, кишка укорачивается, приобретает вид «резиновой трубки», в значительной степени нарушается моторно-эвакуаторная функция толстой кишки.

Слизистая оболочка становится неровной, формируются воспалительные (гиперпластические) полипы - псевдополипы - как результат повышенной регенерации эпителия.

В период ремиссии слизистая оболочка может быть минимально изменена. О заболевании свидетельствуют деформация или смазанность сосудистого рисунка, участки атрофии, тусклый вид слизистой оболочки, ее неровная поверхность («ткань, изъеденная молью»), пестрый мозаичный цвет. Микроскопически сохраняются нарушение архитектоники крипт и обеднение желез.

**Клиническая картина.** В отличие от болезни Крона, НЯК обычно дебютирует кишечными проявлениями. Симптоматика зависит от распространенности поражения и коррелирует с тяжестью заболевания. Начало может быть острым, напоминающим кишечную инфекцию, или подострым, которое встречается чаще. Реже (до 10% случаев) наблюдается молниеносное течение НЯК. Наиболее ранним клиническим проявлением НЯК обычно является примесь крови и слизи в стуле (часто оформленном или кашицеобразном), позже присоединяются диарея, боль в животе, которая не является ведущим симптомом при НЯК. увеличивается количество крови в стуле. Иногда сначала изменяется консистенция кала, а позже (через 2-6 нед.) появляются патологические примеси. Реже отмечаются запоры, может развиваться инконтиненция. Повышение температуры тела, похудание, анорексия, тошнота, тенезмы (особенно при проктите), императивные позывы на дефекацию, ночная и постпрандиальная диарея являются маркерами тяжести поражения. Иногда пациенты предъявляют жалобы на метеоризм (особенно при левостороннем поражении), дискомфорт в гипогастрии, схваткообразные боли в левой подвздошной области перед дефекацией. Особенности НЯК у детей являются: преобладание тяжелых форм, преимущественно тотальное поражение толстой кишки, высокая активность заболевания, превалирование экссудативного компонента воспаления.

Внекишечные проявления при НЯК наблюдаются реже, чем при болезни Крона (по данным разных авторов, в 5-20% случаев). Отставание в росте отмечается у 10% детей, афтозный стоматит - у 2%, узловатая эритема - в 5% случаев. Из кожных проявлений чаще, чем при болезни Крона, наблюдается гангренозная пиодермия. Артриты встречаются у 10% больных, асимметрично поражаются преимущественно крупные суставы. Характерный для НЯК первичный склерозирующий холангит встречается у детей редко (у взрослых в 12-15% ХВЗК). Чаще ПСХ формируется у лиц мужского пола с тотальными формами НЯК. Клинические и лабораторные признаки ПСХ включают в себя повышенную утомляемость, анорексию, гепатомегалию. Позже присоединяется кожный зуд. Появление желтухи, лихорадка свидетельствуют в пользу прогрессирования процесса. Повышается уровень маркеров холестаза (ГГТ, ЩФ, лейцинаминопептидазы, на далеко зашедших стадиях может наблюдаться гипербилирубинемия), печеночных трансаминаз. Характерно повышение IgG,  $\gamma$ -глобулинов, появление антител к цитоплазме нейтрофилов, обычно к миелопероксидазе (pANCA). В отличие от аутоиммунного гепатита, в крови отсутствуют антитела к гладкой мускулатуре, антитела к микросомальным антигенам печени и почек и антинуклеарные антитела (за исключением случаев перекрестного синдрома overlapsyndrome). Тяжесть и клиническое течение ПСХ не зависят от активности и тяжести воспалительного процесса в кишечнике, а также от проведения проктоколэктомии при НЯК. Диагноз окончательно устанавливается по результатам ЭРХПГ или МР-холангиографии, а также по данным биопсии печени, при этом биопсия печени считается более безопасным и эффективным методом диагностики ПСХ, чем ЭРХПГ. МР-холангиография позволяет обнаружить характерный вид неровных желчных протоков с

сужениями и расширениями (симптом мертвого дерева»). Прогноз неблагоприятен, хронический воспалительный процесс в желчных протоках приводит к быстрому формированию цирроза печени и портальной гипертензии. ПСХ - главный фактор риска развития холангиокарциномы и рака ободочной кишки.

**Осложнения.** Кишечные осложнения НЯК - это кишечное кровотечение (гематехезия или мелена с развитием анемии), токсический мегаколон (нарастание интоксикации, усиление болей в животе, урежение стула, асимметричное вздутие живота), перфорация кишки (чаще на фоне предшествовавшей токсической дилатации). Перфорация на фоне кортикостероидной терапии может протекать со стертой клинической картиной (диагностируется по результатам обзорной рентгенографии брюшной полости). Возможно формирование толстокишечной обструкции. У больных с длительным течением НЯК (более 10 лет) высок риск развития колоректального рака.

Из внекишечных осложнений при НЯК наиболее часто наблюдается анемия.

**Диагностика ХВЗК.** Клинически подозрительными на ХВЗК являются такие симптомы, как: постоянные (более 4 нед.) или периодические (2 эпизода и более в течение 6 мес.) боли в животе, диарея, примесь крови в каловых массах, потеря массы тела (PortoCriteria, 2005). Показанием для лабораторно-инструментального обследования является комплекс клинических (рецидивирующие боли в животе, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет свыше 1 мес., явления гемоколита, астенические проявления, снижение аппетита, нарушения дефекации с развитием диареи или изменением консистенции стула либо чередование запоров и диареи, артралгии, высыпания на коже, рецидивирующие или стойкие перианальные поражения, афтозные элементы на слизистой оболочке полости рта) и анамнестических (отягощенная по ХВЗК наследственность, динамика и длительность основных клинических симптомов) данных.

При лабораторной диагностике обращают внимание, прежде всего, на параметры воспаления, которые часто не коррелируют с выраженностью эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки.

Комплекс обязательных исследований включает:

- общий анализ крови (анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, значимое увеличение СОЭ) с определением гематокрита и ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови (повышение показателей острой фазы воспаления - С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриноген;! диспротеинемия с повышением  $\alpha_1$ - и  $\gamma$ -глобулинов; определение показателей холестаза и маркеров цитолиза - АлАТ, АсАТ, ГГТ, би лирубина, ЩФ, холестерина, Р-липопротеинов, протромбина; коагулограмма, определение электролитов, сывороточного железа, ферритина, мочевины, креатинина, глюкозы, панкреатических ферментов - амилазы, липазы);
- бактериологическое исследование кала для исключения бактериальной кишечной инфекции: определение токсина *Clostridium difficile* в кале, исследование кала на микобактерии туберкулеза;

- серологическое исследование крови с диагностикумами возбудителей кишечных инфекций, в том числе иерсиниозов, шигеллеза, кампилобактериоза и др.;
- исследование кала на скрытую кровь (при отсутствии явной крови в стуле);
- микроскопия кала (воспалительные изменения, яйца гельминтов, вегетативные формы и цисты простейших).

В настоящее время в клинической практике для оценки степени активности ХВЗК рекомендуют использовать определение лактоферрина в кале и фекального кальпротектина, уровень которого достаточно четко коррелирует с выраженностью воспаления в стенке толстой кишки (у здоровых людей - до 50 мг/г, при активном воспалении - выше 150 мг/г).

Следует обратить внимание, что нормальные лабораторные показатели не исключают диагноз болезни Крона (ЕССО, 2004).

Дополнительные методы: иммунологическое исследование с определением уровня IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов. ИЛ и их рецепторов, ФИО и др., фракций комплемента; определение антител к цитоплазме нейтрофилов, обычно к миелопероксидазе (pANCA), более характерных для НЯК. и антител к грибам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), характерных для болезни Крона; аллергологическое обследование для исключения аллергического энтероколита, определение серологических маркеров целиакии (при наличии признаков мальабсорбции), определение содержания в крови цинка, магния, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты.

В тех случаях, когда комбинация клинико-анамнестических и лабораторных данных даст основание заподозрить ХВЗК, используют инструментальную диагностику.

Обязательные методы: эндоскопическое исследование толстой кишки (колоноскопия. при возможности с досмотром подвздошной кишки и ступенчатой биопсией для гистологического исследования) и верхних отделов ЖКТ (ЭГДС с биопсией из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и прицельной биопсией из измененных участков слизистой оболочки для гистологического исследования), УЗИ органов брюшной полости.

Дополнительные методы. При невозможности проведения эндоскопии используют: рентгеноконтрастное исследование ЖКТ (ирригография, пассаж бариевой взвеси), трансабдоминальное УЗИ толстой кишки, позволяющее уточнить толщину стенки кишки (рис. 8), наличие конгломератов петель кишечника (спаечный процесс), межкишечные абсцессы.



13-JAN-09 **Рис. 8.** Трансабдоминальное УЗИ. Утолщение стенки кишки у ребенка с **НЯК** (стрелки).

При подозрении на поражение тонкой кишки, наличие стриктур, свищей, абсцессов рекомендуют использовать рентгеноконтрастные исследования ЖКТ, МР- или КТ-энтерографию, КТ- или МР-тонкокишечную клизму (рекомендации ЕССО, 2004), двухбаллонную энтероскопию, кап- сульную эндоскопию (при исключении стриктур), сцинтиграфию. При подозрении на формирование ПСХ в комплекс обследования включают) РХПГ или МРТ-холангиографию. При подозрении на остеопороз вследствие длительной кортикостероидной терапии целесообразно проведение денситометрии.

**Показания к консультации других специалистов.** В плане дифференциальной диагностики обязательны оценка динамики туберкулиновых проб, консультация фтизиатра, дополнительно проводят консультации других специалистов (окулиста, инфекциониста, гинеколога, дерматолога). При решении вопроса о целесообразности хирургического лечения больного консультирует хирург-колопроктолог.

**Дифференциальный диагноз.** ХВЗК дифференцируют с широким кругом инфекционных и неинфекционных заболеваний. Прежде всего, проводят дифференциальный диагноз болезни Крона и **НЯК**. Основные клинические и морфологические критерии дифференциальной диагностики болезни Крона и **НЯК** представлены в таблицах 1.5 и 1.6.

ХВЗК дифференцируют с кишечными инфекциями различной этиологии, протекающими с синдромом гемоколита, иерсиниозами, псевдотуберкулезом (особенно при наличии мезаденита), паразитарными инвазиями (лямблиоз, амебиаз, балантидиаз, шистосомоз), туберкулезом кишечника, грибковым поражением кишечника (гистоплазмоз, актиномикоз), поражением кишечника при ВИЧ-инфекции, псевдомембранозным колитом (инфекция *Clostridium difficile*). Из неинфекционных заболеваний

Таблица 5

### Сравнительная характеристика клинических проявлений болезни Крона и **НЯК**

Симптом	Болезнь Крона	НЯК
Боли в животе	++++ Чаще в правой под- вздошной области	+++ Чаще при дефекации
Диарея	+	++++
Кровь в стуле, гемоколит	-/+	+++
Императивные позывы, тенезмы	++++	-/+
Запоры	+/-	Могут быть в ремиссию
Метеоризм	+/-	+

Перианальные поражения (трещины, свищи, парапроктит)	+++	-
Синдром мальабсорбции (целиакоподобный, подобный экссудативной энтеропатии, мальабсорбция витаминов А, Е, В, желчных кислот, Zn)	+++ При поражении тонкой кишки	-/+ При тяжелых формах
Задержка роста и полового созревания	+++ При поражении тонкой кишки	+/- При тяжелых формах
Рецидивирующий афтозный стоматит	++++	++
Другие внекишечные проявления	++++	+++

Таблица 6

### Морфологические различия болезни Крона и НЯК

Показатель	Болезнь Крона	НЯК
Поражение ЖКТ	Любой отдел ЖКТ	Толстая кишка
Распространение воспаления	На всю стенку кишки	Слизистая оболочка и подслизистый слой
Характер воспаления	Сегментарное	Непрерывное
Гранулемы	В 75%	
Продольные язвы	Часто	
Поражение прямой кишки	Редко	Всегда
Анальные поражения	Часто	Редко
Стриктуры, свищи	Часто	Редко
Рецидивы после операции	Часто	Редко

дифференциальный диагноз проводят с системными заболеваниями соединительной ткани (при наличии внекишечных проявлений), в том числе с ревматоидным артритом, с артритами другой этиологии, с целиакией, болезнью Уиппла, аллергической энтеропатией, лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе с лимфогранулематозом, опухолями кишечника, особенно с полипозом, дивертикулезом кишечника, кишечными ангиодисплазиями, геморроем, анальными трещинами другой этиологии, миометриозом кишечника, гинекологической патологией (киста яичника, внематочная беременность), а также с эозинофильным и ишемическим колитом и аппендикулярным инфильтратом. Верификация синдрома холестаза (ПСХ) требует проведения

дифференциальной диагностики с инфекционными гепатитами различного генеза, аутоиммунным гепатитом.

**Лечение ХВЗК.** Цели терапии ХВЗК скорейшая индукция клинической и морфологической ремиссии с последующим ее пролонгированием и предупреждением осложнений, предотвращение рецидивов, достижение нормального роста, полового созревания, костной минерализации, расширение возможностей полноценного обучения и социальной адаптации ребенка (рекомендации ESPGHAN, 2004). Комплекс терапевтических мероприятий определяется: степенью активности процесса, длительностью течения заболевания, степенью выраженности трофических нарушений, локализацией и распространенностью поражения, наличием и характером осложнений и внекишечных проявлений.

Немедикаментозное лечение. Важным компонентом терапии ХВЗК является диетотерапия. В частности, есть данные метаанализа исследований, свидетельствующих о высокой эффективности нутриционного лечения, сравнимой с эффективностью кортикостероидов, в том числе энтерального питания при первично диагностированной болезни Крона у детей (консенсус ЕССО, 2004). Рекомендована сбалансированная диета, в целом соответствующая столу №4, восполняющая дефицит нутриентов, с повышением суточного калоража и доли животного белка до 120-130% по сравнению с физиологической нормой. Целесообразны исключение молочных продуктов, кроме твердых сортов сыра и сливочного масла, в связи с опасностью обострения патологического процесса из-за непереносимости белков коровьего молока и/или наличия лактазной недостаточности, а также облигатных аллергенов; ограничение продуктов, содержащих глютен (при болезни Крона тонкой кишки), и жиров, содержащих средне- и короткоцепочечные жирные кислоты. Исключают грубую клетчатку, рафинированные углеводы, пряности, горечи, острые приправы. При тяжелом течении, выраженных трофических нарушениях используют зондовое энтеральное и парентеральное питание. Через назальный зонд вводят белковые гидролизаты, среднецепочечные триглицериды, углеводы. По показаниям проводят парентеральное введение аминокислотных смесей, липидов, 10% альбумина, электролитов, витаминов. Назначение смесей для зондового питания возможно обычным энтеральным болюсным способом в качестве белковой и калорийной дотации к основному рациону. Используют изокалорийные смеси (100 ккал в 100 мл) с исключением глютена и лактозы, частичным гидролизом белка (Пептамен, Клинутрен Оптимум, Нутрикомп и др.), а также специально разработанную для питания больных с ХВЗК и обогащенную ТФР- $\beta_2$  смесь Модулен (Modulen IBD).

В комплексе терапии ХВЗК особое место занимают психосоциальная адаптация детей, коррекция эмоциональных нарушений, тяжесть которых коррелирует со степенью тяжести основного заболевания, психотерапевтическая работа с родителями.

В период обострения ХВЗК больных госпитализируют, необходимы физический и психический покой, исключение стрессовых ситуаций.

Медикаментозное лечение. Основными направлениями медикаментозного лечения ХВЗК являются противовоспалительная терапия, цель которой - индукция ремиссии, и иммуносупрессивная терапия, направленная на снижение дозы кортикостероидов и поддержание ремиссии.

К средствам противовоспалительной терапии относятся препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), в том числе сульфасалазин, представляющий собой азосоединение 5-АСК и сульфапиридина, и «чистые» препараты 5-АСК (месалазин – Салофальк, Пентаса), а также глюкокортикоиды (системные и тонические). Препараты 5-АСК могут использоваться как при обострении ХВЗК для индукции ремиссии (в том числе в виде монотерапии), так и для длительной поддерживающей терапии. В частности, доказан протективный эффект длительного приема месалазина в отношении развития колоректального рака у больных НЯК.

Сульфасалазин расщепляется в толстой кишке под влиянием бактериальных ферментов (азоредуктаз), и освободившаяся 5-АСК оказывает свое противовоспалительное действие, блокируя синтез медиаторов воспаления в слизистой оболочке толстой кишки. Именно поэтому препарат обладает низкой эффективностью при болезни Крона с локализацией поражения в тонкой кишке и проксимальных отделах ЖКТ. По сути, сульфасалазин служит переносчиком 5-АСК в толстую кишку, при этом системное действие 5-АСК незначительно. У 10-30% больных при применении сульфасалазина развиваются побочные явления, связанные с системной абсорбцией препарата. Это и осложнения, связанные с гиперчувствительностью к препарату (лихорадка, сыпь, артриты, перикардит, панкреатит, аутоиммунная анемия, водянистая диарея, острый колит), и дозозависимые осложнения (диспепсия, головная боль, анорексия, миалгии, артралгии), а также мегалобластная анемия вследствие развивающегося дефицита фолатов. Избежать развития большинства из этих осложнений позволяет использование препаратов «чистой» 5-АСК (месалазин). Эти препараты (Салофальк, Пентаса, Асакол) заключены в специальную капсулу, раскрывающуюся в дистальных отделах подвздошной кишки, где и начинается действие препарата, продолжающееся в дальнейшем на всем протяжении толстой кишки.

Особенностью фармакокинетики препарата Пентаса является начало действия содержащихся в нем гранул месалазина уже в двенадцатиперстной кишке, что делает его препаратом выбора при проксимальных локализациях поражения у пациентов с болезнью Крона. Препараты сульфасалазина назначают в начальной дозе 25-75 мг/кг/сут. (не более 4 г/сут.), месалазина - в дозе 30-60 мг/кг/сут. в 3-4 приема (не более 4,8 г/сут.), по достижении клинического эффекта дозу постепенно снижают на треть начальной дозы. Поддерживающую терапию проводят от 6 мес. до 2 лет, а иногда и дольше под контролем общего и биохимического (печеночные трансаминазы, мочевины, креатинин) анализов крови. В настоящее время при высокой эффективности и хорошей переносимости препаратов 5-АСК первоначально подобранную дозу не снижают и оставляют в качестве поддерживающей. При длительном использовании препаратов 5-АСК могут наблюдаться лихорадка,

диспептические явления, интерстициальный нефрит. При лечении дистальных форм ХВЗК может быть достаточным применение ректальных форм 5-АСК (Салофальк в свечах по 250 мг или 500 мг, и микроклизмах или в пене по 2 г в 30 мл или 4 г в 60 мл воды).

Глюкокортикоиды (препаратами выбора являются преднизолон и его метилированные производные) назначают при умеренной или высокой активности процесса, распространенном поражении, развитии внекишечных проявлений, а также пациентам с локализацией поражения в проксимальных отделах ЖКТ в дозе 1-1,5 мг/кг/сут. (не более 60 мг/сут.) 1 раз в день утром. Дозу начинают снижать через 2 нед., по 10 мг/нед., а после снижения до 25 мг по 5 мг/нед до поддерживающей дозы (7,5-10 мг/сут.), которую оставляют до 3 мес. (максимально до 6 мес.). Есть данные об эффективности пульс-терапии глюкокортикоидами.

При терапии системными глюкокортикоидами могут развиваться следующие побочные эффекты: синдром Кушинга, остеопороз, стероидный диабет, артериальная гипертензия, катаракта, депрессивные состояния, акне, повышенный риск инфекционных осложнений. Применение системных глюкокортикоидов не показано при развитии панкреатита как внекишечного проявления ХВЗК. Этих побочных эффектов, а также формирования стероидозависимости, позволяет избежать применение тонического кортикостероида будесонида (Буденофалька), который в связи с особенностями фармакокинетики (высокая пресистемная элиминация с инактивацией 90% препарата при первом прохождении через печень) практически не имеет системных эффектов. Будесонид эффективен в дозе 9 мг/сут. (по 3 мг 3 раза в сутки) при болезни Крона с локализацией поражения в подвздошной и восходящем отделе ободочной кишки, однако в последнее время показана его эффективность и у больных НЯК, при этом рекомендуемые дозы составляют до 18 мг/сут. Длительность приема будесонида - 8-12 нед. и более (до 16 нед.) с последующей постепенной отменой препарата в течение 24 нед. путем снижения дозы на 3 мг/нед. В ряде случаев целесообразен постепенный перевод больного с приема системных глюкокортикоидов на будесонид, при этом на фоне снижения дозы преднизолона добавляют будесонид в стандартной дозе 9 мг/сут. с последующим продолжением ступенчатого снижения дозы системного глюкокортикоида до полной отмены. Доза будесонида при этом остается неизменной.

Иммуносупрессивная терапия подразумевает использование цитостатиков и антицитокиновых препаратов.

Цитостатики (препаратом выбора является азатиоприн или его активный метаболит 6-меркаптоуриин) показаны при хроническом активном течении заболевания, развитии стероидорезистентности (до 20% больных ХВЗК) или стероидозависимости, формировании свищей, частых рецидивах. Азатиоприн назначают в дозе 1-2 мг/кг/сут. (6-меркаптопуриин в дозе 1-1,5 мг/кг/сут.) в течение не менее 2 лет при мониторинге метаболитов 6-меркаптопурина в сыворотке крови. Побочные эффекты возникают достаточно часто и включают лихорадку, панкреатит, лейкопению (панцитопению), диспептические

расстройства, повышенную частоту инфекционных заболеваний. Изначальное наличие у пациента панкреатита служит пожизненным противопоказанием к назначению азатиоприна. Развития побочных эффектов можно избежать при постепенном повышении дозы (назначение половинной дозы в первые 4 недели приема) и с помощью постоянного мониторинга лабораторных показателей. При снижении абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови ниже 1000 препарат временно отменяют.

Из других цитостатиков при сохранении высокой активности возможно применение циклоспорина А в дозе 4 мг/кг 1 раз в день в/в, однако этот препарат не подходит для поддерживающей терапии и может назначаться как своеобразный «мостик» до тех пор, пока не проявится активность азатиоприна. При тяжелом течении заболевания и неэффективности других препаратов может назначаться метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (максимально 25 мг) п/к 1 раз в неделю или перорально по 5 мг через день, однако применение препарата ограничено в связи со значительным количеством побочных эффектов. Имеются сообщения об эффективности такролимуса в виде мази при местном применении у детей с поражениями полости рта и перианальной области, рефрактерными к другим препаратам.

Альтернативным методом лечения больных, рефрактерных к стандартной терапии, является использование антицитокиновых препаратов. из которых в клинической практике на сегодняшний день применяется инфликсимаб (Ремикейд). Инфликсимаб официально разрешен к применению у детей с болезнью Крона с 6-летнего возраста. В состав препарата входят химерные моноклональные антитела к ФНО-а (содержит 25% мышинового и 75% человеческого IgG1). Инфликсимаб блокирует мембраносвязанный и свободный ФНО-а, усиливает синтез гена апоптоза Bcl-2 и апоптоз активированных Т-лимфоцитов, опосредованно снижает синтез Т-хелперов типа 1 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, интерферон-γ).

В связи со значительным количеством побочных эффектов для назначения препарата имеются строгие показания. Это индукция ремиссии при тяжелом или среднетяжелом течении болезни Крона, рефрактерность к глюкокортикоидам и тиопуринам, формирование свищей, обострение заболевания на фоне терапии глюкокортикоидами и тиопуринами, резистентные к стандартной терапии внекишечные проявления, а также поддержание ремиссии, индуцированной инфликсимабом. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с симптомами обструкции.

Инфликсимаб обладает пролонгированным действием, при неосложненной стероидорезистентной форме болезни Крона для индукции ремиссии иногда достаточно одной в/в инфузии из расчета 5 мг/кг/сут. При неэффективности однократной инфузии или свищевой форме болезни Крона препарат вводят в индукционном режиме по схеме 0-2-6-я неделя (3 инъекции с интервалом 2 и 4 нед.) в дозе 5 мг/кг/сут. в/в в течение 2 ч с последующей поддерживающей терапией (повторные инфузии препарата в той же дозе каждые 8 недель 6-8 инфузии в год). Рекомендуется проводить терапию инфликсимабом совместно с тиопуринами при их переносимости, чтобы подавить формирование антител к

инфликсимабу, которые могут снизить его эффективность и увеличить частоту побочных эффектов. У некоторых пациентов для достижения эффекта может потребоваться повышение дозы препарата до 10 мг/кг/сут. При отсутствии эффекта от терапии в течение 10 нед. дальнейшее использование препарата не рекомендуется (консенсус ЕССО, 2004).

Побочными эффектами при применении инфликсимаба могут быть: инфузионные реакции (в течение 2 ч в процессе или вскоре после окончания инфузии), анафилактические реакции, боль и тугоподвижность в суставах, лихорадка, миалгии, инфекционные осложнения (в том числе абсцессы, сепсис), сердечная недостаточность, обострение или развитие активного туберкулеза, повышается риск лимфопролиферативных заболеваний (лимфомы).

Абсолютными противопоказаниями к назначению препарата являются наличие активной инфекции (абсцесс), инфицирование туберкулезом, ретробульбарный неврит, тяжелые инфузионные реакции в анамнезе, злокачественное заболевание в анамнезе. Перед назначением антицитокиновой терапии больной должен быть обследован для исключения туберкулеза, в последующем при проведении терапии рентгенологический контроль легких проводят каждые 6 месяцев.

Основные препараты, используемые в терапии ХВЗК, с указанием уровня их преимущественного действия представлены в таблице 1.7.

На сегодняшний день предпочтительной считают step-up терапию: при легких и среднетяжелых формах заболевания начинают с назначения препаратов 5-АСК, при недостаточной эффективности аminosалицилатов к терапии добавляют метронидазол. При отсутствии адекватного терапевтического ответа больного переводят на глюкокортикоиды, при этом в многочисленных исследованиях показано, что сочетанная терапия препаратами 5-АСК и глюкокортикоидами не имеет особых преимуществ перед монотерапией глюкокортикоидами. В случае рефрактерности к стероидам (гормонорезистентность или гормонозависимость) используют цитостатики (тиопурины). При тяжелом течении заболевания и низкой эффективности терапии, развитии системных проявлений и осложнений рекомендуют назначение биологической терапии антицитокиновых препаратов. Следует учитывать, что в связи с высоким процентом развития стероидозависимых форм и изначально более тяжелым течением ХВЗК у детей глюкокортикоиды для поддерживающей терапии использовать не рекомендуется.

Таблица 7

**Лекарственные препараты для системного лечения ХВЗК**  
(BehrensR.et al., 2008)

<b>Лекарственный препарат</b>	<b>Торговое название</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Место действия</b>
5-аминосалициловая	Салофальк. Клаверсал, Олсалазин	Перорально	Дистальные отделы подвздошной кишки, толстая кишка

кислота (месалазин)	Асаколитин		Дистальные отделы подвздошной кишки, толстая кишка
	Пентаса		Тонкая и толстая кишка
	Дипентум		Дистальные отделы подвздошной кишки, толстая кишка
Сульфасалазин	Азульфидин, КолоПлеон, ПлеонРА, Сульфасалазин	Перорально	Толстая кишка
Глюкокортикоиды	Преднизолон, Преднизолон, Метилпреднизолон	В/в или перорально	Системное действие
Будесонид	Буденофальк, Энторг	Перорально	От подвздошной кишки до восходящей ободочной кишки
Метронидазол	Трихопол, Метронидазол, Фазижин	Перорально	Системное действие
Азатиоприн 6-меркаптопурин	Азафальк, Азатиоприн. Азамедак, Азатиодура, Имурек, Пури-Нтол	Перорально	Системное действие
Циклоспорин А	Сандиммун. Сандиммун Неорал/Опторал и др.	В/в или перорально	Системное действие
Такролимус	Програф	В/в или перорально	Системное действие
Метотрексат	Метотрексат-Тсва. Метотрексат-Эбеве, Зексат, Трексан. Методжект	В/м или перорально	Системное действие
Антитела к ФНО-а	Ремикейд, Инфликсимаб	В/в	Системное действие

В то же время действие азатиоприна (6-меркаптопурина) начинает проявляться лишь через 2-4 мес. (иногда до 6 мес.) после начала приема. Поэтому целесообразным считается одновременное назначение глюкокортикоидов и азатиоприна с постепенной отменой глюкокортикоидов в течение 8-12 нед. под «прикрытием» тиопуринов и последующим продолжением приема азатиоприна с целью поддерживающей терапии.

К дополнительным видам лечения относят применение антибиотиков (метронидазол - 15-20 мг/кг/сут. до 2 нед., ципрофлоксацин - детям| старше 12 лет, рифаксимин - Альфа Нормикс 20 мг/кг, а также другие ингибиторы широкого спектра действия) при тяжелых формах, опасности инфекционных осложнений, риске перфорации и формирования токсического мегаколона, наличии перианальных свищей; вяжущих и антидиарейных средств (фитопрепараты, энтеросорбенты); ферментов; препаратов витаминов (особенно жирорастворимых - А, D, В) и микроэлементов. Наличие остеопении или остеопороза является основанием для назначения препаратов кальция в дозе более 1 г/сут. и фосфатов, а также производных кальцитонина. По показаниям при доказанном дефиците назначают препараты железа и фолиевой кислоты.

Применение энтеральных препаратов железа может привести к развитию или нарастанию диареи. Использование антидиарейных препаратов (лоперамид) опасно, так как повышает риск формирования токсического мегаколона. Возможно применение лоперамида (Имодиума) только у детей старше 6 лет при неосложненных формах по 1 табл. однократно, повторный прием не ранее следующей дефекации. Пробиотики у больных ХВЗК могут использоваться крайне осторожно, только в период ремиссии в связи с риском дополнительной сенсibilизации и провокации обострения. Эффективность применения пробиотиков в период ремиссии доказана только в отношении штамма *E. coli* Nissle (Мутафлор). Есть данные, свидетельствующие в пользу эффективности препаратов рыбьего жира в комплексе противорецидивной терапии болезни Крона.

У пациентов с наличием холестаза, формированием ПСХ необходимо назначение препаратов урсодеоксихолевой кислоты (Урсофальк, Урсосан) в высоких дозах (до 20 мг/кг/сут.) постоянно, гепатопротекторов. В терапии ПСХ используют также эндоскопические методы лечения (агентирование, баллонная дилатация протоков).

Имеются сообщения об эффективности у больных НЯК гемосорбции, лимфоцитафереза, лимфоплазмасорбции, гипербарической оксигенации, однако эти данные противоречивы.

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение при НЯК субтотальная колэктомия - по сути, служит радикальным методом лечения заболевания, однако необходимо учитывать как последствия самой операции, так и значительное снижение качества жизни и социальную дезадаптацию пациента. Абсолютные показания к операции при НЯК: перфорация толстой кишки, массивное кишечное кровотечение, малигнизация, токсический мегаколон при неэффективности консервативной терапии в течение 12-24 ч.

Относительные показания: резистентность НЯК с выраженными клиническими проявлениями ко всем видам консервативной терапии, дисплазия слизистой оболочки толстой кишки при длительном анамнезе заболевания (более 20 лет), задержка роста, внекишечные проявления, резистентные к терапии. В хирургическом лечении нуждается 10-20% больных с тяжелой атакой НЯК.

При болезни Крона хирургическое лечение не ведет к выздоровлению пациентов и применяется только для лечения осложнений, не подлежащих консервативной терапии. Абсолютные показания к хирургическому лечению при болезни Крона: перфорация кишки, перитонит, абсцесс, кишечная непроходимость, массивное кишечное кровотечение, токсический мегаколон при неэффективности консервативной терапии в течение 12-24 ч, вовлечение в процесс мочевых путей (кишечно-пузырные свищи, компрессия мочеточника).

Относительные показания: свищи, хроническая частичная кишечная непроходимость, инфильтрат в брюшной полости.

Избирательное хирургическое лечение показано детям с задержкой роста, находящимся в препубертатном периоде, при локальной, резистентной к терапии стриктурирующей форме болезни Крона с локализацией поражения в илеоцекальной области.

**Лечебная тактика при различных формах ХВЗК.** Лечебная тактика при ХВЗК зависит от степени активности, протяженности и локализации патологического процесса. Лечение больных с ХВЗК в фазе обострения проводят в стационаре.

Лечебная тактика при болезни Крона:

- Болезнь Крона легкой степени тяжести, локализованная форма (илеит, илеоколит). Терапию начинают с назначения препаратов 5-АСК (месалазин), при недостаточной эффективности топические глюкокортикоиды (будесонид). При локализации поражения в тонкой кишке для начальной терапии используется препарат 5-АСК Пентаса.
- Болезнь Крона умеренной степени тяжести. В качестве первичной терапии назначают глюкокортикоиды (системные или топические при илеоцекальной локализации) в сочетании с нутриционной поддержкой (зондовое питание), при недостаточной эффективности, рецидиве тиопурины (азатиоприн). Поддерживающую терапию проводят азатиоприном, иногда в сочетании с препаратами 5-АСК. Для индукции ремиссии при первичном заболевании, независимо от локализации поражения, полное зондовое питание считается более предпочтительным, чем терапия глюкокортикоидами, из-за отсутствия побочных эффектов и благоприятного влияния на рост детей. При этом не доказана более высокая эффективность элементных (или олигомерных) формул по сравнению с полимерными. Следует учитывать, что нутриционное лечение более эффективно при первой атаке заболевания (эффективность до 80%), чем при обострении (рекомендации ЕССО, 2004).
- Болезнь Крона, тяжелая форма. Назначают системные глюкокортикоиды (в том числе парентерально) в сочетании с тиопуринами (азатиоприн или б-меркаптопурин, при непереносимости - меготрексат), поддерживающая терапия - азатиоприн. При риске инфекционных осложнений к терапии добавляют антибиотики широкого спектра действия. В случае стероидорезистентности назначают метотрексат (курс - 12-16 нед.) или инфликсимаб, который рекомендуется также при свищевой форме.

- Болезнь Крона пищевода или гастродуоденальная локализация. В соответствии с рекомендациями ЕССО, для индукции ремиссии целесообразно назначение ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$  -АТФазы в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном. При резистентных формах в качестве альтернативной терапии рекомендовано применение инфликсимаба, при симптомах обструкции - бужирование или хирургическое лечение.

Лечебная тактика при НЯК:

- НЯК легкой или умеренной степени активности. Терапию начинают с назначения препаратов 5-АСК: при дистальных формах (проктит, проктосигмоидит) используют ректальные суппозитории, при левостороннем колите - пероральные формы препаратов 5-АСК в сочетании с ректальными клизмами (пенной). При недостаточной эффективности для индукции ремиссии рекомендуют назначение системных глюкокортикоидов, при дистальных формах НЯК глюкокортикоидов в виде ректальных суппозиторий (10-30 мг/сут.) или клизм (с гидрокортизоном), возможно назначение ректальных клизм с будесонидом. В отдельных случаях не исключена эффективность перорального приема будесонида.
- НЯК с высокой степенью активности (тяжелая форма), распространенный колит. Терапию начинают с парентерального применения системных глюкокортикоидов в повышенных дозах в течение 5-7 дней с последующим переходом на энтеральные формы и постепенной отменой в течение 3 мес. При лихорадке дополнительно назначают антибиотики (цефалоспорины, ципрофлоксацин), метронидазол. Если заболевание развивается молниеносно, го может быть использована пульс-терапия большими дозами метилпреднизолона из расчета 5-8 или 10-12 мг/кг и более в/в капельно в течение 1-3-5 дней.

В ряде случаев при отсутствии клинического эффекта от парентерального введения глюкокортикоидов следует рассмотреть вопрос о назначении циклоспорина на короткий срок или инфликсимаба. При стероидзависимых формах дозу глюкокортикоидов снижают на фоне назначения азатиоприна (6-меркаптопурина). Для поддерживающей терапии используют азатиоприн (6-меркаптопурин). В отдельных случаях при распространенной форме возможно назначение пероральных препаратов 5-АСК в сочетании с системными глюкокортикоидами и последующей поддерживающей терапией препаратами 5-АСК без снижения первоначальной дозы. Необходим контроль картины крови в начале терапии (первые 3 месяца)- еженедельно, в последующем - ежемесячно, тщательный клинический и биохимический (ферменты печени, поджелудочной железы) контроль.

**Профилактика.** Методы первичной профилактики ХВЗК не разработаны. Задача профилактических мероприятий - предотвращение рецидивов и осложнений. Больные должны наблюдаться гастроэнтерологом с постоянным контролем и коррекцией поддерживающей базисной терапии, своевременным подбором симптоматических средств, нутриционной поддержки. Необходим динамический лабораторный контроль маркеров воспалительной активности, уровня фекального кальпротектина, показателей функции печени и почек. С

целью предотвращения уролитиаза целесообразны снижение в рационе продуктов, содержащих оксалаты, дотация препаратов кальция. Показано динамическое УЗИ органов брюшной полости и почек. Больные с длительным течением НЯК составляют группу риска по развитию колоректального рака, в связи с чем в этой группе пациентов должен проводиться эндоскопический и рентгенологический контроль толстой кишки 1 раз в год.

**Прогноз.** При ХВЗК прогноз всегда серьезный, зависит от формы заболевания, адекватности и комплексности терапии. Дополнительным показателем адекватности терапии у детей являются соответствующие возрасту темпы роста и пубертатного развития. При тяжелом и фульминантном течении, развитии осложнений прогноз неблагоприятный.

### **Экссудативная энтеропатия**

**Экссудативная энтеропатия** - это синдром, характеризующийся повышенной потерей белков плазмы крови в ЖКТ с развитием белкового дефицита и других метаболических расстройств.

Синонимы: идиопатическая кишечная лимфангиэктазия, болезнь Вальдмана, генерализованная лимфопатия, вторичная экссудативная энтеропатия.

**Эпидемиология.** Встречается редко.

**Классификация.** Выделяют первичную (врожденную) и вторичную (приобретенную) экссудативную энтеропатию. В диагнозе указывают **тяжесть**, течение (транзиторное или хроническое), период заболевания.

**Этиология.** Первичная экссудативная энтеропатия является следствием врожденной аномалии развития лимфатических сосудов кишки (1-й тип. идиопатическая кишечная лимфангиэктазия, болезнь Вальдмана) и при генерализованной лимфопатии (2-й тип). Предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования.

Вторичная (приобретенная) экссудативная энтеропатия встречается значительно чаще. Синдром экссудативной энтеропатии может развиваться при различных патологических процессах, протекающих с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника, целиакии, муковисцидозе, болезни Уиппла, болезни Крона, пищевой аллергии, аутоиммунной энтеропатии, дефиците маннозофосфатазы, ретроперитонеальном фиброзе, опухолях тонкой кишки и брыжейки, мальротации, семейных полипозах, болезни Гиршпрунга, лимфогранулематозе, лучевых поражениях, саркоме Капоши, карциноидном синдроме, синдроме Золлингера-Эллисона, агаммаглобулинемии.

В редких случаях потерю белка через ЖКТ наблюдают при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, протекающих с повышением центрального венозного давления (констриктивный перикардит, стеноз ствола легочной артерии, пороки трехстворчатого клапана, тромбоз нижней полой вены).

Изъязвления слизистой оболочки кишечника при дизентерии, сальмонеллезе, амёбназе, туберкулезе, НЯК также могут сопровождаться потерей белка.

**Патогенез.** Больные теряют с калом белки плазмы, ряд пищеварительных ферментов, ингибиторов ферментов, кальций и другие вещества. Потеря белка происходит как за счет разрыва расширенных лимфатических сосудов (при кишечной лимфангиэктазии), так и за счет ускоренного отторжения поверхностною эпителия и усиления экссудации плазмы из интактных капилляров, что может быть обусловлено низким коллоидно-осмотическим и/или высоким венозным давлением. Высокомолекулярные белки плазмы, попав в просвет кишечника, расщепляются кишечной микрофлорой на осмотически активные частицы, удерживающие воду и обуславливающие появление диареи. Выход в просвет кишки лимфы, содержащей уже абсорбированные жиры, усугубляет диарею и стеаторею. При значительной потере белка развивается гипопротейнемия и периферические отеки. Потеря белка имеет неселективный характер. Наряду с низкомолекулярными альбуминами теряются высокомолекулярные иммуноглобулины, что приводит к вторичному иммунодефициту. Учитывая благоприятные условия для микробной контаминации и усиленного роста микрофлоры в полости тонкой кишки, на фоне вторичного иммунодефицита возникает угроза внекишечной транслокации бактерий с развитием кишечного сепсиса.

**Клиническая картина.** Первичная экссудативная энтеропатия у ребенка может развиваться как в раннем, так и в старшем возрасте. Клинические проявления и степень тяжести заболевания зависят от причины и протяженности поражения тонкой кишки. При сегментарной кишечной лимфангиэктазии заболевание может протекать без явных клинических симптомов, а само расширение лимфатических сосудов может быть случайной эндоскопической находкой.

При обширном поражении с первых месяцев жизни у больного отмечают сниженный аппетит, иногда рвоту, диарею и стеаторею. Быстро прогрессирует гипотрофия, появляются мышечная гипотония и периферические отеки, которые могут локализоваться на лице, конечностях, промежности, пояснице; иногда возникает асцит. Происходит задержка физического развития. На фоне формирующейся гипокальциемии могут возникать судорожные состояния.

**Диагностика.** Лабораторная диагностика. Повышенную потерю белка через кишечную стенку можно подтвердить с помощью нескольких методов:

- пробы с трихлоруксусным железом (синее окрашивание кала);
- пробы Трибуле (просветление надосадочной жидкости при смешивании кала с насыщенным раствором сулемы);
- определения потери альбумина, меченного  $^{51}\text{Сг}$ , с калом (в норме выделяется не более 1% от введенной дозы в сутки);
- определения  $\alpha$ -антитрипсина в кале (он не подвергается деградации протеазами ЖКТ).

В крови выявляют лейкопению, гипопротсинемию, гипохолестеринемию, гипокальциемию, понижение уровня основных классов иммуноглобулинов; в моче - протеинурию; в копрограмме - повышение содержания нейтрального жира и жирных кислот. При посеве кала обычно выявляют рост представителей условно-патогенной кишечной микрофлоры.

Инструментальная диагностика. С целью уточнения причины экссудативной энтеропатии показано эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта и кишечника. Макроскопически лимфоэктазы выглядят как белые мелкие гранулы или белесоватые пятна на слизистой оболочке тонкой кишки. Поражение может быть диффузным или локальным. При морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки кишечника в ворсинках тонкой кишки обнаруживают крупные деформирующие полости, содержащие иногда эозинофильные массы. При электронной микроскопии в них находят значительное количество хиломикронов и преципитированных белков лимфы. В периэндотелиальной области лимфатических сосудов встречаются многочисленные фибриллы. Хиломикроны находят в пиноцитозных пузырьках эндотелиальных клеток.

При отсутствии эндоскопических изменений необходимо провести рентгенологическое исследование тонкой кишки. Для исключения забрюшинной локализации патологии показана КТ, в редких случаях ангиография или лимфография. При лимфографии часто выявляют гипоплазию периферических отделов лимфатической системы и видимый стаз в забрюшинных сосудах.

При подозрении на патологию сердечно-сосудистой системы необходимо провести ЭКГ, эхокардиографию.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальную диагностику проводят между первичной экссудативной энтеропатией и вторичным поражением, обусловленным различными заболеваниями. Исключают нефротический синдром.

**Пример формулировки диагноза.** Идиопатическая кишечная лимфангиэктазия, средней степени тяжести, хроническое течение, обострение.

**Лечение.** Лечение экссудативной энтеропатии определяется тем патологическим процессом, который послужил причиной ее развития. При первичной кишечной лимфангиэктазии назначают энтеральное искусственное питание смесями, содержащими среднецепочечные триглицериды, которые всасываются, минуя лимфатическую систему (см. также габл. 1.8). Показаны назначение растительных и ограничение животных жиров, а также витаминов. Иногда назначают глюкокортикоиды. В лечении отечного синдрома наиболее эффективен антагонист альдостерона - спиронолактон (Верошпирон). Применение плазмы и альбумина дает кратковременный эффект.

В случае присоединения интеркуррентных инфекционных заболеваний оправдана иммунозаместительная терапия препаратами иммуноглобулинов. В случае сегментарного поражения тонкой кишки возможно оперативное лечение. Хирургические методы лечения необходимы также в случаях, когда возникновение экссудативной энтеропатии обусловлено опухолями, полипами ЖКТ, сердечно-сосудистой патологией.

**Прогноз** зависит от причины и степени тяжести экссудативной энтеропатии, а также от сформировавшихся вторичных осложнений (энтероколит, перитонит, болезнь Крона), сопутствующей патологии печени и поджелудочной железы, наличия системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, возраста пациента, длительности парентерального питания. У пациентов с

синдромом короткой кишки значительно снижено качество жизни. При субтотальной резекции тонкой кишки прогноз серьезный.

### **Антибиотик-ассоциированная диарея**

**Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)** - это три или более эпизодов появления жидкого стула в течение двух или более последовательных **дней**, развившихся на фоне начала антибактериальной терапии и вплоть до **4-**недельного срока после отмены антибиотиков.

**Эпидемиология.** Среди детей, получавших через рот антибиотики широкого спектра действия, частота регистрации диареи превышает 11%, достигая в отдельных наблюдениях 62%. Чаще всего ААД наблюдается у новорожденных и детей до 5 лет, что вероятно связано с процессом становления микрофлоры кишечника. Частота развития ААД составляет 10-25% при назначении ампициллина и клиндамицина, 15- 20%- при назначении цефиксима, 5-10%- при назначении амоксициллина клавуланата, 2- 5%- при назначении цефалоспоринов или макролидов, 1-2% при назначении фторхинолонов, менее 1% - при назначении триметоприма/сульфаметоксазола. Среди причин развития ААД лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, но ее развитие возможно и при парентеральном назначении.

**Классификация.** Выделяют идиопатическую форму ААД и псевдомембранозный колит.

**Этнология.** ААД может быть неинфекционной и инфекционной этиологии. В 75-80% случаев встречается неинфекционная, или идиопатическая. ААД. Инфекционная ААД встречается у 3-30% лиц, получающих антибиотики. Одним из часто встречающихся микроорганизмов, ассоциированных с ААД, является *Clostridium difficile*. *C. Difficile* облигатная анаэробная грамположительная спорообразующая бактерия, обладающая устойчивостью к большинству антибиотиков. *C.difficile* в просвете кишечника продуцирует 4 токсина. Энтеротоксины А и В играют основную роль в развитии изменений со стороны кишечника. Частота бессимптомного носительства *C.difficile* у новорожденных составляет 50%, среди взрослого населения - 3 15%, при этом его популяция в составе нормальной микрофлоры кишечника взрослого человека не превышает 0,01-0,001%. Она возрастает (до 15-40%) при приеме антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C.difficile*(клиндамицин, ампициллин, цефалоспорины). Некоторые штаммы *C.difficile* не содержат гена, продуцирующего токсин, поэтому не вызывают колит. Возбудитель может передаваться от других пациентов, обслуживающим персоналом, через перчатки и т.д. Инфекция, вызываемая *C. difficile*, нозокомиальная. Поражения кишечника, обусловленные *C. difficile*, возникают у большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении, а также при нарушении состава эндогенной микрофлоры и снижении ее колонизационной резистентности. Диарея, обусловленная инфекцией *C. difficile*, может развиваться и в отсутствие антибиотикотерапии, при условии нарушения

нормального биоценоза кишечника при кишечной непроходимости различного генеза; на фоне ХВЗК (НЯК и болезни Крона), стафилококковой инфекции; при врожденных и при обретенных иммунодефицитах; после операций на органах брюшной полости. Причиной ААД могут быть и другие микроорганизмы. Уменьшение численности нормальной микрофлоры приводит к избыточному росту условно-патогенной флоры. Наиболее часто встречаются *Klebsiella oxytota*, *Escherichia coli* 0157:H7, устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus*, протей, энтерококки. Возможным этиологическим фактором может быть *Clostridium perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, дрожжевые грибы.

**Патогенез.** Неинфекционная ААД является результатом влияния ряда антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. При назначении антибиотиков, содержащих в своем составе клавулановую кислоту, диарея развивается за счет стимуляции двигательной активности кишечника (диарея носит характер гиперкинетической). При назначении цефоперазона и цефиксима развитие диареи связано с неполным всасыванием этих антибиотиков из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи), кроме того, они могут приводить к билиарной недостаточности, мальдигестии и усиливают кишечную перистальтику. 14-членные макролиды стимулируют выделение мотилина и вызывают диарею. Неомицин и тетрациклин оказывают энтеротоксическое действие. Одним из механизмов формирования диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков является нарушение состава нормальной микрофлоры кишечника. В результате чего подавляется рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры и стимулируется рост энтеробактерий в кишечнике. Нарушение метаболической активности облигатной микрофлоры и количественный ее дефицит сопровождаются нарушением переваривания углеводов, что обуславливает развитие осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. Нарушение состава кишечной микрофлоры сопровождается изменением энтерогепатической рециркуляции желчных кислот, в результате чего повышенное количество деконъюгированных желчных кислот поступает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды (развивается секреторная диарея). Диарея, обусловленная *C. difficile*, как правило, связана с применением антибиотиков, которые приводят к резкому снижению количества нетоксигенных клостридий и способствуют размножению условно-патогенного микроорганизма *C. difficile*. ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. Токсин А обладает просекреторным и провоспалительным действием, токсин В оказывает цитотоксическое и повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки. Это сопровождается дезагрегацией актина и нарушением межклеточных контактов. Провоспалительное и дезагрегирующее действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. У 35% больных псевдомембранозным колитом локализация воспалительных изменений ограничена толстой кишкой, в остальных случаях в патологический процесс вовлекается и тонкая кишка. Преимущественное поражение толстой кишки объясняется местом обитания анаэробных клостридий.

Клиническая картина. Идиопатическая ААД развивается на фоне приема лекарственного средства. Характерно нерезко выраженное послабление стула в течение 1-3 сут. без патологических примесей, нет признаков интоксикации и лихорадки. Отсутствуют воспалительные изменения в крови (лейкоцитоз, увеличение СОЭ). При эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не выявляются. Идиопатическая ААД не приводит к развитию осложнений.

Клинические проявления инфекционной формы ААД развиваются чаще с 4-го по 9-й день, минимальный срок - через несколько часов после приема антибиотиков. Ранним признаком заболевания являются чувство абдоминального дискомфорта или боли в животе схваткообразного или постоянного характера, возможны тенезмы, вздутие живота, рвота, тошнота. Характерна обильная водянистая диарея. Как правило, наблюдаются лихорадка (до 38,5-40°C), недомогание, озноб. В крови выявляются нейтрофильный лейкоцитоз (гиперлейкоцитоз) и гипоальбуминемия. Колит более всего выражен в прямой кишке и дистальных отделах ободочной кишки, но может локализоваться и в правых отделах толстой кишки. В результате тяжелого течения ААД может развиваться фульминантный колит с кишечной непроходимостью. В этом случае диарея отсутствует, что затрудняет диагностику ААД.

Основным методом диагностики фульминантного колита является КТ. При ААД, вызываемых *E. coli* 0157:H7, формируется правосторонний колит. В случае прогрессирования инфекционной формы ААД возникает тяжелое состояние, сопровождающееся глубоким поражением стенки кишки, псевдомембранозный колит. Клиника псевдомембранозного колита характеризуется тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой, болями в животе, снижением АД, появлением периферических отеков. Характерна обильная водянистая диарея (с частотой стула до 15-30 раз в сутки). В испражнениях много слизи, нередко с примесью крови, гноя. В тяжелых случаях заболевание протекает бурно, напоминая картину острого живота. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, в отдельных случаях развивается лейкомоидная реакция, обусловленная влиянием токсина *A. C. difficile*. При выраженной экссудации и значительной потере белка с калом появляются гипоальбуминемия и отеки. Возможно развитие реактивного полиартрита с вовлечением крупных суставов.

Осложнения псевдомембранозного колита включают: дегидратацию и электролитные нарушения, развитие гиповолемического шока, токсический мегаколон, гипоальбуминемия и отеки вплоть до анасарки. К редким осложнениям относятся перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, развитие перитонита, сепсиса.

**Диагностика.** Диагноз псевдомембранозного колита базируется на 4 основных признаках:

- возникновение диареи после приема антибиотиков;
- выявление характерных макроскопических изменений толстой кишки;
- своеобразная микроскопическая картина;
- доказательство этиологической роли *C.difficile*.

Для диагностики используются инструментальные исследования колоноскопия и КТ.

Колоноскопия позволяет выявить специфические макроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки (в первую очередь прямой и сигмовидной): наличие псевдомембран, состоящих из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином. Псевдомембраны на слизистой оболочке кишки обнаруживают при среднетяжелых и тяжелых формах псевдомембранозного колита, они имеют вид желтовато-белых бляшек, мягких, но плотно связанных с подлежащими тканями, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, на слегка приподнятом основании, выступающих в просвет кишки. На месте отторгающихся мембран могут обнаруживаться язвы. Слизистая оболочка между мембранами отечна, но не изъязвлена. При микроскопическом исследовании определяется, что псевдомембрана содержит некротизированный эпителий, обильный клеточный инфильтрат и слизь. В мембране происходит размножение микроорганизмов. При более легких формах заболевания изменения слизистой могут ограничиваться лишь развитием катаральных явлений в виде полнокровия и отека слизистой оболочки, ее зернистости.

При КТ можно выявить утолщение стенки толстой кишки, наличие воспалительного выпота в брюшной полости.

Лабораторная диагностика. Для диагностики этиологической роли *C. difficile* используют ИФА с целью выявления токсина А или токсинов А и В. Прямой фекальный тест на цитотоксин позволяет проводить количественную оценку цитотоксичности культур клеток, однако частота обнаружения токсина в кале не превышает 15%. Получение копрокультуры *C. difficile* и ПЦР являются высокоспецифичными, но технически сложными и дорогими исследованиями.

**Дифференциальный диагноз** проводят с ХВЗК, инфекционными диареями различного генеза, лимфопролиферативными заболеваниями (при наличии выраженных гематологических изменений).

**Лечение.** Основной принцип терапии идиопатической ААД отмена антибактериального препарата как при инфекционной, так и при идиопатической форме.

Необходимы устранение дегидратации и коррекция нарушений электролитного обмена. Для патогенетической терапии ААД используют энтеросорбенты (диосмектит, энтеросгель, препараты лигнина и др.). При лечении ААД, связанной с *C. difficile*, эффективны ванкомицин в дозе 40-60 мг/кг/сут., рифаксимин (Альфа Нормикс) в дозе 20 мг/кг/сут., метронидазол (20 мг/кг/сут.) курсом 7-14 дней, в ряде случаев эффективен энтерол (*Saccharomyces boulardii*). Имеются данные об эффективности больших доз пре- и пробиотиков. Лечение пробиотиками начинают после курса антиклостридиальной терапии и продолжают до 3 мес. При неэффективности терапии и угрозе перфорации кишечника показано хирургическое лечение.

**Профилактика.** Основные методы профилактики: назначать антибиотики строго по показаниям; избегать комбинации антибиотиков, создающих большой

риск развития ААД и псевдомембранозного колита; осторожно назначать антибиотики широкого спектра действия; соблюдать правила гигиены.

**Прогноз.** При псевдомембранозном колите прогноз серьезный. Хотя в большинстве случаев наступает выздоровление, иногда может быть летальный исход.

## Тесты

1. У ребенка неспецифический язвенный колит. Наиболее информативными методами исследования для подтверждения являются:
  - A. УЗИ органов брюшной полости
  - B. ирригоскопия, ирригография
  - C. дуоденальное и желудочное зондирование
  - D. ЭГДФС
  - E. обзорная рентгенография
  
2. Функцию расщепления и всасывания углеводов в кишечнике определяют с помощью:
  - A. нагрузочных проб
  - B. копрограммы
  - C. определение уровня глюкозы в крови натощак
  - D. дуоденальное зондирование с определением уровня ферментов
  - E. определение панкреатических ферментов в крови и моче
  
3. Болезнь Крона – это?
  - A. Гранулематозно-язвенное поражение кишечника, чаще терминальный илеит
  - B. Удлинение сигмовидной кишки
  - C. Внедрение одной части кишки в другую
  - D. Расширение всей или части ободочной кишки в другую
  - E. Язвенно – некротический процесс в толстом кишечнике
  
4. Какова этиология неспецифического язвенного колита
  - A. Не известна
  - B. Инфекционная
  - C. Паразитарная
  - D. Нарушение иннервации
  - E. Инфекционно – аллергическая
  
5. Какой симптом является наиболее характерным клиническим признаком неспецифического язвенного колита ?
  - A. Частые кровянистые испражнения.
  - B. Разлитая боль в животе.
  - C. Жидкий стул.
  - D. Запоры.
  - E. Боли в суставах.
  
6. Характерным ректоскопическим признаком неспецифического язвенного колита в неактивной фазе является?
  - A. Стертость сосудистого рисунка.
  - B. Произвольная кровоточивость слизистой оболочки.

- C. Наличие изъязвлений.
- D. Контактные кровотечения.
- E. Наличие фибринозного налёта.

7. Стеаторея за счет жирных кислот характерна для:

- A. целиакии
- B. дизентерии
- C. неспецифического язвенного колита
- D. муковисцидоза
- E. врожденной короткой кишки

8. Осложнениями при тяжелой форме неспецифического язвенного колита являются:

- A. токсическая дилатация толстой кишки, кишечное кровотечение, перфорация толстокишечных язв
- B. инвагинация
- C. гипертензия
- D. выпадение прямой кишки
- E. острый аппендицит

9. Неспецифический язвенный колит необходимо дифференцировать с:

- A. все перечисленные
- B. амебиазом
- C. дизентерией
- D. дивертикулум Меккеля
- E. болезнью Крона

10. Креаторея -это :

- A. Наличие непереваренных мышечных волокон в кале.
- B. Наличие амилазы в крови .
- C. Наличие диастазы в моче.
- D. Наличие крахмала в кале.

11. Микроскопическое исследование испражнений дает представление о

- A. Все ответы верны
- B. О переваривающей способности кишечника
- C. О функциональном состоянии слизистой оболочки кишки
- D. О наличии гельминтов
- E. О наличии простейших

12. Ректороманоскопия показана при

- A. Все ответы верны

- В. При подозрении на злокачественные и доброкачественные новообразования в нижнем отделе толстого кишечника
- С. При хронических воспалительных процессах
- Д. При эрозивных и язвенных поражениях слизистой оболочки
- Е. Длительных поносах и наличии в испражнениях большого количества слизи

13. Какой стол назначается при неспецифическом язвенном колите?

- А. – 4
- В. - 5
- С. – 7
- Д. – 10
- Е. – 2

14. С каким заболеванием необходимо дифференцировать НЯК

- А. бактериальная дизентерия, болезнь Крона
- В. муковидоз кишечная форма
- С. Панкреатит
- Д. язвенная болезнь
- Е. все перечисленные

15. Для какого заболевания характерно: кровь в кале часто со слизью или слизистогнойные выделения, боли в животе, диарея, лихорадка, понижение аппетита, похудание, лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия

- А. НЯК
- В. дизентерия
- С. болезнь Крона
- Д. полипоз
- Е. болезнь Шенлейн – Генрха

16. Суточная доза сульфасалазина при НЯК

- А. 1,0-6,0г
- В. 2-4
- С. 3-5
- Д. 1-3
- Е. 2-3

17. Какие степени тяжести имеет НЯК по клинико-морфологической характеристике

- А. легкое, средней тяжести, тяжелое
- В. острое, затяжное

- С. тяжелое, крайне тяжелое, летальное
- Д. легкое, затяжное

18. Какие антибиотики показаны для лечения НЯК:

- А. антибиотики не принимаются
- В. оксациллин
- С. кефзол
- Д. пенициллин
- Е. ампициллин

19. Каким осложнениям может привести НЯК

- А. Все перечисленные
- В. перитонит
- С. перфорация
- Д. кишечные кровотечения
- Е. токсическая дилатация

20. Сколько длится курс лечение салазопиридазином при НЯК легкой и средней тяжести

- А. 2-3 месяца
- В. 1-1,5 месяца
- С. 4-9 месяца
- Д. 3-5 месяца
- Е. 10-20 дней

21. Больной 10 лет поступил с жалобами крови в кале со слизью и слизисто гнойными выделениями, боли в животе, диарея, лихорадка, понижение аппетита, похудание, в анализе крови: лейкоцитоз, увеличение СОЭ, анемия. Ваш диагноз?

- А. неспецифический язвенный колит
- В. дизентерия
- С. муковисцидоз
- Д. целиакия
- Е. экссудативная энтеропатия

22. Период ремиссии при НЯК длится ...

- А. от 4 месяцев до 1 года
- В. 2-3 месяца
- С. 1 год
- Д. 1-4 года

Е. все ответы не верны.

23. Что такое контрастная рентгенография ЖКТ:

- А. определение состояния ЖКТ после приема бариевой смеси внутрь
- В. рентгенография после введения в вену верографина
- С. рентгенография после приема желчегонных препаратов
- Д. проба с нанесением кала на рентген. Пленку
- Е. рентгенография после введения контрастного вещества ретроградно через прямую кишку

24. Какое из перечисленных исследований не отражает функциональное состояние кишечника:

- А. УЗИ органов брюшной полости
- В. ирригоскопия, ирригография
- С. ретророманоскопия
- Д. аспирационная биопсия
- Е. рентгенопленочный тест

25. Признаками гипомоторной дискинезии толстой кишки являются все перечисленные, кроме:

- А. запоры
- Б. боли в животе
- В. Метеоризм
- Г. Ощущение распирания в животе
- Д. Симптомы полигиповитаминоза

26. О воспалительном процессе в толстой кишке свидетельствуют все перечисленные признаки, кроме:

- А. Чередование запора и поноса
- Б. Чувство неполного опорожнения кишечника
- В. Частый стул с большим количеством каловых масс
- Г. Пальпаторная болезненность по ходу толстой кишки
- Д. Непереносимость коровьего молока

27. Назовите ведущий симптом хронического неспецифического энтерита

- А. Тошнота
- Б. Отрыжка воздухом
- В. Расстройство стула
- Г. Метеоризм
- Д. Наличие нейтрального жира в копрограмме

28. Хронический колит чаще всего развивается в результате
- А. Несбалансированное питание
  - Б. Недостаток витаминов в пище
  - В. Нерегулярное питание
  - Г. Перенесенные кишечные инфекции
  - Д. Запоров
29. По какому из перечисленных признаков можно заподозрить неспецифический язвенный колит:
- А. Боли в животе
  - Б. Нарушение общего состояния
  - В. Повышение температуры
  - Д. Примесь крови в каловых массах
30. При преимущественном поражении тонкой кишки в копрограмме обнаруживаются все перечисленные, кроме
- А. Большое количество жирных кислот
  - Б. Мыла жирных кислот
  - В. Нейтральный жир
  - Г. Мышечные волокна
  - Д. Большое количество эритроцитов и лейкоцитов
31. После выписки из стационара ребенок с хроническим энтероколитом должен наблюдаться
- А. Ежемесячно
  - Б. 1 раз в 3 месяца
  - В. 1 раз в 6 месяцев
  - Г. 1 раз в год
32. Противорецидивное лечение после выписки из стационара больному с хроническим энтероколитом проводят:
- А. через 3 недели
  - Б. через 3 месяца
  - В. Через 6 месяцев
  - Г. Через 1 год
33. Из рациона больного с хроническим энтероколитом исключают все перечисленное, кроме
- А. Острые, соленные, копченые блюда

- Б. Жирные сорта рыбы, мяса
- В. Молоко
- Г. Сдобное тесто, пироги
- Д. Яблоки

34. Профилактические прививки ребенку с хроническим энтероколитом

- А. Противопоказаны в течение 6 месяцев после обострения
- Б. Противопоказаны в течение 1 года после обострения
- В. Проводятся согласно прививочному календарю
- Г. Постоянный медицинский отвод
- Д. Проводятся в период стойкой ремиссии

35. Что из перечисленного не относится к порокам развития кишечника

- А. Атрезия кишечника
- Б. Стеноз кишечника
- В. Кишечный инфантилизм
- Г. Дупликация кишечника
- Д. Мегаколон

36. Как часто встречается аномалия развития кишечника

- А. У 1 на 1000-1500 родившихся детей
- Б. У 1 на 1500-2000 родившихся детей
- В. У 1 на 2000-2500 родившихся детей
- Г. У 1 на 2500-3000 родившихся детей
- Д. У 1 на 3000-3500 родившихся детей

37. К тератогенным факторам пороков развития кишечника относятся все, кроме

- А. Вредные привычки у беременной
- Б. Ионизирующее излучение
- В. Инфекции
- Г. Метаболические нарушения
- Д. Дефицит жирорастворимых витаминов

38. С какими заболеваниями следует дифференцировать Болезнь Гиршпрунга

- А. Кишечная атрезия
- Б. Стеноз кишки
- В. Атрезия заднего прохода
- Г. Приобретенный мегаколон

Д. Все перечисленное

39. Что является основой лечения лактазной недостаточности

А. ферментотерапия

Б. хирургическое лечение

В. Пробиотики

Г. Диетотерапия

Д. Антибактериальная терапия

40. Какой отдел кишечника преимущественно страдает при целиакии

А. 12-перстная кишка

Б. 12-перстная и тощая кишка

В. Толстая кишка

Г. Тощая и толстая кишка

Д. Все отделы кишечника

### **Ситуационные задачи**

**1.** Ребенок 2 года. Со слов матери у ребенка была однократная рвота. Стул был до 8-10 раз в сутки с белыми комочками, с небольшой примесью слизи. Это началось после жирных блюд. Мама его перекормила.

Общее состояние страдает мало, аппетит снижен, язык немного обложен белым налетом. При пальпации ребенок беспокоен, после отхождения газов успокаивается.

В копрограмме много нейтрального жира, комочки непереваренного козеина, единичные лейкоциты.

1. Ваш предварительный диагноз

**2.** Ребенок 14 лет жалуются на боль в области пупка, в нижней части живота. Боли появляются через 2 ч после приёма пищи, усиливаются перед дефекацией, при беге, прыжках, езде на транспорте. В анамнезе раньше был неустойчивый стул, отмечается задержка роста, анемия, признаки гиповитаминоза.

1. Ваш предварительный диагноз.

2. Ваша тактика

3. Больной Мухамедов Р. 12 лет. Болеет в течение года. Из анамнеза: каждый месяц по 2 недели отмечается жидкий стул, малыми порциями с примесью крови и слизи до 12 раз в сутки; мучительные схваткообразные боли распространяющиеся по всему животу; тенезмы, температура 38,5 С. Объективно: снижение массы тела, отставание в физическом развитии, кожа и видимые слизистые бледное, сухие. Ректоскопия: - слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишок крупно зернистая, диффузно воспалена, гиперемирована, отечна, видны эрозии и язвы.

Ваш предварительный диагноз?

4. Ребенок Валиев А 10 лет. Заболевание началось исподволь, появилась примесь крови в виде отдельных сгустков в оформленном стуле. Стул 2-3 раза в сутки. 2 месяца назад отмечал приступы схваткообразных болей в левой половине живота, снижение аппетита. Отмечается бледность кожных покровов, пиодермия, субфебрильная температура. Эритроциты  $3,4 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 70 г/л, СОЭ 20 мм/час, анализ кала на патогенную флору отрицательный.

Ректоскопия: гиперемия, отечность слизистой оболочек сигмовидной и небольшие поверхностные язвы.

1. Поставьте предварительный диагноз?

2. Установите план лечения.

5. Больному 5 лет, боли в животе после еды, понос, кровь в стуле (редко), лихорадка, общее недомогание, снижение веса, анемия, афтозный стоматит, артрит, узловатая эритема. Общий анализ крови: эритроциты 4,0-4,5 млн; гемоглобин снижен в (N 110-120 гр%), лейкоциты повышены (в N 5000-8000); СОЭ ускоренное в N 2-12 мм/ч, общий белок снижен (в N 60-80).

**Ваш диагноз.**

6. Ребенок С. 7 лет. При эндоскопии отмечается афтозное и язвенное поражение на воспаленной слизистой кишечника, стенозирование.

Ваш предварительный диагноз?

## Литература

1. Александрова В.А. – Синдром хронической диареи у детей.- СПб.: МАПО, 2002.-52 с.
2. Барановский А.Ю., Щукина О.Б. – Болезнь Крона (диагностика и лечение): методич. рекомендации, - СПб.: Наука и техника, 2007-190 с.
3. Белоусова Е.А. – Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Триада-Х, 2002.-128 с
4. Блинова А.С., Звягин А.А., Почивалов А.В. – Гастроэнтерологические заболевания у детей. – М.: Феникс, 2008.-92 с.
5. Гастроэнтерология детского возраста/ под ред Бельмер С.В., А.И. Хавкина.-в 2 т.-М.: Медпрактика, 2003-360 с.
6. Детская гастроэнтерология/ под ред А.А. Баранова, Е.В.Климанской.- М., 2002.-592 с
7. Диетотерапия при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста: пособие для врачей/ под ред К.С.Ладодо и др.-М., 2000.-28 с
8. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка) под ред А.А. Баранова, Е.В.Климанской.- М., 1999.-210 с
9. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н.- Диареи у детей.-М: Дрофа, 2001.-154 с
10. Немилова Т.К., Мейланова Ф.В.- Диагностика и лечение пороков ротации и фиксации кишечника: методич. Рекомендации.-СПб.,2000
11. Pediatric Gastrointestinal Diseases (Pathophysiology, Diagnosis, Management)/R.Wyllie, J.S.Hyams(Ed.)/-2000-976 p.
12. Turck D., Bennet J.P., Marx J. et al. – Incidence and factors for of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population// J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.-2003; 37:22-26

## Оглавление

1. Введение	4
2. Пороки развития кишечника	5 - 23
3. Дефицит энтерокиназы	23- 25
4. Дисахаридазная недостаточность	24 - 35
5. Мальабсорбция моносахаридов	35 - 39
6. Мальабсорбция аминокислот и жиров	39-47
7. Мальабсорбция минеральных веществ и витаминов	47 - 53
8. Целиакия	53 - 71
9. Хронические воспалительные заболевания кишечника	71 - 98
10. Эксудативная энтеропатия	98 - 102
11. Антибиотик-ассоциированная диарея	101-105
12. Тесты	106-113
13. Ситуационные задачи	113-114
14. Литература	115